



基于互样本熵脑网络的脊髓电刺激下微意识状态患者脑功能评估

梁振虎^{1,2}, 任娜^{1,2}, 王勇^{1,2}, 李佳妮^{1,2}, 白洋³, 李小俚⁴, 何江弘^{5*}

1. 燕山大学电气工程学院, 秦皇岛 066004
2. 河北省智能康复及神经调控重点实验室, 秦皇岛 066004
3. 杭州师范大学医学院基础医学系, 杭州 310000
4. 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875
5. 中国人民解放军第七医学中心昏迷与脑病调控中心, 北京 100053

* 通信作者. E-mail: he_jianghong@sina.cn

收稿日期: 2020-01-11; 修回日期: 2020-02-15; 接受日期: 2020-03-12; 网络出版日期: 2021-04-20

国家自然科学基金 (批准号: 61673333, 81230023, 81771359) 和河北省自然科学基金优秀青年基金 (批准号: F2018203281) 资助项目

摘要 脊髓电刺激作为一种有效的意识促醒手段已经在临床上得到了较为广泛的应用, 但是其内在机制仍不完全明确. 本文将正常人静息态脑电作为对照组, 利用样本熵对微意识状态患者的脊髓电刺激前后的脑电信号进行计算, 并分析了基于互样本熵构造的脑网络在刺激前后的变化. 结果表明, 脊髓电刺激提高了微意识状态患者额叶和中央区内的脑电信号复杂度; 还提高了患者在额叶内、中央区以及额叶与其他脑区间的高频段 ($\alpha \sim \gamma$, 8~45 Hz) 的耦合模式复杂度, 表明通道间信息交互作用的显著增强; 同时, 患者高频段脑网络平均聚类系数增加, 平均特征路径长度减少, 小世界特性显著提升 (在 α , β , 和 γ 均为 $p < 0.001$). 相对于健康对照组, 这些指标变化的方向趋向于正常人静息态的脑功能. 样本熵和互样本熵在脊髓电刺激后与健康对照组在某些脑区内或脑区间上无显著差异 (比如, β 和 γ 频段的样本熵值在额叶和中央区 ($p > 0.05$)), 但是高频段的脑网络参数仍有显著差异 (比如, 高频段小世界网络特征 $p < 0.001$). 因此, 我们认为这些变化是脊髓电刺激对大脑产生了一个“短时程效应”. 我们推测脊髓电刺激对脑功能的重塑有一定的促进作用. 本研究对脊髓电刺激的内在机理提供了新的解释, 同时也为微意识状态患者的脑功能评估提供了新的思路.

关键词 微意识状态, 脑电, 脊髓电刺激, 互样本熵, 脑网络

引用格式: 梁振虎, 任娜, 王勇, 等. 基于互样本熵脑网络的脊髓电刺激下微意识状态患者脑功能评估. 中国科学: 信息科学, 2021, 51: 940-958, doi: 10.1360/SSI-2020-0010
Liang Z H, Ren N, Wang Y, et al. Brain function evaluation in the minimally conscious state using cross-sample entropy based on brain network measure under the spinal cord stimulation (in Chinese). Sci Sin Inform, 2021, 51: 940-958, doi: 10.1360/SSI-2020-0010

1 引言

随着科技水平的不断提高,针对危重患者的治疗和监护体系也迅速发展,各类严重颅脑损伤患者的死亡率明显降低.但是,在临床上有一部分脑功能严重受损的患者在脱离急性昏迷期后会发展成为介于清醒和昏迷之间的中间状态,即意识障碍.意识障碍是一种多病因的脑部疾病,其病程有可能长达数十年,临床主要表现为有觉醒而无明确稳定意识^[1].意识障碍可分为两类状态,植物状态(vegetable state, VS)和微意识状态(minimally conscious state, MCS)^[2].

MCS 患者的治疗是一项长期而且艰巨的任务,国内外医学界对此进行了许多探索,其中包括药物、针灸、高压氧、音乐刺激等常规的康复治疗^[3,4],但是这些方法疗效并不显著而且目前并没有可以形成指南的治疗体系.

值得关注的是,电刺激在神经科学和康复领域受到了广泛的关注.有研究表明,脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)在 MCS 患者的治疗过程中取得了较为明显的效果^[5,6].SCS 技术在应用于 MCS 患者的神经调控之前,已在心血管疾病治疗和镇痛等多个方面取得了成效^[7].在针对意识障碍患者的临床促醒治疗中,将刺激电极放置在颈髓 C2-4 水平硬膜外正中中部.一般认为,电刺激经高颈部脊髓上行达脑干,再经两个激活系统(上行网状结构激活系统和丘脑下部激活系统)传到大脑皮层.临床认为脊髓电刺激在上行网状激活系统起始部的脉冲刺激,可通过增强意识冲动的活动,及改善神经传导状态,使脑电(electroencephalography, EEG)活动增强.同时,调节颈部交感神经节的活动可增强脑血流,提高脑糖代谢水平,并促进儿茶酚胺类神经递质去甲肾上腺素和多巴胺的释放,并激活部分蛋白酶增强生物信号调制,引发与意识相关神经环路的功能变化^[8].还有文献提到 SCS 可能是通过对网状结构——丘脑通路直接作用增强大脑皮层的特异性放电^[9].此外,脊髓刺激器能够产生不同样式的刺激电流,通过刺激电流可以调控脊髓神经元的兴奋性和放电频率进而产生兴奋性或者抑制性效果^[10,11].尽管已有很多文献研究了脊髓电刺激对大脑功能的影响,但其对 MCS 患者的脑功能影响机制还有待进一步探索^[12].

由于大脑是一个高维度复杂系统,近年来,许多的研究者从非线性角度分析脑功能的变化,比如熵、复杂度、Hurst 指数、相关维度等.在这些方法中,样本熵作为一种经典的非线性方法被广泛地应用于睡眠分期、麻醉深度估计以及癫痫预测等方面的 EEG 分析中,并取得了很好的效果^[13,14].与样本熵(sample entropy, SE)相对应,针对脑区间/通道间的耦合,有学者提出采用互样本熵(cross-sample entropy, cSE)评估脑的复杂度变化^[15].其实质是测量两个时间序列的条件规则重复度,进而反映两个时间序列相关性.互样本熵的优势在于其抗干扰能力强,并且互样本熵去掉了模板间的自匹配,能够更准确地量化两导 EEG 之间的耦合强度^[16].基于此,本研究选择利用互样本熵对 MCS 患者脊髓电刺激手术前后的 EEG 信号进行深入的分析.

目前,脑网络的研究已成为神经科学领域的热门话题,基于图论理论分析脑网络能够有效表征复杂脑网络的拓扑特性.研究人员发现,脑网络中存在许多本地局部连接和一些随机的长距离连接,是一种小世界网络^[17].而脑区间信息的集成是表征意识的重要标志,从脑功能网络中提取的特征路径长和聚类系数等参数可以有效地反映出脑意识的变化^[18].本文基于图论理论分析了 MCS 患者脑网络在刺激前后的小世界特性变化.基于图论理论,每个电极通道可定义为脑网络中的节点,两通道之间的相互关系可定义为网络中连接节点的边.脑网络中的每个节点和其他节点之间的关系应是对称的,也就是用于构造脑网络的算法得出的指标应是无方向性的指标,互样本熵算法满足以上条件,因此本研究基于互样本熵进行了脑网络的构造和分析.进而,基于图论的脑网络理论对 MCS 患者脑功能变化进行评估.

本研究首先利用样本熵计算了 MCS 患者在脊髓电刺激前后的单通道 EEG 信号的变化, 旨在探究脊髓电刺激对脑功能在单通道 EEG 的繁杂程度的影响和空间变化. 其次基于互样本熵量化了 MCS 患者 EEG 通道间的耦合模式复杂度, 并且分脑区内和脑区间分析了在脊髓电刺激前后脑电功能连接的变化. 最后采用互样本熵构造并分析了 MCS 患者的全局脑网络的小世界特性, 探究脊髓电刺激影响脑功能变化的内在机制.

2 材料与方法

2.1 脑电数据及预处理

2.1.1 脑电数据描述

本研究在取得陆军总医院伦理委员会批准后, 纳入了 17 名 MCS 患者 (9 男 8 女, 19~65 岁) 的 32 导 EEG. 数据采集经过患者家属或者陪护同意并签署了知情同意书. 患者的病因主要为出血、外伤或缺血缺氧. 本研究纳入的 MCS 患者均无癫痫病史, 且均未接受过钛板颅骨替换和脑起搏器安装手术. CRS-R 评分范围在 SCS 刺激前后的评估值范围为 7~10 min. 所有患者在接受数据采集之前一周均未出现感染等临床症状, 而且在治疗过程中未服用唑吡坦等影响大脑皮层活动的药物. EEG 数据采集使用的是 Brain Products 脑电放大器, 采样率为 1000 Hz, 电极具体位置按照国际标准 10-20 导联放置. 并且需要将电极与患者皮肤之间的阻抗始终保持在 5 k Ω 以内. 数据采集过程中需要保持患者为行为清醒 (睁眼) 状态, 如果他们表现出嗜睡的迹象 (持续闭眼), 则数据采集暂停.

本研究分析的是 MCS 患者在接受脊髓电刺激前后的 EEG 数据, 陆军总医院在对患者进行手术时, 采用的是美敦力植入式脊髓电刺激脉冲刺激器. 刺激电极在患者体内放置的位置为前胸皮下脊髓硬膜上的 C2~C4 处. 电极与刺激器连接的导线放置在脊髓硬膜的中间区域. 刺激器产生的宽度为 210 μ s 幅值为 3 V 的脉冲可以在两个电极间产生电压差. 刺激器的刺激频率等刺激参数可通过体外的无线控制器进行设置. 结合临床经验, 选择的是 70 Hz 的刺激频率^[19]. 本研究中记录刺激前 10 分钟和刺激后 10 分钟的 EEG.

为了与正常人的意识状态做对比, 我们采集了 12 名健康被试 EEG 作为对照组, 包括 5 男 7 女, 年龄 26~50 岁, 每个被试签署了知情同意. 采用 Brain Products 脑电放大器采集 32 通道的 EEG 信号, 每个被试采集睁眼静息态下 10 min 脑电数据.

