

家兔脑出血脑磁感应相位移与颅内压变化的相关性

李 根¹, 孙 建², 秦明新², 金 贵², 彭 斌¹, 宁 旭², 潘文才², 庄 伟², 闫庆广²

1. 重庆大学生物工程学院生物医学工程系, 重庆 400044; 2. 第三军医大学生物医学工程学院电子学教研室, 重庆 400038

【摘要】目的:前期的磁感应相位移(Magnetic Induction Phase Shift, MIPS)研究已经显示, 颅内压(Intracranial pressure, ICP)作为一项参照指标, 它与 MIPS 之间具有一定的基础相关性。本研究通过动物实验进一步分析急性脑出血下, MIPS 与 ICP 变化之间的关系。**方法:**通过给兔子脑部注入 3 mL~6 mL 自体血诱发其急性脑出血。然后对兔子的脑出血模型进行由脑出血引起的 MIPS 和 ICP 变化的对比实验, 分为实验组(7 只)和对照组(4 只)。实验中, 研究者利用自制 MIPS 检测系统和 ICP 监护仪分别采集兔子脑出血过程中的 MIPS 和 ICP 信号, 随后对采集得到的信号进行处理分析。最后, 对 MIPS 与 ICP 的变化进行相关性分析。**结果:**实验组中 MIPS 随着血液注射量的增加而明显下降, ICP 则随着血液注射量的增加呈现出先缓慢上升而后迅速上升的变化趋势。同时兔子的 ICP 和 MIPS 之间呈现出较大的负相关性。另外, 所有实验样本中 MIPS 的斜率变化都表现出先迅速随后转向缓慢的趋势, 恰与 ICP 的变化趋势相反。**结论:** MIPS 在监测脑出血过程中具有良好的早期敏感性, 且其变化与 ICP 的变化呈明显的负相关性, 可见 MIPS 技术在监测脑出血和获取 ICP 信息方面具有较大的价值和潜力。

【关键词】非接触; 颅内压; 急性脑出血; 磁感应相位移

【中图分类号】R318.3

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2015)05-0650-05

Correlation between cerebral magnetic induction phase shift and intracranial pressure changes during the cerebral hemorrhage of rabbits

LI Gen¹, SUN Jian², QIN Ming-xin², JIN Gui², PENG Bin¹, NING Xu², PAN Wen-cai², ZHUANG Wei², YAN Qing-guang²

1. Department of Biomedical Engineering, College of Biomedical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China; 2. Department of Electronics, College of Biomedical Engineering, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: Objective The previous studies on magnetic induction phase shift (MIPS) has proved that the intracranial pressure (ICP), as a reference index, is fundamentally related with MIPS to an extent. The correlation between MIPS and ICP during acute cerebral hemorrhage (ACH) is further analyzed by animal experiments. **Methods** ACH was induced by injecting 3 to 6 mL autologous blood into the brain of rabbits, and then the models of cerebral hemorrhage were divided into experimental group ($n=7$) and control group ($n=4$) to do the MIPS and ICP changes comparative experiments. The signals of MIPS and ICP during ACH were respectively collected by the homemade MIPS detection system and the ICP monitor, and the collected signals needed to be processed. At last, MIPS and ICP changes were made correlation analysis. **Results** With the increase of injection volume in the experimental group, the MIPS decreased significantly, while ICP slowly increase at first and then rapidly increase. A high negative correlation was observed between the changes of ICP and MIPS of rabbits from experimental group. The MIPS slopes of all experimental samples presented a trend from fastness to slowness, with a reverse of the change of ICP. **Conclusion** The MIPS has a good early sensitivity and present a high negative correlation with ICP changes during ACH. The MIPS method is valuable and potential for monitoring ACH and obtaining the ICP information.

