

脑电非线性分析在医学研究中的应用

滕晶¹, 王玉来², 姚斌³, 尹岭³

[摘要] 脑电非线性分析是基于非线性动力学原理和方法研究脑电信号复杂性和信号间相互联系的方法, 可以提供有关神经网络功能、相互联系的信息及大脑功能活动变化轨迹等情况。脑电非线性分析在现代医学中主要用于神经精神疾病研究、麻醉深度监测、睡眠研究等方面, 而在中医学研究中的应用则刚刚起步。该法的应用使人们对大脑的研究有了进一步的拓展。

[关键词] 脑电非线性分析; 医学研究; 应用; 综述

Application of Electroencephalogram Non-linear Analysis (review) TENG Jing, WANG Yu-lai, YAO Bin, et al. The Attached Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250011, Shandong, China

Abstract: Electroencephalogram non-linear analysis is one of the methods to study brain electric signal complexity and the mutual connection of signals based on the non-linearity principle and method. It can provide condition such as the neural networks function, contact information, the changing trajectory cerebrum function activity. It can be used for nerve spirit disease studying, the depth anaesthetize monitor, the sleep studies in modern medicine, it breaks the ice in traditional Chinese medicine just now. The application of electroencephalogram non-linear analysis has open up an exhibition further to cerebrums research.

Key words: electroencephalogram non-linear analysis; medical science studies; application; review

[中图分类号] R741.044 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)08-0748-03

[本文著录格式] 滕晶, 王玉来, 姚斌, 等. 脑电非线性分析在医学研究中的应用[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(8): 748-750.

非线性科学作为当今科学界最活跃的学科之一, 已经被广泛运用到生命科学的许多学科中。脑电非线性分析是基于混沌与分形理论等非线性动力学原理和方法研究脑电信号复杂性和信号间相互联系的方法, 可以提供有关神经网络功能、相互联系的信息, 以及大脑功能活动变化轨迹等情况^[1]。脑电非线性分析使人们对大脑的研究有了进一步的拓展。

1 非线性动力学分析方法应用于脑电图的基础

人的大脑是复杂的、自组织的非线性动力学系统, 也是人体内功能和结构最复杂的器官, 包含上千亿个神经细胞, 神经突触更是达到了 10^{14} 数量级。作为大脑基本结构和功能单位的神经元, 彼此之间通过轴突和树突连接起来, 形成一个巨大而又复杂的神经网络。脑电是大脑神经元兴奋性和抑制性突触后电位的总体反映, 神经元的电活动是神经系统传输和处理信息的基本方式之一, 而且是不规则的。由于脑电图每个电极反映了成百万神经元的活动, 其中包含关于网络层次的信息, 特别是局部网络的同步和相隔较远网络的耦联情况。因此, 脑电中包含了大量非线性单元(结构)活动的信息; 由巨量神经元及其突触形成的神经网络完全有可能使脑电信号表现出混沌特性。总之, 脑电信号是大量神经细胞的非线性耦合, 是一个高度非线性的多单元连接的复合体^[2]; 脑电活动具有确定性混

沌特性^[3]。

2 脑电非线性分析在现代医学研究中的应用

2.1 在神经精神疾病中的应用

2.1.1 癫痫 癫痫是脑电非线性分析研究的热点和前沿。对脑电进行非线性动力学分析可以了解功能失调脑电活动的相空间结构及其相互关系, 有助于了解癫痫发生和发展的相空间结构和过程, 判断癫痫灶的方位, 预测癫痫发作和有效预防癫痫发作^[4,5]。在癫痫活动过程中, 脑电的非线性动力学变化比常规脑电图更显著和灵敏。随着癫痫的发作, 脑电活动的相关维数、分数维数、复杂度、Lyapunow 指数、自由度等非线性动力学指标逐渐减低^[6]; 由于同一类型的癫痫的脑电活动动力学特征和相空间的变化过程基本相同, 因此对脑电进行非线性动力学分析可以探测癫痫灶和评估抗癫痫药的疗效, 即使在癫痫发作间歇期也有此特征^[7]。癫痫患者脑电的非线性动力学早在癫痫发作前就已发生明显变化, 根据这一特征可以对癫痫发作进行早期预测。Le Van Quyen 等已开发出在癫痫发作前数分钟预测癫痫的脑电非线性分析系统。如果癫痫的发作能准确及时预测, 可以运用药物或电刺激等方法有效阻止癫痫发作, 这对癫痫的控制, 特别是对难治性癫痫的控制非常重要。