2.1.2 数据预处理

为了得到准确的神经信号, 保证实验分析结果的准确性, 利用预处理去除或者减小噪声是本研究中至关重要的过程. 本研究在 MATLAB 软件环境中对数据进行离线分析, 信号预处理采用 EEGLAB 工具箱^[20]. 预处理的步骤如下: (1) 去除大振幅噪声 (幅值大于 200 μ V); (2) 利用陷波滤波器将 50 Hz 工频信号去除; (3) 采用 eegfilt 函数提取研究感兴趣的 1~45 Hz 的 EEG 信号; (4) 为了降低计算的复杂度, 对信号进行降采样到 100 Hz, 降采样目的是在信号不失真的前提减轻计算负担提高计算速度. 由于降采样这一过程会在 EEG 数据中引入混淆噪声, 我们通过低通滤波消除混叠噪声.

在以上处理的基础上, 我们进一步采用快速独立成分分析算法 (fast independent component analysis, FastICA) 去除 EEG 中肌电和眼电干扰. FastICA 是一种盲源分离方法, 旨在从线性混合信号中寻找信号中最相似的成分, 依次分离成独立成分^[21]. 去除了眼电和肌电后, EEG 数据被提取为每 10 s 一段 50% 交叠率的数据段. 再使用基线 300 ms 的数据平均值去除数据漂移并做平均参考, 有效消除

信号的容积导电影响^[22]. 经过以上处理后的 EEG 数据用于样本熵和脑网络分析.

为了深入研究脊髓电刺激对 MCS 患者脑功能的影响, 本文将每个通道的 EEG 信号按频率分为 5 个频段来分析, 并且将 32 个 EEG 通道信号按电极所处的位置分为 5 个脑区. 5 个频段和对应的频率范围分别为 δ (1~4 Hz), θ (4~8 Hz), α (8~13 Hz), β (13~25 Hz) 和 γ (25~45 Hz). 5 个脑区分别为额叶 (通道 FP1, FP2, Fz, F3, F4, F7 和 F8), 中央区 (通道 FC1, FC2, FC5, FC6, Cz, C3 和 C4), 顶叶 (通道 CP1, CP2, CP5, CP6, Pz, P3, P4, P7 和 P8), 枕叶 (PO3, PO4, PO7, PO8, Oz, O1 和 O2) 以及颞叶 (T3 和 T4). 因为颞叶只有两个通道, 将不作为本文重点研究的脑区. 本文中额叶、中央区、顶叶和枕叶 4 个脑区分别简记为 F, C, P, 以及 O.

2.2 样本熵与互样本熵

样本熵是一种常用的描述复杂度的非线性熵算法, 它适用性强, 可以应用于随机信号、确定信号以及混合型信号等多种信号类型, 且得到稳定指标^[15]. 样本熵衡量的是时间序列中产生新模式的可能性, 即根据当前的信号幅度分布预测未来信号的幅度分布. 其实质上是对序列繁杂程度以及规则性的量化. 从 EEG 分析角度考虑, 样本熵值越接近 0, 表示该样本的 EEG 信号越简单规律; 反之, 若当前的 EEG 信号规则性较弱, 即当前 EEG 信号的幅度分布无法预测未来分布, 则样本熵指标值越接近 1, 表明 EEG 信号越复杂.

2000 年, Richman 等^[15] 在提出样本熵的同时也提出了互样本熵, 具体计算过程如下:

(1) 对于两个长度为 n 的时间序列 x 和 y , 首先将其按照样本熵的方法进行相空间重构为 m 维矢量 $X_m(i)$ 和 $Y_m(i)$. 将序列 x 重构后所得的每一个矢量与序列 y 所得的矢量之间的距离定义为

$$d_{ij}(x||y)^m = \max_{k=0, \dots, m-1} [|X(i+k) - Y(j+k)|]. \quad (1)$$

(2) 设定相似容限距离 r , 统计出满足式 $d_{ij}(x||y)^m \leq r, i, j = 1, \dots, n-m$ 的矢量个数 $N^m(x||y)$, 计算其概率分布:

$$P_r^m(x||y) = \frac{N^m(i)}{n-m+1}, \quad i = 1, \dots, n-m. \quad (2)$$

(3) 计算所得概率分布的平均值:

$$\Psi^m(r)(x||y) = \frac{\sum_{i=1}^{n-m} P_i^m(r)(x||y)}{n-m}. \quad (3)$$

(4) 对于 $m+1$ 维空间, 类似可得

$$\Psi^{m+1}(r)(x||y) = \frac{\sum_{i=1}^{n-m+1} P_i^{m+1}(r)(x||y)}{n-m+1}. \quad (4)$$

(5) 互样本熵定义为

$$\text{cSE} = \ln \frac{\Psi^m(r)(x||y)}{\Psi^{m+1}(r)(x||y)}. \quad (5)$$

与样本熵相同, 互样本熵也不存在自匹配, 因而是一个无偏估计量. 互样本熵可以理解为是一种改进的互近似熵. 为了克服去掉自配而引入的 $\ln 0$, 互样本熵算法将互近似熵中的对数运算移到了加和运算之后. 互样本熵测量的是两个时间序列相空间重构后的条件规则程度. 两序列间的耦合模式越规则, 互样本熵的值会越低, 反之, 模式越复杂熵值越高.

样本熵和互样本熵的主要参数有相似容限距离 r 、嵌入维度 m . Pincus 建议计算样本熵时, m 取值为 1 或者 2, r 取值为 0.1~0.25^[23]. 有文献研究表明, 当嵌入维数 $m = 2$ 时具有有效的统计特

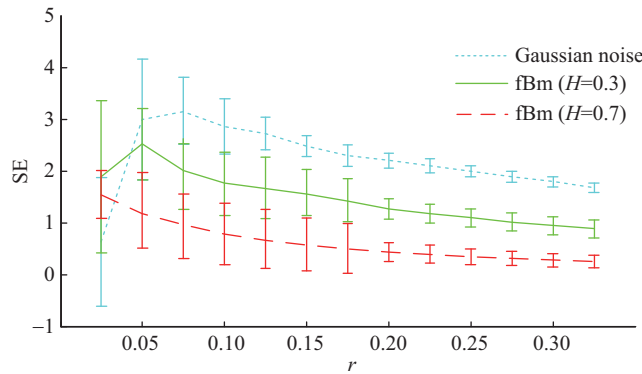


图 1 (网络版彩图) 样本熵的参数选取
Figure 1 (Color online) The parameter selection of SE

性^[24,25]. 在此基础上, 我们通过仿真分析, 固定嵌入维数 $m = 2$, 选取 3 种常见噪声: 分形布朗运动 (Brownian motion) 信号 ($H = 0.2, H = 0.3$) 和高斯 (Gauss) 噪声信号, 进行不同相似容限距离下的样本熵计算. r 的范围为 $0.025 \sim 0.325$, 步进为 0.025 . 如图 1 所示, 当相似容限距离 $r < 0.15$ 时, 无法清楚区分这 3 种状态的噪声信号 (样本熵范围存在交叠); 当 r 增大到 0.2 后, 样本熵对 3 种信号的区分度较好, 所以本文选取相似容限距离 $r = 0.2$.

2.3 脑网络分析方法

描述脑网络可以采用多种度量方法, 其中最重要的两个指标是平均聚类系数和平均特征路径长度. Stam 等^[26] 在 2009 年的研究中给出了用于计算脑网络平均聚类系数和平均特征路径长度的完整定义. 平均聚类系数描述的是与同一个节点相邻的各个节点之间存在相互连接的可能性, 平均路径长度表示网络中两两节点之间最短边缘路径的平均长度^[27]. 平均聚类系数越大, 平均路径长度越短, 表示网络的小世界特性越强, 脑网络越复杂.

聚类系数的定义式为

$$C_i = \frac{\sum_{a \neq i} \sum_{b \neq i, a \neq b} w_{ia} w_{ib} w_{ab}}{\sum_{a \neq i} \sum_{b \neq i, a \neq b} w_{ia} w_{ib}}. \quad (6)$$

全局脑网络的平均聚类系数的表达式为

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i. \quad (7)$$

两个节点之间的特征路径长度的定义为该路径的所有边缘的长度之和. 两个节点 i 和 j 顶点之间的最短路径 L_{ij} 即为具有最短长度边缘的路径. 全局脑网络的平均特征路径长度计算公式为

$$L = \frac{1}{\frac{1}{N(N-1)} \sum_{ij} \frac{1}{d_{ij}}}, \quad (8)$$

其中, $d_{ij} = \frac{1}{w_{ij}}$. 其中调和平均数的作用为消除无边连接带来的计算结果为 0 的情况.

基于聚类系数和平均特征路径长度的小世界特征指数可以定义为

$$S = \frac{C_w}{L_w}. \quad (9)$$

表 1 相对功率密度统计表 (平均值 \pm 标准差)Table 1 The descriptive statistics for the relative power spectral density (mean \pm std)

		δ	θ	α	β	γ
F	Pre-SCS	0.401 \pm 0.057	0.204 \pm 0.055	0.110 \pm 0.025	0.136 \pm 0.026	0.144 \pm 0.049
	Post-SCS	0.405 \pm 0.069	0.214 \pm 0.050	0.097 \pm 0.021	0.130 \pm 0.026	0.149 \pm 0.049
C	Pre-SCS	0.397 \pm 0.066	0.233 \pm 0.037	0.130 \pm 0.024	0.125 \pm 0.029	0.112 \pm 0.021
	Post-SCS	0.382 \pm 0.057	0.247 \pm 0.041	0.120 \pm 0.022	0.122 \pm 0.019	0.125 \pm 0.023
P	Pre-SCS	0.398 \pm 0.063	0.225 \pm 0.031	0.137 \pm 0.029	0.123 \pm 0.022	0.114 \pm 0.022
	Post-SCS	0.379 \pm 0.078	0.224 \pm 0.031	0.128 \pm 0.033	0.128 \pm 0.021	0.136 \pm 0.034
O	Pre-SCS	0.386 \pm 0.059	0.226 \pm 0.036	0.135 \pm 0.026	0.127 \pm 0.019	0.122 \pm 0.033
	Post-SCS	0.346 \pm 0.092	0.199 \pm 0.034	0.114 \pm 0.029	0.140 \pm 0.031	0.196 \pm 0.063

2.4 统计分析方法

本文通过统计频谱的相对功率谱密度分析脊髓电刺激前后频谱能量变化, 并且使用 MATLAB 统计分析工具箱对统计结果进行显著性分析, 从而检验 MCS 患者在接受脊髓电刺激前后指标的变化情况, 以及与正常人指标的差异性. 考虑到指标在不同状态、不同脑区和不同频段的变化, 我们采用三因素方差分析 (three-way ANOVA) 结合多重比较的方法进行显著性分析. 并且需要利用 Bonferroni correction 校正方法对结果进行校正, 根据校正后 p 值判断显著性. 如果 $p < 0.05$, 则表示二者之间存在显著性差异. 三因素方差分析中的 3 个因素分别为: 状态 (刺激前和刺激后)、频段 ($\delta, \theta, \alpha, \beta$ 和 γ)、脑区 (F, C, P 和 O), 3 个因素分别记为 I, II, III. 三因素方差的分析结果中包含两部分, 因素之间的主效应和交互效应. 本文对主效应和交互效应都进行了分析, 旨在分析 MCS 患者意识以及脊髓电刺激的内在机制. 并采用符号 “*” 表示 $p < 0.05$, “**” 表示 $p < 0.01$, “***” 表示 $p < 0.001$.