Keywords: non-contact; intracranial pressure; acute cerebral hemorrhage; magnetic induction phase shift

【收稿日期】2015-03-17

【基金项目】国家自然科学基金(61372065)

【作者简介】李 根(1990-), 男, 硕士研究生。E-mail: ligen91900@163.com。

【通信作者】秦明新(1960-), 男, 教授, 博士生导师。E-mail: qmingxin@tmmu.edu.cn。

前言

磁感应相移技术(Magnetic Induction Phase shift, MIPS)已被用于心肺活动、脑水肿、脑介电常数测量等研究^[1-5]。这里 MIPS 研究的相关领域是生物组织的电磁特性。研究表明人体阻抗变化的无电极测量可以通过测量感应涡电流的作用来实现^[6]。在过去的文献中已经确定,不同的生物组织具有不同的电磁特性,因此根据这个理论,不同的生物组织可以被辨别^[7-8]。所以,将两个非接触的线圈置于组织附近测量组织电磁特性改变的方法可以作为一种检测组织中临床变化的技术^[9]。

在之前的工作中,研究者设计了模拟脑出血物理模型和一套自制 MIPS 检测系统,然后基于 MIPS 方法,通过相位差测量的模拟实验对本套系统进行了脑出血模型实验评估。模拟实验结果表明相位差的大小是与溶液的体积、溶液的电导率以及工作频率成正比例关系的^[10-15]。这就为 MIPS 方法作为脑出血导致颅内压(ICP)增高和心肺活动的一种新的检测手段提供了可靠的依据。2012年,在上述研究结果的基础上,研究者又进行了另一项检查急性脑出血的动物实验。在这项实验中,研究者首先以0.33 mL/min的速度分别给6只兔子注射自体血液,导致它们出现急性脑出血症状,之后每隔5 min便对其 ICP 和心率进行一次检测。本次实验结果与先期的模拟测试结论相一致,MIPS 方法也可以被用于测量血液注射量。在实验过程中研究者观察到,注血时 MIPS 下降,而 ICP 会升高。为了理解这一现象,研究者试着通过兔子急性脑出血实验来证明 MIPS 与 ICP 的关系。最后研究者讨论了用 MIPS 的方法反应 ICP 信息的可行性问题。

另一方面,临床上长期把 ICP 监测作为一个重要的检查手段。为了避免有创检测存在的感染率高、造成出血等缺点,临床上迫切需要一种能够克服 ICP 接触式无创监护存在的局限性、无创非接触、可实时监测、不受场地限制的无创 ICP 监测手段。而 MIPS 技术,在生物信号检测方面体现出了巨大的潜在优势。本研究将通过动物实验的方法来研究在脑出血过程中 MIPS 与 ICP 变化之间的关系,如果通过对实验观察到的现象及结果的分析,使得 MIPS 方法与 ICP 之间的关系得以被证实,那么就为这种新的低成本的非接触测量方法引入到无创非接触 ICP 监护以及神经外科和神经病患者的症状监测提供了理论支持和实验基础。

1 材料与方法

1.1 动物实验的 MIPS 测量系统

1.1.1 适用于动物实验的传感器 根据系统实际需要,本研究设计和选用圆柱形(螺线管)线圈,用线径为0.8 mm的铜漆包线紧密缠绕而成,线圈直径100 mm,匝数为10。线圈实物图如图1所示。激励线圈和检测线圈呈轴向对称放置。线圈半径都是5 cm,两线圈距离11 cm。双绞线缠绕以避免电磁干扰。

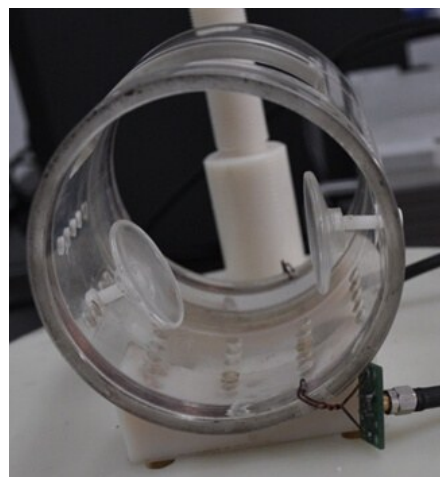


图1 线圈实物图

Fig.1 Figure for coil

1.1.2 MIPS 测量系统的结构框图 如图2所示信号发生器产生一个10.7 MHz频率,5 V的激励电压。激励线圈通电后在检测线圈中产生一个感应磁场,在家兔的大脑中还产生了涡流,导致 MIPS 发生变化。一台 PC 控制生理信号采集仪(6280C, Chengdu Instrument Factory)采集 ECG 信号。一台 Camino MPM-1 型颅内压监护仪测量 ICP 信号。