2.1.2 抑郁症 目前, 针对情感性精神障碍的脑电研究多采用线性分析方法, 但稳定性和敏感性等均不尽如人意。Aftanas 等应用非线性分析方法研究了受试者在不同情感刺激(正性、中性和负性)下的变化情况, 认为非线性分析对线性分析所不能及的情感处理的细微方面很敏感^[8]。姚斌等用近似熵(ApEn)对 18 名更年期抑郁患者和 18 名同年龄段正常妇女在安静闭眼状态下的脑电数据进行分析, 结果表明, 与正常对照组比较, 安静闭眼状态下更年期抑郁患者大脑皮质的大部分区域 ApEn 出现增高, 脑电非线性分析可以相对客观和准确地观测

基金项目: 1. 国家自然科学基金(30472213); 2. 北京市自然科学基金(7042029)

作者单位: 1. 山东中医药大学附属医院, 山东济南市 250011; 2. 北京中医药大学东方医院, 北京市 100078; 3. 中国人民解放军总医院神经信息中心, 北京市 100853。作者简介: 滕晶(1972-), 女, 山东济南市人, 讲师, 主治医师, 博士, 主要从事神经系统疾病的研究及中医内科学教学。

到更年期抑郁患者的皮质电活动变化^[9]。

2.1.3 精神分裂症 认知过程由感知、思维、注意、记忆等组成,和大脑的高级神经功能有关。Kirsch 等的研究结果显示,精神分裂症患者和正常人认知作业任务完成情况和关联维数(D_2)存在差异;两组 D_2 基线水平无差异,在作业开始的第一分钟,对照组显示 D_2 下降,而患者组则无改变^[10];此结果反映了正常人能够使其信息处理系统与认知作业相适应,并集中注意力于此作业;而精神分裂症患者则有缺陷。Rockstroh 和 Keil 等发现,精神分裂症患者的 D_2 低于正常人^[11,12];Lee 和 Caser 等认为,混沌方法有助于揭示精神分裂症患者的大脑功能变化^[13,14]。陈兴时等的研究显示,正常组和精神分裂症组在进行思维活动时,与安静状态相比 D_2 增加^[15]。 D_2 增加与参加作业的大脑皮质的特定区域有关,说明 D_2 和点关联维数(PD_2)随着认知过程复杂程度的增大而增加。

2.1.4 痴呆 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是痴呆的常见类型。AD 患者和正常老年人相比, α 成分频率减慢,并伴弥漫性的 θ 活动,甚至 δ 活动,但这种改变不具备特异性,再加上一些 AD 患者脑电图可无异常,所以传统脑电分析方法只能作为辅助检查工具。许多研究者认为,非线性动力学分析从认知和大脑皮质动力学活动的层次认识痴呆,能为痴呆的早期诊断、疗效评估等提供更多的客观依据。Jeong 等的研究结果显示,AD 患者的 D_2 和 L_1 明显低于同龄正常对照^[16],表明 AD 患者大脑表现出的混沌行为比健康对照组少。Jelles 等对早期 AD 患者进行研究,发现痴呆患者的 D_2 比正常人低,有更高的可预测性^[17];该试验证实皮质神经元和突触的丢失导致动力学复杂性的减少和认知功能损害。万伯坤等利用复杂度与近似熵对 AD 患者和正常人的脑电进行分析,发现 AD 患者头皮绝大多数导联处脑电图(electroencephalogram, EEG)信号的复杂性测度值均显著低于同龄正常人,平均有 20%~40% 的降幅^[18]。