3 结果与讨论

3.1 频谱分析结果

本文采用多锥度分析方法, 利用基于 MATLAB 的 Chronux 工具箱^{[28]1)}, 计算了脊髓电刺激前后所有通道 10 min 的频谱来说明 SCS 前后 EEG 变化. 如图 2 所示, 为一位微意识患者脊髓电刺激前后的频谱, 可以发现大多数通道的能量集中在 δ 和 θ 频段. 但是通道间仍存在差异, 比如在有些通道 (例如 FP1 和 F7) 中, SCS 之后高频段 (β 和 γ) 的能量增加, 而在 FC1, FC2 和 CZ 通道则没有变化. 能量范围为 $-20\sim 15$ dB. 为了对比不同频段, 不同脑区在刺激前后的差异, 我们分析了 δ (1~4 Hz), θ (4~8 Hz), α (8~13 Hz), β (13~25 Hz) 和 γ (25~45 Hz) 的相对功率谱密度. 每个频段的相对功率谱密度为该频段的功率谱密度与 EEG 信号在 1~45 Hz 频段总功率谱密度的比值^[29]. 针对某一个脑区, 我们计算脑区内所有通道在每个频段相对能量的平均值作为样本进行统计. 结果如图 3 所示, 从统计上看, 脊髓电刺激前后枕叶的相对功率谱密度在所有频段均存在显著性差异 ($p < 0.01$). 电刺激后额叶只在 α 频段存在差异 ($p < 0.05$), 而中央区只在 θ 频段存在差异 ($p < 0.05$), 枕叶是在 γ 频段存在差异 ($p < 0.05$). 具体的相对功率谱密度数值变化以 (平均值 \pm 标准差) 的形式列在表 1 中.

1) <http://chronux.org>.

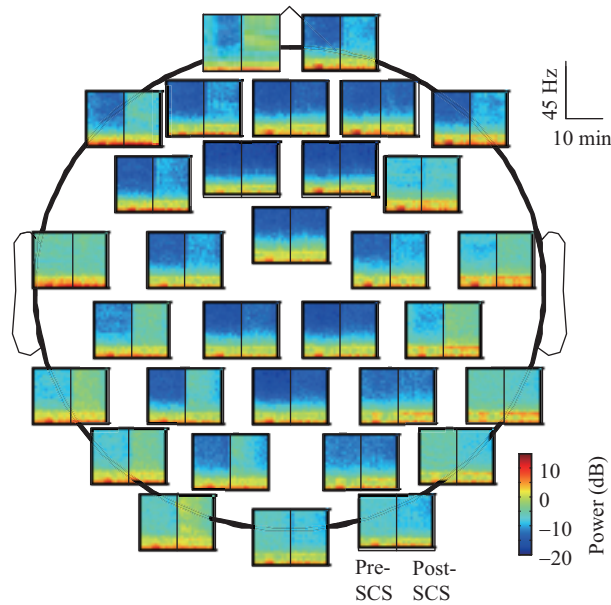


图 2 (网络版彩图) 一位微意识患者 32 通道对应频谱

Figure 2 (Color online) The power spectrum of 32 channels in the corresponding position of one MCS patient

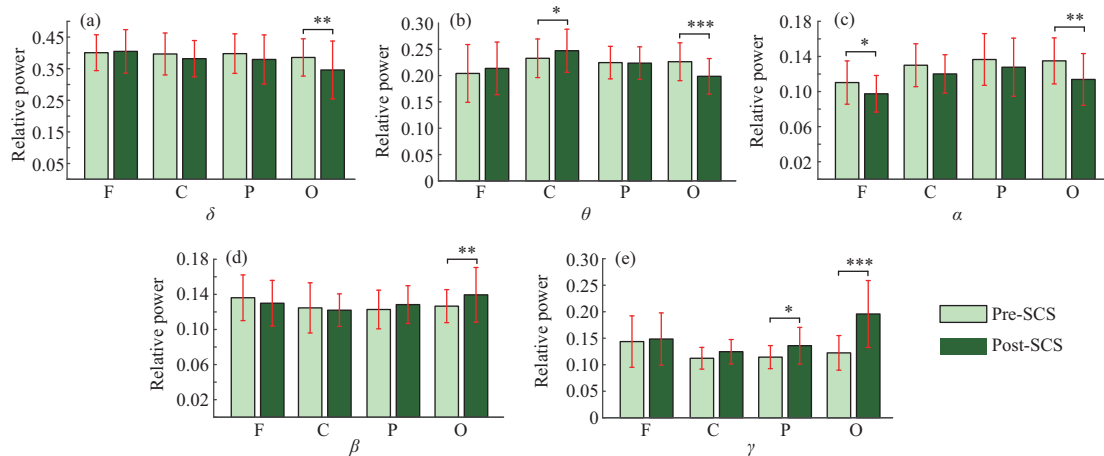


图 3 (网络版彩图) 脊髓电刺激前后不同频段在不同脑区的相对功率谱密度

Figure 3 (Color online) The relative power spectral density of different frequency bands in different brain regions for Pre-SCS and Post-SCS

3.2 样本熵分析结果

本文首先从单通道信号的复杂性角度分析了 17 位 MCS 患者与 12 位正常人静息态的 32 导脑电. 图 4 为一位典型患者各个频段各个通道的刺激前和刺激后各 10 min 的平均样本熵 (图 4(a) 和 (b)), 以及一位正常人睁眼静息态下 EEG 平均样本熵 (图 4(c)). 图中, 颜色越接近红色代表样本熵值越大, 越接近蓝色代表样本熵值越小. 由图 4 可以看出, 样本熵的值在不同通道和不同频段的大小和变化情况并不相同.

为了深入分析患者单通道脑电的复杂性从而反映患者意识程度和脊髓电刺激对脑功能的影响, 本

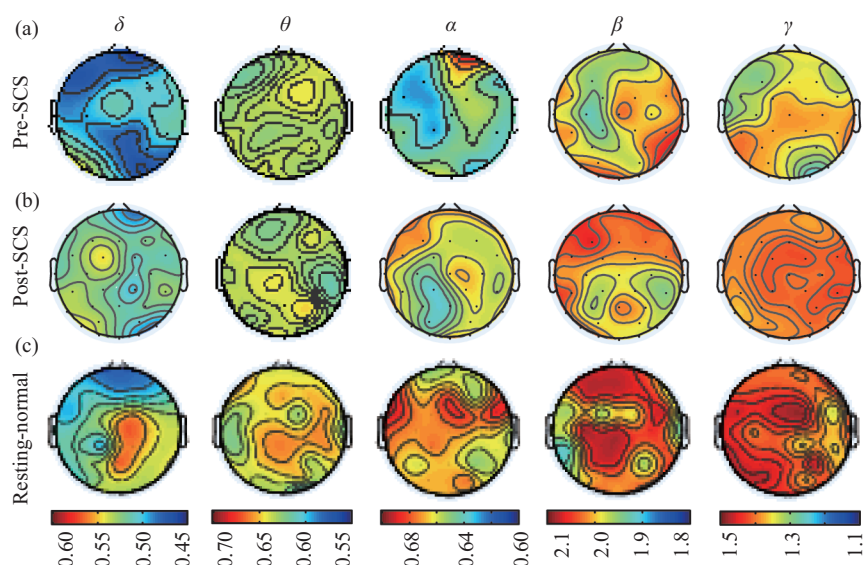


图 4 (网络版彩图) MCS 患者和正常人静息态的样本熵指标地形图. (a) 和 (b) 分别为 MCS 患者刺激前和刺激后的 5 个频段的样本熵指标地形图; (c) 为正常人静息态的样本熵指标地形图

Figure 4 (Color online) The spatial distribution topographic of the SE in an MCS patient and a normal healthy subject. (a) and (b) are the topographic map of the five frequency bands before and after the stimulation, respectively. (c) is the topographic map of the five frequency bands for normal resting state

文对样本熵值进行了分段和分脑区统计, 统计结果和显著性如图 5 所示, 具体的样本熵值以中位数(最小值 ~ 最大值)的形式列在表 2 中. 由图 5 可知在 δ, α, β 和 γ 4 个频段信号中刺激后的样本熵值在前额 (4 个频段均为 $p < 0.001$) 中央区有显著的增强 ($\delta: p = 0.015; \alpha, \beta, \gamma: p < 0.01$), 而各个脑区通道中的 θ 频段信号在刺激前后均无显著变化 ($p > 0.05$). 由图 5 可知, MCS 患者脊髓电刺激后样本熵值更接近于正常人静息态下样本熵值, 并且在 δ, α 频段中, 额叶的刺激前与刺激后的样本熵值与静息态样本熵值存在显著性差异 ($p < 0.001$). 而在 α, β, γ 3 个频段刺激后的样本熵值在中央区与静息态均无显著差异 ($p > 0.05$). 熵值的增大反映了 MCS 患者在经过 SCS 后 EEG 信号复杂度的提升. 这也意味着 EEG 在刺激后出现了更加多样性的信息. 因此我们推测, SCS 改善 MCS 患者脑功能的内在机制有可能是通过提高脑电信号的复杂度实现.