1.2 脑出血动物模型

选取新西兰大白兔(2.2 kg~3.8 kg, 平均体质量2.5 kg)11只,根据实验的需要,分为实验组(7只)和

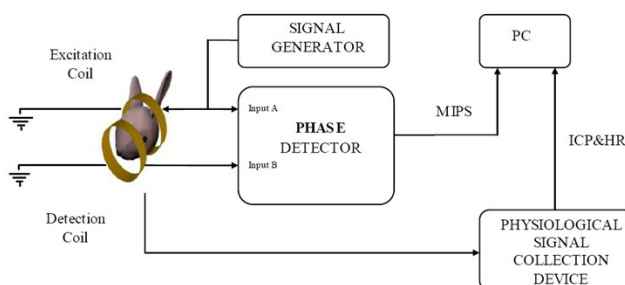


图2 基于家兔脑出血模型的 MIPS 测量系统框图

Fig.2 System block diagram of the MIPS detection method

对照组(4只)。先用乌拉坦(25%, 5 mL/kg)通过耳缘静脉注射麻醉^[15]。然后用立体定位方法^[16]建立急性脑出血动物模型,用立体定位仪确定大脑出位置。沿头骨中线做一个小的皮肤切口确定立体定位。使得头骨前囟位置高于人字缝 1.5 mm。把前囟作为参考点,冠状0平面为(AP0),A1和P1分别是1 mm前和1 mm后的切面。内囊的位置确定在A5和P2之间。研究者确定P1位置为内囊注血点。穿刺点在矢状缝右边6 mm、下面1 mm的位置(这一点正好是P1面)。1 mm的钻头钻入颅骨,一根直径0.7 mm的注射针插入13 mm深。然后用家兔的自体动脉血缓缓注入到实验组家兔的大脑中,同样体积的盐水注入到对照组。如此,家兔内囊脑出血模型建立成功,见图3。

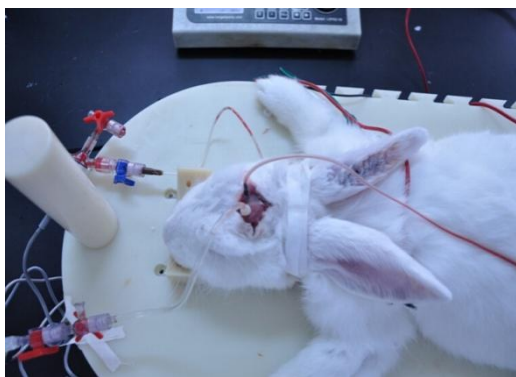


图3 家兔急性脑出血实验模型

Fig.3 Rabbit model of ACH

The model was established by means of stereotactic methods

1.3 MIPS和ICP的相关性的动物实验

1.3.1 实验方案设计 研究者选取7只新西兰大白兔(2.3 kg~3.2 kg,平均体质量2.5 kg)作为实验组,建立内囊脑出血模型。采用连续实时注血(注血速度0.33 mL/min),利用camino MPM-1型颅内压监护仪进行研究。4只新西兰大白兔(2.2 kg~3.4 kg,平均体质量2.5 kg)作为对照组,采取完全相同的手术和实验过程,唯一不同的就是对照组并不注入自体动脉血。

1.3.2 信号的采集和处理 图4显示了1只急性脑出血家兔(S20121213)的典型数据采集过程。这些信号被持续采集了866 s。从第120秒开始,持续不断的注入自体动脉血,一直到实验结束。注射速度是0.33 mL/min。ICP和ECG的采样率是1000 Hz,而MIPS的采样率是0.2 Hz。因此当注入1 mL自体动脉血的时候,鉴相器测量3 min的MIPS数据,得到36个数据点。为了便于统计分析,研究者用3次样条插

值的方法重采样所有信号到1 Hz。图5显示了1只对照组家兔(S20130114)的典型数据采集过程。

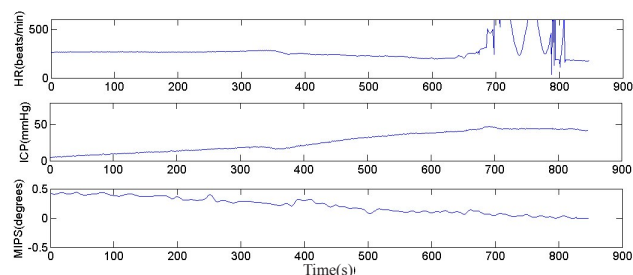


图4 实验组家兔S20121213的HR、MIPS和ICP信号曲线

Fig.4 Data from the experimental setup to detect the MIPS and the physiological signal collecting device (HR, MIPS and ICP; ACH rabbit S20121213 of the experimental group)