2.2 用于麻醉深度监测 麻醉的目的是使患者在手术过程中感到舒适,并使手术能顺利进行。传统的麻醉深度监测方法使用间接和非特异性的征候监测麻醉是否适当,这些方法都不能可靠表达麻醉是否适当,也不能很好反映意识水平的变化和大脑皮质电活动情况。寻找用于麻醉深度监测的有效方法是临床迫切需要解决的问题。意识与记忆是麻醉深度研究中的重要组成部分,脑电非线性分析可以通过度量该神经网络信息耦联及交流情况反映意识程度以及信息加工情况(如记忆)。所以,非线性动力学方法更适合监测脑电活动中所包含的麻醉深度变化信息。吴东宇等利用近似熵和关联维数非线性指数监测了异氟醚、七氟醚、地氟醚吸入麻醉以及异丙酚静脉麻醉下的脑电变化,结果显示非线性指数能准确区别入室、麻醉诱导、手术中、复苏和术后觉醒等阶段,能实时监测全麻过程脑电活动的变化,准确反映镇静水平、手术中记忆信息情况(特别是内隐记忆)和麻醉深度的变化情况,并且在受试者间保持相对稳定^[19]。

2.3 在睡眠研究中的应用 睡眠按有无快速眼动分为非快动眼睡眠(non-rapid eye movement sleep, NREM)和快动眼睡眠(rapid eye movement sleep, REM)。非快动眼睡眠又分为 I、II、III、IV 四期睡眠。脑电是睡眠深度监测很有潜力的方法。

不同睡眠时期的脑电图有不同的形态特征。近年来的研究表明,脑电波是有源的、因果的、时变的、非平衡的复杂非线性动力学信号。因而,目前的睡眠研究主要集中在睡眠过程中的非线性动力学特性以及睡眠分期等方面;研究者尝试利用不同的非线性动力学参数、多个非线性动力学参数结合、非线性动力学分析结合谱分析以及寻找更加适合的参数描述睡眠过程中非线性动力学变化的特性。刘慧等比较了近似熵、复杂度和功率谱熵方法应用于睡眠脑电信号监测过程的效果,并采用功率谱熵方法进行统计分析,结果表明功率谱熵和频域法结合的方法能较好地反映睡眠深度变化过程,具有计算简便、可实时分析的优点^[20]。

3 脑电非线性分析在中医学研究中的初步应用

3.1 对中医证候的研究 证是疾病在发生发展过程中某一阶段的病理概括,是中医学辨证论治的主体,证候的客观化、标准化和实质研究对中医学的现代化发展有着重要的意义。中医证候研究虽然经过了几十年的探索,但未取得突破性进展。证候是一个十分复杂的生命现象,证候的现代研究不仅要与生命科学接轨,更要与整个自然科学接轨,因此,应该也只有及时运用自然科学最前沿的新技术、新方法,才有可能取得突破性的成果。本课题组率先利用脑功能成像技术联合脑电非线性分析开展了对中医常见证候肝气郁结证的研究,已经完成 30 例受试者(肝气郁结组 15 例、正常组 15 例)安静睁眼、安静闭眼状态下的自发脑电和有认知任务条件下的脑电的采集,结果显示,肝气郁结证患者有认知功能改变,提示脑电非线性分析能相对客观和准确地观测到肝气郁结证患者大脑皮质的电活动变化,可以用于肝气郁结证的脑机制研究。

3.2 对针灸作用机理的研究 针灸是中华医学中的奇葩,是千百年来在医疗实践中发展起来的医学,其治疗作用已得到世界公认,但针灸的作用机理至今尚不清楚。针灸是根据经络理论进行对症取穴,有一种关于经络的“电路假说”,认为经络存在着“低阻线”,针灸时对细胞的电性能产生影响。人体器官是在脑及神经系统“生物密码电信号”控制下进行活动并发挥功能的^[21]。因此,通过脑电非线性分析可以更有效地研究针灸作用的中枢机制。目前,我们正与中国人民解放军总医院合作进行针灸治疗肝气郁结证的脑电非线性分析研究,以期通过此项研究探索研究针灸作用机制的新方法和新途径,为针刺作用机理的研究提供客观、可视性的实验依据。

综上所述,非线性动力学的成功引入,拓展了脑电分析的空间,脑电非线性分析在医学研究中的广泛应用^[22,23],尤其是在中医学研究中的初步应用,使我们获得了许多前所未有的信息。我们相信,在不久的将来,包括脑电非线性分析在内的诸多新技术、新方法的应用,必将为推动医学的进步作出重要贡献。

[参考文献]

- [1] 陈雪丽,姚斌,魏东宁,等. 脑电非线性分析在心算和定向研究中的应用[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(12): 978-980.
- [2] Pritchard WS, Duke DW. Measuring "Chaos" in the Brain: A tutorial review of EEG dimension estimation[J]. Brain Cognitive, 1995, 27: 353-397.
- [3] Lopes-da-Silva FH. Neural mechanism underlying brain wave: from neural branches to networks[J]. Electro Clin Neurophysiol, 1991, 79: 81-93.