为了减小计算的复杂度, 我们在计算样本熵之前对原始信号做了降采样处理. 运行程序用到的计算机为 Windows10 系统, CPU 为 i5-7400, 运行内存为 8 G. 计算 32 通道样本熵的数据长度为 10 min, 参数设置为 epoch = 10 s, overlap = 0, 相比 1000 Hz 采样率的计算时间, 在 100 Hz 下, 计算时间由 64 min 变为 2 min.

3.3 互样本熵分析结果

本研究计算了 12 名正常人睁眼静息态与 17 名 MCS 患者脊髓电刺激前与电刺激后各个频段两两通道之间 EEG 的互样本熵, 旨在通过量化通道之间耦合模式复杂度反映刺激前后 MCS 患者通道间的信息交互能力, 从而推测 SCS 的内在机制. 其中一位典型患者在接受脊髓电刺激前和刺激后的各个频段的平均互样本熵矩阵如图 6 所示. 每一个矩阵图中的行和列均为按各个脑区排列的 1~30 个通道 (除去颞叶两个通道), 每个小色块的颜色表示互样本熵指标值的大小, 颜色越接近深红色表示互样本熵越大, 颜色越接近深蓝色表示互样本熵越小. 互样本熵是无方向的连接指标, 所以这里只展

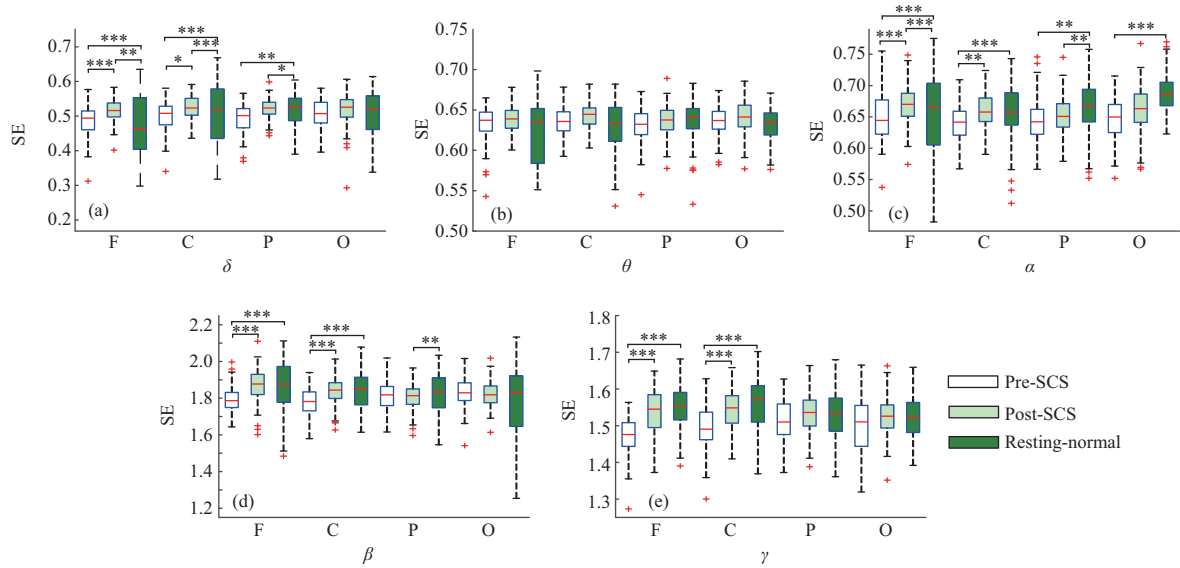


图 5 (网络版彩图) 样本熵统计结果图. (a) δ , (b) θ , (c) α , (d) β 和 (e) γ 5 个频段的样本熵箱线图
Figure 5 (Color online) The statistical results of the SE. The boxplot of (a) δ , (b) θ , (c) α , (d) β and (e) γ band respectively. Each figure includes the boxplot and the significant results of the four brain regions before and after stimulation, and normal resting-state

表 2 样本熵指标统计表 (中位数 (最小值 ~ 最大值))
Table 2 The descriptive statistics for the SE (median (min~max))

		δ	θ	α	β	γ
F	Pre-SCS	0.49 (0.38~0.58)	0.64 (0.59~0.67)	0.64 (0.59~0.75)	1.79 (1.64~1.94)	1.48 (1.36~1.56)
	Post-SCS	0.52 (0.45~0.58)	0.64 (0.60~0.68)	0.67 (0.60~0.74)	1.88 (1.71~2.03)	1.55 (1.37~1.65)
	Resting-normal	0.46 (0.30~0.63)	0.64 (0.56~0.70)	0.67 (0.48~0.78)	1.88 (1.51~2.11)	1.55 (1.41~1.68)
C	Pre-SCS	0.50 (0.40~0.58)	0.64 (0.59~0.68)	0.64 (0.57~0.71)	1.78 (1.58~1.94)	1.49 (1.36~1.63)
	Post-SCS	0.52 (0.44~0.59)	0.64 (0.60~0.68)	0.66 (0.59~0.72)	1.84 (1.68~2.01)	1.55 (1.41~1.66)
	Resting-normal	0.52 (0.32~0.67)	0.63 (0.55~0.68)	0.66 (0.57~0.74)	1.85 (1.61~2.08)	1.57 (1.37~1.71)
P	Pre-SCS	0.50 (0.41~0.57)	0.63 (0.58~0.67)	0.64 (0.57~0.72)	1.82 (1.62~2.02)	1.51 (1.37~1.62)
	Post-SCS	0.52 (0.45~0.57)	0.64 (0.59~0.67)	0.65 (0.58~0.72)	1.81 (1.65~1.96)	1.54 (1.41~1.66)
	Resting-normal	0.53 (0.39~0.60)	0.65 (0.59~0.68)	0.67 (0.57~0.76)	1.83 (1.55~2.03)	1.53 (1.36~1.68)
O	Pre-SCS	0.51 (0.40~0.58)	0.64 (0.60~0.67)	0.65 (0.57~0.72)	1.83 (1.66~2.02)	1.51 (1.32~1.67)
	Post-SCS	0.52 (0.43~0.59)	0.64 (0.59~0.69)	0.66 (0.58~0.73)	1.82 (1.69~1.97)	1.53 (1.42~1.64)
	Resting-normal	0.52 (0.34~0.61)	0.63 (0.58~0.67)	0.69 (0.62~0.76)	1.83 (1.25~2.13)	1.52 (1.39~1.66)

示上对角矩阵. 为了更清晰地表示连接强度在脊髓电刺激前后的空间变化, 本文给出了刺激前后互样本熵在空间的连接情况 (如图 7 所示). 由图 6 和 7 中的结果可知, 患者经过脊髓电刺激后高频段 (α, β 和 γ) 的 EEG 信号的互样本熵明显增大, 更接近于正常人静息态互样本熵. 反映了其通道间功能连接强度的增强, 而且在不同脑区位置的通道间的变化程度并不相同. 说明脊髓电刺激对大脑产生了“短时效应”, 且这种效应使 MCS 患者互样本熵趋近于正常人的互样本熵, 但是存在空间差异.

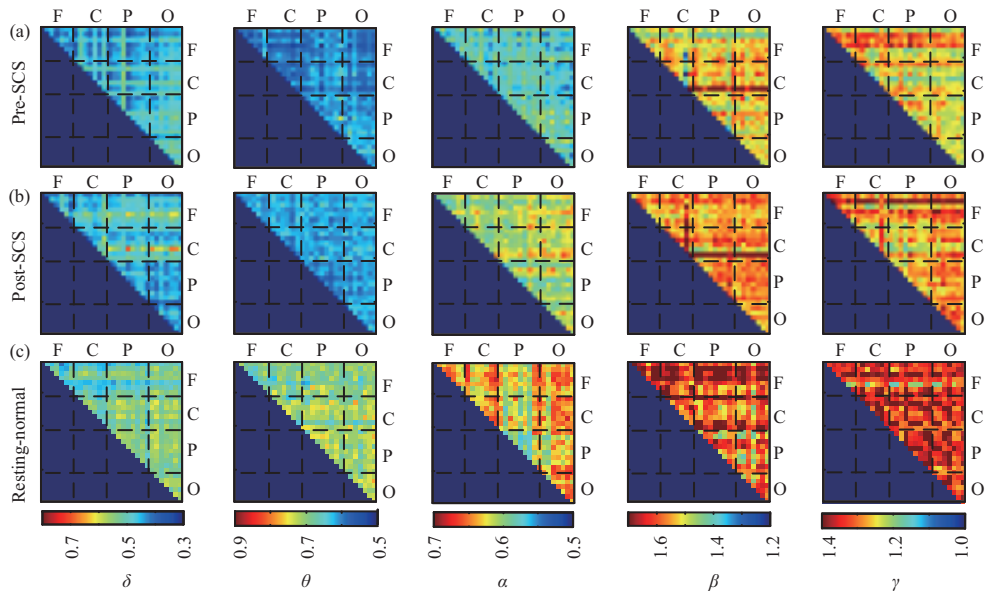


图 6 (网络版彩图) 各频段互样本熵矩阵. 脊髓电刺激前 (a) 和刺激后 (b), 以及正常人静息态 (c) 的 5 个频段的互样本熵矩阵

Figure 6 (Color online) The cSE matrixes of each frequency band. The cSE matrixes of the five frequency bands (a) before and (b) after the stimulation, (c) normal resting-state respectively