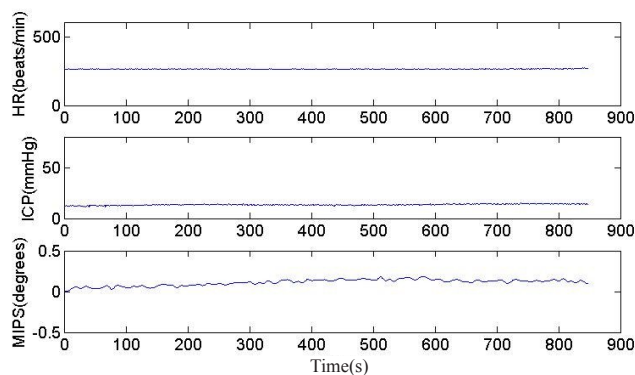


图5 对照组家兔S20130114的HR、MIPS和ICP信号曲线

Fig.5 Data from the experimental setup and the physiological signal acquisition device (HR, MIPS and ICP; normal rabbit S20130114 of the sham-operated control group)

2 结果分析与讨论

如图4和图5所示信号被分为4个部分:I,II,III和IV阶段。HR从0到500 s都很稳定。在I阶段(0 s到120 s),实验组和对照组家兔的ICP和MIPS基本有着相同的变化,ICP变化范围在 ± 1 mmHg而MIPS变化范围在 ± 0.005 degrees。

在第II阶段(120 s~250 s),实验组家兔的ICP从9 mmHg增加到20 mmHg,MIPS从0.4 degrees下降到0.2 degrees。对于实验组家兔(例如样本S20121213)来说,注射体积为0.7 mL。由于脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)的代偿作用,ICP增高缓慢,而MIPS下降。随着注入体积的不断增多,ICP不断开始增高,CSF不断被挤出大脑。CSF的这种调节功能导致ICP的缓慢增高。而MIPS有很高的灵敏度,斜率变化很大。原因在于,CSF电导率很高,CSF代偿调节,导致大脑整体平均电导率的变化^[10-15]。CSF的体积不

断的变化,导致大脑整体平均电导率的下降,进而MIPS有着巨大的下降。

第III阶段是血容量调节的阶段(250 s~520 s)。ICP迅速上升至60 mmHg而MIPS从0.2 degrees下降到0.1 degrees。对于脑出血家兔来说(例如样本S20121213),注入液体的体积是1.4 mL。这个阶段主要是脑容量的调节作用占据主导,即使这种调节作用不如CSF的代偿调节。因为这种弱的调节作用,导致颅内内容物增加的时候,ICP有个很大的上升过程。而此时颅内内容物增加缓慢,血液电导率也比CSF的要小得多,因此,MIPS敏感性下降,斜率变化也开始缓慢。

第IV阶段(500 s后)。非常复杂,HR忽上忽下,生命体征开始不稳定,各种代偿和调节功能逐渐丧失,ICP也有剧烈的波动,而此时MIPS由于颅内内容物的改变很少,变化非常缓慢和稳定。

临床研究证实,急性脑出血导致死亡率最高的最大值伴随着脑水肿出现在几天以内^[16-17]。因为脑水肿大部分出现在脑出血的24 h后,所以研究者的实验中,脑水肿对实验的影响很小。因此,脑水肿的体积变化很小,研究者的实验过程时间又很短(大部分在900 s左右),可以基本排除脑水肿的影响。这样可以证明MIPS和ICP增高主要是由急性脑出血导致的。

建立了适合动物实验的传感器后,研究者还对这个传感器模型做了有限元分析(Finite Element Method, FEM)。结果发现,当出血2.22 mL的时候,MIPS下降0.026 degrees。这个结果首先证实了MIPS的确是关于出血体积的函数。但是同实验数据不太符合,主要的原因在于目前的模型过于简单。对比以前的模拟试验,大脑如此复杂,研究者发现对过于简单的模型进行仿真,可能导致结果相差较大。

在家兔生命体征稳定的阶段,研究者分析了MIPS和ICP的数据,实验组和对照组的MIPS信号如图6和图7所示。实验组的7只家兔的MIPS平均值从0.37 degrees下降到0.16 degrees,此时注射量是2.22 mL。这意味着当出血量为1 mL时,MIPS下降0.095 degrees,而ICP上升21.17 mmHg。图6和图7还说明,对照组的4只家兔的MIPS数据由于测量系统有一定的温度漂移,从0.08 degrees缓慢变化到0.1 degrees。对照组ICP数据的缓慢增高可能是因为颅脑损伤导致的自体脑出血和水肿引起的。根据上述的实验结果,研究者发现,当出血量为1 mL时,MIPS下降(0.095 ± 0.0035) degrees。如果排除温度漂移,那么MIPS下降的更快。