- [4] Savit R, Li D, Zhou A W, et al. Understanding dynamic state changes in temporal lobe epilepsy[J]. J Clin Neurophysiol, 2001, 18(3): 246—249.
- [5] Le Van Quyen M, Martinier J, Navarro V, et al. Characterizing neurodynamic changes before seizures[J]. J Clin Neurophysiol, 2001, 18(3): 191—208.
- [6] Widman G, Lehnertz K, Urbach H, et al. Spatial distribution of neuronal complexity loss in neocortical lesional epilepsies[J]. Epilepsia, 2000, 41(7): 811—817.
- [7] Schiff ND, Labar DR, Victor JD. Common dynamics in temporal lobe seizures and absence seizures[J]. Neuroscience, 1999, 91(2): 417—428.
- [8] Aftanas LI, Lotova NV, Koshkarov VI, et al. Non linear dynamic complexity of the human EEG during evoked emotions[J]. Int J Psychophysiol, 1998, 28(1): 63—76.
- [9] 姚斌, 吴东宇, 朱克, 等. 更年期抑郁患者的脑电非线性分析[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(4): 285—286.
- [10] Kirsch P, Besthor C, Klein S, et al. The dimensional complexity of the EEG during cognitive tasks reflects the impaired information processing in schizophrenic patients[J]. Int J Psychophysiol, 2000, 36(3): 237—246.
- [11] Rockstroh B, Watzl H, Kowalik ZJ, et al. Dynamical aspects of the EEG in different psychopathological states in an interview situation a pilot study[J]. Schizophr Res, 1997, 28(1): 77—85.
- [12] Keil A, Elbert T, Rockstroh B, et al. Dynamical aspects of motor and perceptual processes in schizophrenic patients and healthy controls[J]. Schizophr Res, 1998, 33(3): 169—178.
- [13] Lee YI, Zhu YS, Xu YH, et al. The nonlinear dynamical analysis of the EEG in schizophrenia with temporal and spatial embedding dimension[J]. J Med Eng Technol, 2001, 25(2): 79—83.
- [14] Gaser C, Volz HP, Kiebel S, et al. Detecting structural changes in whole brain based on nonlinear deformations - application to schizophrenia research[J]. Neuroimage, 1999, 10(2): 107—113.
- [15] 陈兴时, 王红星, 张明岛, 等. 精神分裂症的脑电非线性动力学[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2006, 26(2): 169—171.
- [16] Jeong J, Kim SY, Han SH. Non-linear dynamical analysis of the EEG in Alzheimer's disease with optimal embedding dimension[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1998, 106(3): 220—228.
- [17] Jelles B, Strijers RLM, Hooijer CH, et al. Non-linear EEG analysis in early Alzheimer's disease[J]. Acta Neurol Scand, 1999, 100: 360—368.
- [18] 万伯坤, 陈蹇, 蔡宏志. 早老性痴呆的脑电复杂度与近似熵特征分析[J]. 北京生物医学工程, 2005, 24(2): 103—107.
- [19] 吴东宇, 贾宝森, 尹岭. 脑电非线性分析在麻醉深度监测中的应用[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(1): 40—42.
- [20] 刘慧, 和卫星, 陈晓平. 睡眠脑电的非线性动力学方法[J]. 江苏大学学报(自然科学版), 2005, 26(2): 174—177.
- [21] 陈明彪. 人组织、器官“状态生物密码脑电信号”与针灸机理关系探究及采用的针灸构想装置[J]. 医疗卫生装置, 2004, (6): 176—178.
- [22] 陈雪丽, 姚斌, 吴东宇, 等. 脑卒中后脑电非线性动力学特性分析[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(5): 408—409.
- [23] 陈雪丽, 姚斌, 吴东宇, 等. 脑电非线性动力学分析方法在视觉记忆中的应用[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(6): 489—490.

(收稿日期: 2007-01-16)