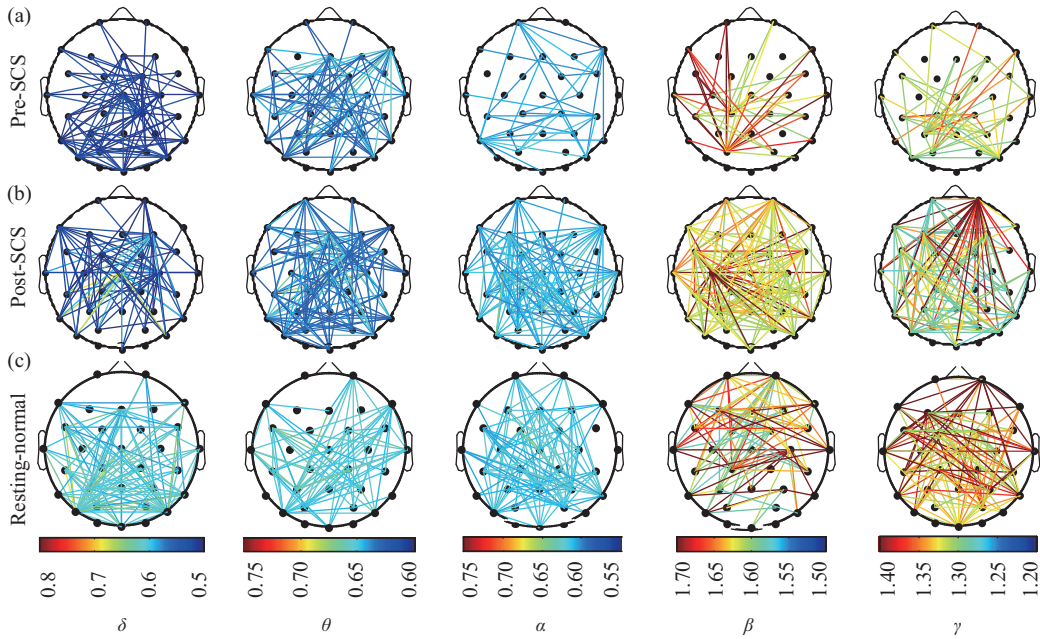


图 7 (网络版彩图) 各频段功能连接图. 脊髓电刺激前 (a) 和刺激后 (b), 以及正常人静息态 (c) 的 5 个频段基于互样本熵的功能连接图. 显示连接的阈值为每个频段对应的刺激后互样本熵最大值的 80%

Figure 7 (Color online) The functional connection of each frequency band. The functional connection was based on cSE of the five frequency bands (a) before and (b) after the stimulation, (c) normal resting-state respectively. The thresholds of the connections for the presentation were set to 80% of the maximum in each frequency band

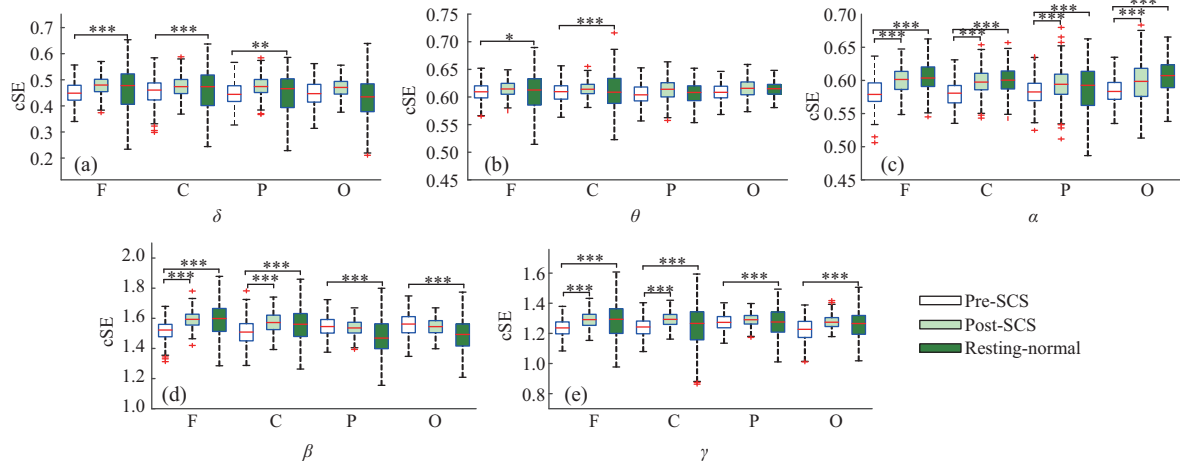


图 8 (网络版彩图) (a) δ , (b) θ , (c) α , (d) β , (e) γ 5 个频段的脑区内互样本熵统计结果
Figure 8 (Color online) The statistical results of the cSE in each region of (a) δ , (b) θ , (c) α , (d) β , (e) γ band

脑区内和脑区间的互样本熵统计结果和显著性分别如图 8 和 9 所示. 具体的互样本熵值以中位数 (最小值 ~ 最大值) 的形式列在表 3 和 4 中. 由图 8 的统计结果可知, MCS 患者脊髓电刺激前后额叶与中央区的互样本熵在 β 和 γ 两个频段中存在显著上升 ($p < 0.001$), 且在所有脑区的 α 频段均显著上升且显著性 p 值均小于 0.001; 而在 δ 和 θ 频段在 SCS 后在各个脑区内无显著变化 ($p > 0.05$). 与对照组正常人静息态互样本熵进行统计比较可以看出, 在 δ, θ 频段刺激前与对照组互样本熵值在额叶与中央区存在显著性差异 ($p < 0.05$), 刺激后互样本熵值趋近于正常对照组, 且与对照组互样本熵值不存在显著性差异 ($p > 0.05$); 在 α, β, γ 频段的额叶与中央区刺激前与对照组均存在显著性差异 ($p < 0.001$), 刺激后互样本熵值与对照组互样本熵值无显著性差异 ($p > 0.05$). 因此, 刺激后互样本熵值在高频趋近于对照组正常人静息态互样本熵值. 与脑区内一样, 在 δ 和 θ 两个低频段在脑区间的互样本熵没有显著变化. 与对照组静息态互样本熵脑区间互样本熵值比较, δ 频段刺激前后与静息态均无显著差异, θ 频段在额叶 - 中央区, 额叶 - 顶叶, 额叶 - 枕叶脑区间互样本熵值有显著性差异 ($p < 0.001$); 在 α, β, γ 频段, 额叶与其他 3 个脑区间刺激前互样本熵值与对照组静息态互样本熵值均存在显著性差异 ($p < 0.001$), 而刺激后 α 频段在这 3 个脑区间的互样本熵值与对照组无显著性差异 ($p > 0.05$); MCS 患者刺激后在 β, γ 频段的额叶与其他 3 个脑区间互样本熵与对照组存在显著性差异 ($p < 0.01$). 由统计结果可知, 在经过 SCS 调控后, MCS 患者的信息交互能力在高频段无论在脑区内还是脑区间都得到了显著的提升, 特别是在 α 频段, 刺激后得到脑区内及脑区间互样本熵均与正常人静息态下的互样本熵更加接近, 且无显著性差异. 3 个高频段的额叶和中央区内部的耦合模式复杂度在刺激后均得到了显著上升, 趋近于正常对照组. 所以我们推测 SCS 所产生的“短时程效应”提升了额叶和中央区内部的信息交互能力. 经刺激后, 额叶与其他 3 个脑区之间的 3 个高频段的信号的互样本熵显著上升, 反映了 SCS 的脑功能作用机制主要体现在额叶脑区与其他脑区的信息交互作用上. 以上结果旨在为临床上分析 SCS 的内在机制提供有力电生理基础.

3.4 脑网络分析结果

为了分析脊髓电刺激对 MCS 患者全局脑功能的影响, 本研究利用互样本熵构造并分析了 MCS 患者脑网络. 为了更全面地分析脊髓电刺激前后 MCS 患者的脑网络特征, 本研究分频段对患者的平

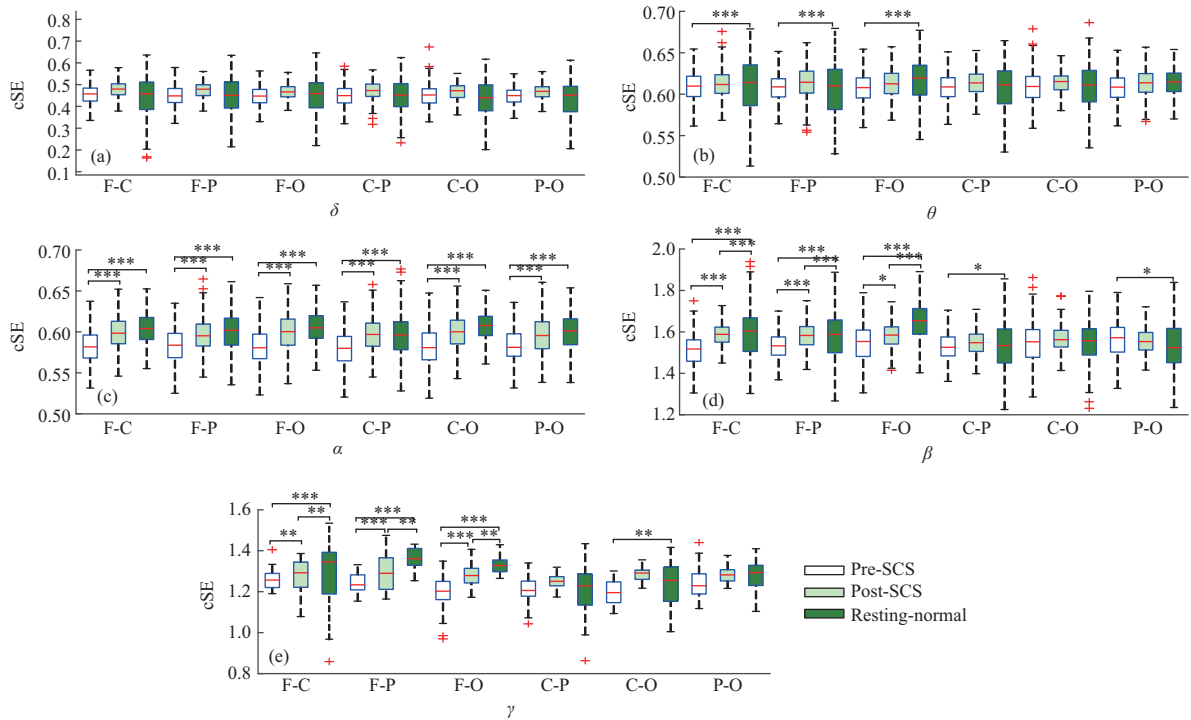


图 9 (网络版彩图) (a) δ , (b) θ , (c) α , (d) β , (e) γ 5 个频段的脑区间互样本熵统计结果

Figure 9 (Color online) The statistical results of the cSE between the regions of (a) δ , (b) θ , (c) α , (d) β , (e) γ band

表 3 脑区内互样本熵统计表 (中位数 (最小值 ~ 最大值))

Table 3 The descriptive statistics for the cSE in each region (median (min~max))