图8标明的是实验组MIPS的斜率变化图。7只

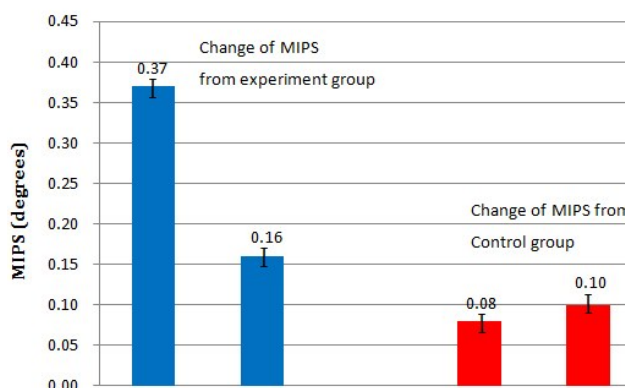


图6 实验组和对照组MIPS对比图

Fig.6 The change of MIPS from experiment group and control group

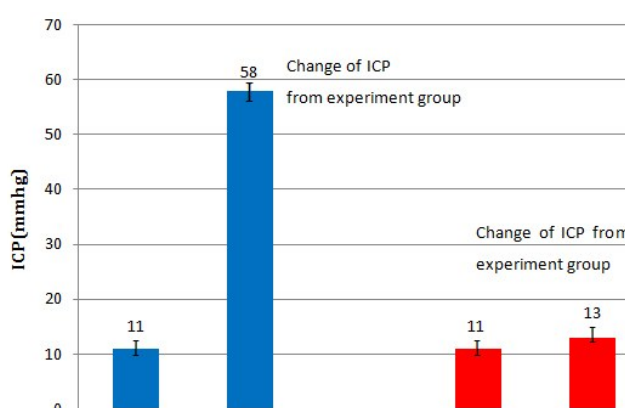


图7 实验组和对照组的ICP对比图

Fig.7 The change of ICP from experiment group and control group

脑出血家兔的斜率在 1.6079×10^{-4} 和 1.9076×10^{-4} 之间。研究者很清楚地看到所有实验样本的MIPS的斜率变化由快到慢。这个趋势提示研究者,在脑出血的早期,MIPS有着更高的灵敏度。而此时ICP都是从慢到快升高。这个发现告诉研究者,这种方法可以用于监测脑出血,并且比ICP检测有更好的前期敏感性。

表1显示了ICP与MIPS的相关性分析结果,7只实验组家兔的ICP和MIPS呈负相关,相关系数是0.50804到0.90914。

通过MIPS方法检测脑出血的发生和发展,有潜力成为一种简单、无创非接触的方法。MIPS方法毫无疑问可以用在如急救场合、重症监护室和其他医疗场合,体积可以做得很小和便携。