	δ	θ	α	β	γ
Pre-SCS	0.45 (0.34~0.56)	0.61 (0.56~0.65)	0.58 (0.53~0.64)	1.52 (1.34~1.68)	1.24 (1.08~1.38)
F Post-SCS	0.48 (0.38~0.57)	0.61 (0.58~0.65)	0.60 (0.55~0.65)	1.59 (1.46~1.73)	1.29 (1.15~1.43)
Resting-normal	0.47 (0.24~0.66)	0.61 (0.51~0.68)	0.61 (0.56~0.6)	1.60 (1.28~1.89)	1.29 (0.97~1.60)
C Pre-SCS	0.46 (0.33~0.58)	0.61 (0.56~0.66)	0.58 (0.54~0.63)	1.51 (1.29~1.73)	1.24 (1.08~1.40)
Post-SCS	0.47 (0.37~0.58)	0.61 (0.58~0.65)	0.60 (0.55~0.66)	1.57 (1.39~1.74)	1.29 (1.16~1.42)
Resting-normal	0.47 (0.25~0.66)	0.62 (0.52~0.67)	0.61 (0.54~0.64)	1.56 (1.27~1.85)	1.26 (0.87~1.61)
P Pre-SCS	0.44 (0.32~0.57)	0.60 (0.56~0.65)	0.58 (0.54~0.63)	1.55 (1.38~1.73)	1.27 (1.13~1.40)
Post-SCS	0.47 (0.38~0.57)	0.61 (0.56~0.66)	0.59 (0.53~0.65)	1.54 (1.40~1.67)	1.29 (1.18~1.40)
Resting-normal	0.46 (0.24~0.58)	0.60 (0.56~0.65)	0.60 (0.48~0.66)	1.47 (1.15~1.79)	1.27 (1.02~1.49)
O Pre-SCS	0.45 (0.31~0.56)	0.61 (0.57~0.65)	0.57 (0.53~0.62)	1.56 (1.35~1.75)	1.23 (1.10~1.39)
Post-SCS	0.47 (0.37~0.57)	0.62 (0.57~0.66)	0.60 (0.51~0.68)	1.54 (1.40~1.67)	1.27 (1.18~1.39)
Resting-normal	0.42 (0.21~0.65)	0.61 (0.58~0.66)	0.61 (0.54~0.67)	1.48 (1.20~1.79)	1.26 (1.01~1.50)

均聚类系数、平均特征路径长度以及小世界网络特征参数 3 个网络参数进行了计算和统计, 并与正常对照组进行比较。

由于进行脑网络分析需要考虑不同阈值对结果的影响, 我们将互样本熵矩阵进行稀疏处理, 依据参考文献 [30], 选取阈值范围为 5%~50%, 步进为 5%。我们分别计算了不同频段下, 刺激前后以及正

表 4 脑区间互样本熵统计表 (中位数 (最小值 ~ 最大值))
 Table 4 The descriptive statistics for the cSE between the regions (median (min~max))

		δ	θ	α	β	γ
F-C	Pre-SCS	0.46 (0.34~0.57)	0.60 (0.56~0.65)	0.58 (0.53~0.64)	1.52 (1.30~1.70)	1.24 (1.10~1.39)
	Post-SCS	0.47 (0.37~0.57)	0.61 (0.57~0.66)	0.60 (0.55~0.65)	1.59 (1.45~1.73)	1.29 (1.17~1.43)
	Resting-normal	0.45 (0.20~0.63)	0.60 (0.51~0.67)	0.61 (0.55~0.66)	1.60 (1.30~1.88)	1.35 (0.96~1.51)
F-P	Pre-SCS	0.45 (0.32~0.58)	0.61 (0.56~0.65)	0.59 (0.52~0.63)	1.53 (1.37~1.71)	1.25 (1.11~1.38)
	Post-SCS	0.47 (0.36~0.55)	0.61 (0.56~0.66)	0.60 (0.54~0.65)	1.58 (1.42~1.76)	1.29 (1.15~1.47)
	Resting-normal	0.44 (0.20~0.64)	0.70 (0.52~0.67)	0.60 (0.55~0.66)	1.58 (1.26~1.88)	1.36 (1.25~1.43)
F-O	Pre-SCS	0.45 (0.33~0.56)	0.60 (0.56~0.65)	0.59 (0.52~0.64)	1.55 (1.31~1.79)	1.23 (1.02~1.43)
	Post-SCS	0.47 (0.38~0.56)	0.61 (0.57~0.66)	0.61 (0.54~0.66)	1.58 (1.42~1.75)	1.29 (1.16~1.43)
	Resting-normal	0.45 (0.21~0.64)	0.70 (0.53~0.66)	0.60 (0.54~0.66)	1.65 (1.39~1.89)	1.32 (1.26~1.42)
C-P	Pre-SCS	0.45 (0.32~0.57)	0.60 (0.56~0.65)	0.57 (0.52~0.64)	1.53 (1.36~1.69)	1.25 (1.11~1.40)
	Post-SCS	0.46 (0.36~0.56)	0.61 (0.57~0.65)	0.60 (0.54~0.64)	1.55 (1.40~1.71)	1.27 (1.16~1.38)
	Resting-normal	0.44 (0.25~0.61)	0.60 (0.52~0.65)	0.59 (0.52~0.65)	1.54 (1.22~1.85)	1.23 (0.98~1.43)
C-O	Pre-SCS	0.45 (0.32~0.57)	0.60 (0.55~0.66)	0.58 (0.51~0.64)	1.55 (1.29~1.78)	1.23 (1.02~1.41)
	Post-SCS	0.46 (0.35~0.54)	0.62 (0.58~0.65)	0.60 (0.54~0.66)	1.56 (1.41~1.71)	1.29 (1.19~1.39)
	Resting-normal	0.45 (0.21~0.63)	0.60 (0.53~0.66)	0.61 (0.56~0.65)	1.55 (1.30~1.79)	1.25 (1.01~1.41)
P-O	Pre-SCS	0.45 (0.35~0.55)	0.60 (0.56~0.65)	0.59 (0.53~0.64)	1.57 (1.33~1.79)	1.25 (1.00~1.45)
	Post-SCS	0.47 (0.38~0.56)	0.61 (0.57~0.66)	0.60 (0.54~0.66)	1.55 (1.42~1.72)	1.28 (1.17~1.39)
	Resting-normal	0.46 (0.20~0.62)	0.69 (0.57~0.65)	0.59 (0.54~0.65)	1.53 (1.24~1.83)	1.29 (1.10~1.40)

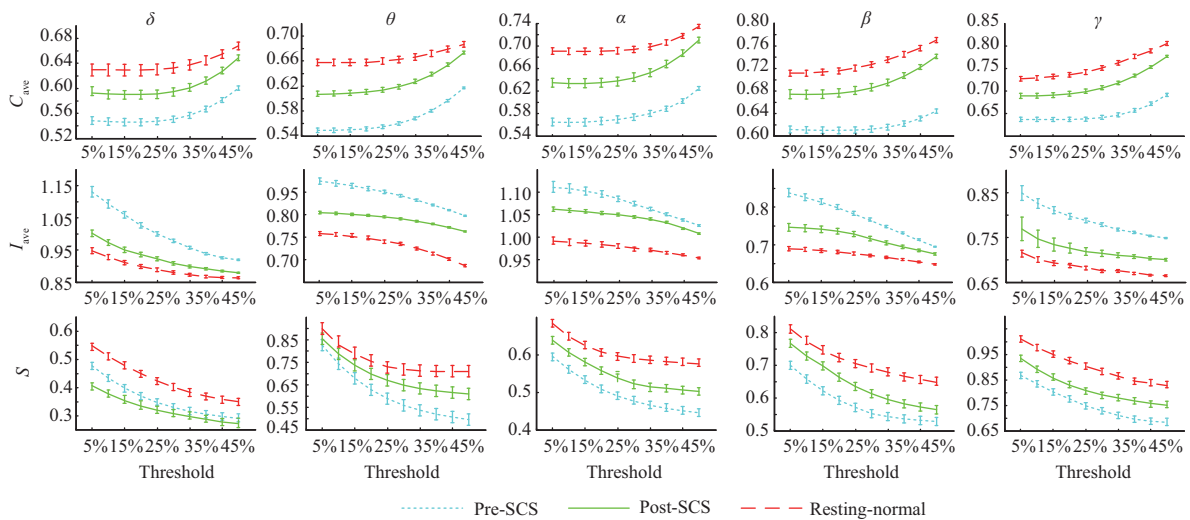


图 10 (网络版彩图) 不同的阈值参数下的脑网络参数变化

Figure 10 (Color online) The changes of brain network parameters under different threshold parameters

常静息态的 3 个网络参数随阈值的变化, 如图 10 所示. 结果发现无论阈值如何变化, 刺激前后与正常对照组的脑网络参数值大小的相对关系并没有变. 这意味着我们的阈值对脑网络参数的影响不大.

以 30% 的阈值为例, 如图 11 所示, 经过 SCS 后 MCS 患者的 3 种网络参数都是在 α, β 和 γ 3 个

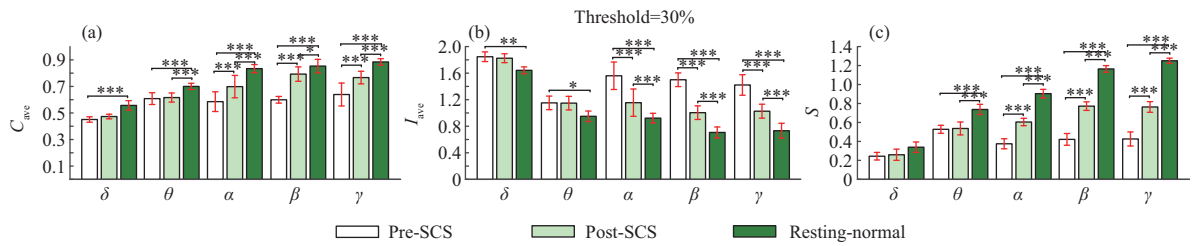


图 11 (网络版彩图) 网络参数变化情况. (a) 平均聚类系数; (b) 平均特征路径长度; (c) 小世界特征指数
Figure 11 (Color online) The statistical results of the parameters of the network. (a) The average clustering coefficient; (b) the average characteristics path length; (c) the small-world parameter

表 5 网络参数统计表 (平均值 ± 标准差)
Table 5 The descriptive statistics for the parameters of the network (mean±std)

		δ	θ	α	β	γ
C	Pre-SCS	0.451±0.020	0.608±0.045	0.585±0.074	0.599±0.025	0.639±0.086
	Post-SCS	0.473±0.017	0.616±0.034	0.699±0.084	0.793±0.054	0.767±0.047
	Resting-normal	0.557±0.036	0.700±0.024	0.834±0.031	0.853±0.051	0.884±0.024
L	Pre-SCS	1.847±0.073	1.152±0.102	1.560±0.207	1.501±0.103	1.421±0.155
	Post-SCS	1.825±0.067	1.148±0.103	1.155±0.205	1.004±0.101	1.027±0.105
	Resting-normal	1.643±0.052	0.950±0.079	0.923±0.072	0.707±0.082	0.733±0.112
S	Pre-SCS	0.244±0.039	0.528±0.040	0.375±0.049	0.422±0.068	0.426±0.071
	Post-SCS	0.259±0.065	0.537±0.067	0.605±0.037	0.772±0.095	0.763±0.052
	Resting-normal	0.339±0.055	0.737±0.054	0.904±0.045	1.164±0.035	1.251±0.027

高频段出现了显著变化. 网络参数具体的变化趋势为平均聚类系数显著增大, 平均特征路径长度显著减少, 对应小世界特性显著增强. SCS 前后 α, β, γ 的聚类系数、平均特征路径长度、小世界特性均与对照组存在显著性差异 ($p < 0.001$), 但是刺激后的网络参数更趋近于对照组. 具体的网络参数值以平均值 ± 标准差的形式列在表 5 中. 以上变化趋势表明, 在接受 SCS 之后, MCS 患者的脑网络中的节点呈现出更强烈的聚集特性, 反映出经过 SCS 后患者的脑网络并不是规则网络而是朝着更复杂的方向发展.

3.5 讨论

意识障碍患者的意识恢复是一个漫长和复杂的过程, 据统计, 大约只有 30%~40% 的 MCS 患者促醒治疗后出现意识的恢复^[31,32]. 本研究脊髓电刺激前后各 10 min EEG 的变化, 从宏观的行为学和认知评估上, 所有的患者并没有临床意义上的意识的改变, 说明脊髓电刺激对大脑功能的改变可以解释为一种“短时程效应”. 本研究从 3 个方面 (样本熵、互样本熵和脑网络) 分析了脊髓电刺激前后 MCS 患者的脑功能变化, 并与正常人睁眼静息态为对照组做了对比, 得出的主要结果如下.

(1) 脊髓电刺激后, MCS 患者 α, β, γ 频段的样本熵在额叶与中央区显著上升 ($p < 0.001$), 并且 α 频段的中央区、 β 频段的额叶与中央区、 γ 频段的中央区样本熵与对照组无显著差异 ($p > 0.05$). 反映了单通道 EEG 信号复杂度的显著提升, 且趋近于健康对照组.

(2) MCS 患者的各通道间的互样本熵在刺激后同样是在高频段 (α, β 和 γ 频段) 显著提升, 特别是 α 频段所有区域中均存在显著上升 ($p < 0.001$). 额叶与其他 3 个脑区间的通道间互样本熵也在 3

个高频段中均存在显著上升(额叶-中央区: $p < 0.01$; 额叶-顶叶: $p < 0.001$; 额叶-枕叶: $p < 0.05$). 并且与对照组进行统计比较, 刺激后 α 通道间互样本熵无显著差异 ($p > 0.05$), 刺激后互样本熵趋近于正常对照组.

(3) 经脊髓电刺激后, MCS 患者的高频段 (α, β 和 γ 频段) 互样本熵网络呈现出更强的小世界特性. 在相同的频段, 刺激后的小世界网络特性趋近于健康对照组, 且在 α 频段以上, 脊髓电刺激后的平均聚类系数显著增加 ($p < 0.001$), 而路径长度显著减少 ($p < 0.001$), 小世界参数显著增大 ($p < 0.001$).

样本熵与互样本熵方法在 EEG 分析中已经有很成熟的应用, 样本熵能够在相空间重构过程中量化 EEG 信号产生新模式的可能性, 从而判断单通道 EEG 信号的复杂度. 互样本熵能够量化两通道 EEG 之间的耦合模式复杂度, 样本熵与互样本熵方法在 EEG 分析中已经有很成熟的应用, 样本熵能够在相空间重构过程中量化 EEG 信号产生新模式的可能性, 从而判断单通道 EEG 信号的复杂度. 互样本熵能够量化两通道 EEG 之间的耦合模式复杂度, 因此可以通过互样本熵分析大脑的功能连接. 已有的研究发现, 样本熵与互样本熵在量化意识和脑功能方面有着独特的优势. Liang 等^[33] 在分析麻醉过程中的脑电时发现, 患者清醒期 EEG 的样本熵值比较大, 随着麻醉药物逐渐增加和意识消失, 样本熵的值随之减小, 麻醉药量增加快速时, 样本熵的值开始有大的下降. 随着麻醉药物的减少, 样本熵值缓慢增加, 到清醒期时样本熵值恢复到麻醉前水平. 也有研究者发现, 在麻醉过程中样本熵的值与患者的意识程度表现出明显的相关性, 低的样本熵对应于低的麻醉深度和患者低的意识程度, 高样本熵则反映高的意识程度^[34]. 睡眠也是人们对意识探究过程中的一个重要研究方向, 人从清醒时期到慢波睡眠期再到轻度睡眠期意识水平是逐渐降低的, 到快速眼球运动期则会出现做梦等现象^[35]. Miyara^[36] 在分析睡眠分期的样本熵时发现, 从清醒时期到慢波睡眠期再到轻度睡眠期的样本熵值是依次降低的, 到快速眼球运动期样本熵值又出现上升现象, 但是依然低于清醒时期. 上述研究结果表明了样本熵与意识水平具有高的相关性. 因此, 我们推测, 脊髓电刺激所产生样本熵增大的“短时程效应”是一种潜在的脑功能重塑, 该刺激所产生的重塑使得脑功能的复杂度趋近于健康对照组.

互样本熵是一种能够量化两导 EEG 耦合模式复杂度的非线性分析方法, 互样本熵在脑功能评估方面也有着不可忽视的潜力. Gomez 等^[37] 基于互样本熵算法对阿尔茨海默病患者的 EEG 活动进行了分析, 发现患阿尔茨海默病组的互样本熵值低于对照组, 特别是在额叶和中央区间的相互作用上存在着显著的差异. Gomez 等的研究结果间接反映了互样本熵与大脑神经系统整合能力相关性. 因此, SCS 带来的 MCS 患者互样本熵提升的现象有可能反映患者的脑功能连接进入更加高效的状态.

本研究还发现经过脊髓电刺激后, 样本熵和互样本熵的值主要在 α, β 和 γ 3 个高频段均存在显著提升, 并且样本熵和互样本熵的提升主要集中在额叶和中央区以及这两个脑区与其他脑区的交互中. α 频段的脑电主要出现在放松的静息状态成年 EEG 中. α 波是正常人 EEG 的主要节律, 能够一定程度上体现大脑机能的状态. β 频段主要出现在正常成年人集中注意力以及思考问题时. γ 波一般被认为与认知、记忆等大脑高层次活动相关. 大脑的额叶和中央区都是非常重要的神经组织区域, 有着广泛的神经联系和复杂的结构图式. 特别是额叶区域, 涉及规划认知行为、记忆以及个性表达等复杂的认知功能. 因此, 本文研究结果中脊髓电刺激带来的“短时程效应”在一定程度上反映了患者高层次大脑认知活动相关的神经活动的短期增强, 证明了脊髓电刺激潜在的脑功能重塑能力.

同时, 本文还关注了脊髓电刺激后患者脑网络的变化情况. 关注脑网络有利于我们进一步分析患者脑功能的整合与分化^[38], 帮助我们了解微意识状态下功能性脑网络的连接模式, 同时有助于阐明 MCS 患者意识水平机制. 先前的一些关于麻醉状态下 EEG 的研究已经得出了一系列脑网络与意识的联系: Lee 等^[39] 基于图论对丙泊酚麻醉中的脑网络进行了研究, 发现麻醉后患者的平均路径长度增强, 脑网络中的远程连接受到破坏. 由此看来, 脑网络的变化与意识的消失存在着密切的联系, 越复杂

的脑网络对应越高的意识程度. 因此, 脊髓电刺激带来的 MCS 患者小世界特性的增强极有可能反映了该“短时程效应”使得患者大脑功能分化和整合能力出现提升.

在我们已有的临床测试中, SCS 的刺激频率采用了 5, 20, 50, 70 和 100 Hz. 我们发现在 5 Hz 和 70 Hz 频率刺激下, 额叶区的 δ 相对能量降低, 而 γ 频段相对能量增加; 其他的频率刺激以及假刺激都没有显著的变化^[23]. 同时, 我们在之前的研究中计算了每个频段的相干性 (coherence), 发现在 5, 70, 100 Hz 刺激后, 额叶区的 γ 频段的平均相干性减小. Δ 与 γ 的双谱相干性 (bi-coherence) 在 5 和 70 Hz 显著降低^[19]. 从我们的实验测试来看, 并非所有的刺激都会激发高频能量增加, 只有 5, 70 和 100 Hz 在额叶区有 γ 频段能量的增加. 同时, 我们在计算样本熵的时候计算了不同的频段的指标, 样本熵的增加与高频能量增加并无直接关系. 我们发现样本熵在低频的部分脑区也都是增加的, 如在额叶和中央区的 δ 频段. 因此, 我们认为 MCS 患者在脊髓电刺激之后脑网络趋近于有意识状态的脑网络. 但是, 我们测试的只是刺激后 10 min 内的数据, 说明脊髓电刺激对大脑产生了一个“短时程效应”. 从我们观测到脑网络趋近于有意识的状态的指标特征, 我们推测脊髓电刺激所产生的“短时程效应”可能是“点燃”意识的关键. 由于 MCS 患者神经功能的重塑是一个长期的过程, 这种“短时程效应”可能对于神经功能的重塑有一定的促进作用.