3 总结

本文通过动物实验的方法,揭示了在脑出血过程中,MIPS随着出血量的增加呈逐步下降趋势,ICP

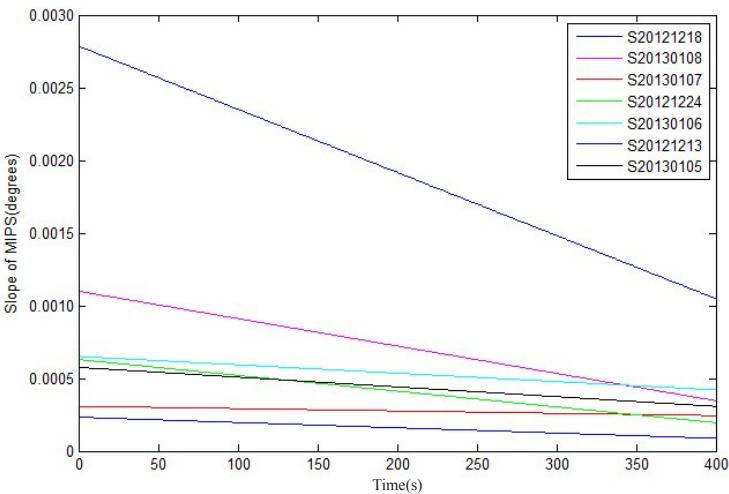


图8 实验组家兔的斜率变化图
Fig.8 The slope of MIPS from experiment group

表1 实验组ICP与MIPS的相关性分析

Tab.1 Correlation analysis of ICP and MIPS from experiment group

Sample	Correlation coefficient	P value
S20121213	-0.50804	0.01
S20121224	-0.8751	0.01
S20121226	-0.7798	0.01
S20121228	-0.7965	0.01
S20130105	-0.86402	0.01
S20130107	-0.90914	0.01
S20130108	-0.86921	0.01

随出血量的增加呈先缓慢上升后迅速上升的趋势。而且 MIPS 与 ICP 的变化具有很好的负相关性。另外,MIPS 检测脑出血具有早期敏感性。这个结果提示研究者 MIPS 方法除了可以连续监测脑出血导致 ICP 增高的病变过程,还可以有早期预警的功能。但是总体来说这只是一个初步的研究,研究者下一步将提高自制测量系统的检测水平,为建立临床可以应用的 ICP 无创非接触测量方法打下良好的理论和实验基础。

【参考文献】

[1] Scharfetter H, Casañas R, Rosell J. Biological tissue characterization by magnetic induction spectroscopy (MIS) requirements and limitations[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2003, 50(7): 870-880.
[2] González CA, Horowitz L, Rubinsky B. In vivo inductive phase shift

measurements to detect intraperitoneal Fluid[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2007, 54(5): 953-956.
[3] Steffen M, Heimann K, Bernstein N, et al. Multichannel simultaneous magnetic induction measurement system (MUSIMITOS)[J]. Physiol Meas, 2008, 29(6): 291-306.
[4] Rojas R, Rubinsky B, González CA. The effect of brain hematoma location on volumetric inductive phase shift spectroscopy of the brain with circular and magnetron sensor coils: a numerical simulation study[J]. Physiol Meas, 2008, 29(6): 255-266.
[5] Chen Y, Yan M, Chen D, et al. Imaging hemorrhagic stroke with magnetic induction tomography: realistic simulation and evaluation[J]. Physiol Meas, 2010, 31(6): 809-827.
[6] Tarjan PP, McFee R. Electrodeless measurements of the effective resistivity of the human torso and head by magnetic induction[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 1968, 15 (4): 266-278.
[7] Foster KR, Schwan HP. Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review[J]. Crit Rev Biomed Eng, 1989, 17(1): 25-104.
[8] González CA, Rubinsky B. A theoretical study on magnetic induction frequency dependence of phase shift in oedema and hematoma[J]. Physiol Meas, 2006, 27(9): 829-838.
[9] Qin MX, Jiao LC, Li SJ, et al. Electromagnetic relation of single measurement channel of MIT and computing of electromagnetic parameters in measurement of brain conductivity[J]. Journal of Fourth Military Medical University, 2004, 25(21): 2007-2010.
[10] Liang WW, Qin MX, Jiao MK, et al. Phase detection based on the lock-in amplifier SR844 and experiments of brain neuron cells in MIT system[C]. Int Conf Biomed Engineering Informatics, 2008: 638-642.
[11] Jiao MK, Qin MX, Liang WW, et al. Design and implementation of a new type excitation source and the optimal excitation coil for MIT [J]. Biomed Eng, 2009, 26(2): 2345 - 2348.
[12] Xu L, Qin MX, Jin G. Study of PSSMI for cerebral hemorrhage detection: an experimental simulation. 4th Int[C]. Conf on Image and Signal Processing, 2011: 266-268 .
[13] Jin G, Qin MX, Wang C. Experimental study on simulated cerebral edema detection with PSSMI[C]. Conf on Electric and Electronics, 2011: 2771-2775.
[14] Sun J, Jin G, Qin MX, et al. The detection of chronic cerebral hemorrhage in rabbits with magnetic induction[J]. J Phys Conf Series, 2012, 407(1): 14-23.
[15] Ropper AH, King RB. Intracranial pressure monitoring in comatose patients with cerebral hemorrhage[J]. Arch Neurol, 1984, 41(7): 725-748.
[16] Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality[J]. Stroke, 1993, 24(7): 987-993.
[17] Jan C, Ricardo C, Kurt TK, et al. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2002, 33(9): 2153-2154.