目前, 关于正常人接受脊髓电刺激后是否有脑电信号的改变还未见相关报告. 正如前面所提, 我们认为脑电变化可能与意识状态相关是基于已有的关于意识的假说. 从无意识到有意识, 大脑的复杂度增加, 脑网络平均聚类系数增加, 平均路径减小, 小世界网络增强. 这些在 MCS、植物人和正常人的对比研究中已经被证实. 脊髓电刺激后脑网络参数趋近于有意识并不是意识在临床上的改善, 而是脊髓电刺激所产生的“短时程效应”. 由于 MCS 患者的脊髓电刺激治疗会持续较长的时间, 我们认为正是这种“短时程效应”的不断重复而产生了“累积效应”, 从而促使一些 MCS 患者苏醒. 因此, 我们所提的基于互样本熵的脑网络的度量, 可以反映脊髓电刺激的“短时程效应”, 进而可能用于量化脑功能的改变. 从临床上来说, 目前我们所观测的数据, 在短期内的临床评估并无改变, 因此, 与 CRS-R 无法做相关性分析. 由于意识障碍患者的促醒是一个长期的过程, 脊髓电刺激的治疗也会持续几个月, 甚至超过 1 年. 本文所对比的只是在刺激前后患者的变化, 是对其“短时程效应”的分析, 长期的观测研究仍需要进一步的深入跟踪. 我们目前还没有做到从治疗到患者完全恢复意识的全过程的长程监测和分析, 这也是本文存在的一个局限.

4 结论

本研究采用了样本熵、互样本熵、脑网络等分析了 MCS 患者在接受脊髓电刺激前后的 EEG 信号, 并将正常人睁眼静息态作为对照组进行对比分析. 结果发现, 经过脊髓电刺激后, MCS 患者的样本熵、互样本熵以及脑网络参数在某些频段趋近于正常对照组. 我们认为脊髓电刺激所产生的趋近于正常人意识脑网络变化的“短时程效应”可能是“点燃”意识的关键. 本研究为脊髓电刺激对 MCS 患者的脑功能调控机理提供了更加深入的电生理解释, 对研究 MCS 的意识及脊髓电刺激脑功能作用机制有重要价值.

数据采集获得中国人民解放军第七医学中心伦理委员会审批 (编号: 2017-33), 并获得病人监护人同意.

参考文献

- 1 Mäki-Marttunen V, Diez I, Cortes J M, et al. Disruption of transfer entropy and inter-hemispheric brain functional connectivity in patients with disorder of consciousness. *Front Neuroinform*, 2013, 7: 24

- 2 Ragazzoni A, Pirulli C, Veniero D, et al. Vegetative versus minimally conscious states: a study using TMS-EEG, sensory and event-related potentials. *Plos One*, 2013, 8: e57069
- 3 Riganello F, Cortese M D, Arcuri F, et al. How can music influence the autonomic nervous system response in patients with severe disorder of consciousness? *Front Neurosci*, 2015, 9: 461
- 4 Schnakers C. Rehabilitation treatment of brain damage patients with disorder of consciousness. *China Modern Medicine*, 2012, 150: 36-43
- 5 Giacino J, Fins J J, Machado A, et al. Central thalamic deep brain stimulation to promote recovery from chronic posttraumatic minimally conscious state: challenges and opportunities. *Neuromodulation-Tech at Neural Interface*, 2012, 15: 339-349
- 6 Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, et al. Spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state: changes in consciousness level and motor function. *Acta Neurochir Suppl*, 2017, 124: 37-42
- 7 Shimizu T, Hosomi K, Maruo T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation accuracy as a spinal cord stimulation outcome predictor in patients with neuropathic pain. *J Clin Neurosci*, 2018, 53: 100-105
- 8 Xia X Y, Yang Y, He J H. Treatment of consciousness disorders with electrical stimulation of spinal cord. *Chin J Neurotrauma Surgery*, 2015, 1: 61-62 [夏小雨, 杨艺, 何江弘. 脊髓电刺激治疗意识障碍. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2015, 1: 61-62]
- 9 Bai Y, Xia X Y, Liang Z H, et al. Frontal connectivity in EEG Gamma (30-45 Hz) respond to spinal cord stimulation in minimally conscious state patients. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 177
- 10 Kanno T, Morita I, Yamaguchi S, et al. Dorsal column stimulation in persistent vegetative state. *Neuromodulation-Tech at Neural Interface*, 2009, 12: 33-38
- 11 Darmani G, Bergmann T O, Zipser C, et al. Effects of antiepileptic drugs on cortical excitability in humans: a TMS-EMG and TMS-EEG study. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40: 1276-1289
- 12 Bergmann T O, Karabanov A, Hartwigsen G, et al. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: current approaches and future perspectives. *Neuroimage*, 2016, 140: 4-19
- 13 Liang Z, Li D, Ouyang G, et al. Multiscale rescaled range analysis of EEG recordings in sevoflurane anesthesia. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123: 681-688
- 14 Rosso O A. Entropy changes in brain function. *Int J Psychophysiol*, 2007, 64: 75-80
- 15 Richman J S, Moorman J R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol-Heart Circulatory Physiol*, 2000, 278: 2039-2049
- 16 Zhang T, Yang Z, Coote J H. Cross-sample entropy statistic as a measure of complexity and regularity of renal sympathetic nerve activity in the rat. *Exp Physiol*, 2007, 92: 659-669
- 17 Achard S, Salvador R, Whitcher B, et al. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*, 2006, 26: 63-72
- 18 Richards T L, Berninger V W, Yagle K, et al. Brain's functional network clustering coefficient changes in response to instruction (RTI) in students with and without reading disabilities: Multi-leveled reading brain's RTI. *Cogent Psychol*, 2018, 5: 1
- 19 Bai Y, Xia X, Li X, et al. Spinal cord stimulation modulates frontal delta and gamma in patients of minimally consciousness state. *Neuroscience*, 2017, 346: 247-254
- 20 Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 2004, 134: 9-21
- 21 Zhao D, Jiang J, Chang W, et al. FPGA implementation of FastICA algorithm for on-line EEG signal separation. *Commun Comput Inform Sci*, 2014, 491: 59-68
- 22 Pohlmeier E A, Mahmoudi B, Geng S, et al. Using reinforcement learning to provide stable brain-machine interface control despite neural input reorganization. *Plos One*, 2014, 9: e87253
- 23 Pincus S, Singer B H. Randomness and degrees of irregularity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 2083-2088
- 24 Mahajan R, Morshed B I. Unsupervised eye blink artifact denoising of EEG data with modified multiscale sample entropy, Kurtosis, and wavelet-ICA. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2015, 19: 158-165
- 25 Yan N, Wang Y, Wei N, et al. Feature exaction and classification of attention related electroencephalographic signals based on sample entropy. *J Xi'an Jiaotong Univ*, 2007, 41: 1237-1241 [燕楠, 王珏, 魏娜, 等. 基于样本熵的注意力相关脑电特征信息提取与分类. *西安交通大学学报*, 2007, 41: 1237-1241]

- 26 Stam C, Jones B, Nolte G, et al. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, 2006, 17: 92–99
- 27 Gaál Z A, Boha R, Stam C J, et al. Age-dependent features of EEG-reactivity-spectral, complexity, and network characteristics. *Neurosci Lett*, 2010, 479: 79–84
- 28 Bokil H, Andrews P, Kulkarni J E, et al. Chronux: a platform for analyzing neural signals. *J Neurosci Methods*, 2010, 192: 146–151
- 29 Liang Z H, Huang C, Li Y, et al. Emergence EEG pattern classification in sevoflurane anesthesia. *Physiol Meas*, 2018, 39: 045006
- 30 Bassett D S, Bullmore E, Verchinski B A, et al. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci*, 2008, 28: 9239–9248
- 31 Xia X Y, Huang Y Z, Bai Y, et al. Effect of spinal cord electrical stimulation frequency on EEG in patients with disturbance of consciousness (report of four cases). *Chin J Neurosurgery*, 2016, 32: 566–568 [夏小雨, 黄永志, 白洋, 等. 脊髓电刺激频率对意识障碍患者脑电的影响 (附四例报告). *中华神经外科杂志*, 2016, 32: 566–568]
- 32 He J H, Yang Y, Xie Q Y, et al. Application status and progress of nerve regulation in the treatment of consciousness disorders. *Chin J Neurol*, 2015, 14: 1290–1292 [何江弘, 杨艺, 谢秋幼, 等. 神经调控在意识障碍治疗中的应用现状及进展. *中华神经医学杂志*, 2015, 14: 1290–1292]
- 33 Liang Z, Wang Y, Sun X, et al. EEG entropy measures in anesthesia. *Front Comput Neurosci*, 2015, 9: 16
- 34 Huang J R, Fan S Z, Abbod M, et al. Application of multivariate empirical mode decomposition and sample entropy in EEG signals via artificial neural networks for interpreting depth of anesthesia. *Entropy*, 2013, 15: 3325–3339
- 35 Asyali M H, Berry R B, Khoo M C K, et al. Determining a continuous marker for sleep depth. *Comput Biol Med*, 2007, 37: 1600–1609
- 36 Miyara T. A study of EEG activities during sleep-wakefulness states in rabbits by autocorrelation and power spectrum analyses. *Psychiatry Clin Neurosci*, 1985, 39: 571–580
- 37 Gomez C, Poza J, Gomez-Pilar J, et al. Analysis of spontaneous EEG activity in Alzheimer's disease using cross-sample entropy and graph theory. In: *Proceedings of the 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2016. 2830–2833
- 38 Liu T, Chen Y, Lin P, et al. Small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by EEG synchrony. *Clin EEG Neurosci*, 2015, 46: 183–191
- 39 Lee H, Mashour G A, Noh G J, et al. Reconfiguration of network hub structure after propofol-induced unconsciousness. *Anesthesiology*, 2013, 119: 1347–1359

Brain function evaluation in the minimally conscious state using cross-sample entropy based on brain network measure under the spinal cord stimulation

Zhenhu LIANG^{1,2}, Na REN^{1,2}, Yong WANG^{1,2}, Jiani LI^{1,2}, Yang BAI³, Xiaoli LI⁴ & Jianghong HE^{5*}

1. *Institute of Electrical Engineering, Yanshan University, Qinhuangdao 066004, China;*

2. *Key Laboratory of Intelligent Rehabilitation and Neuromodulation of Hebei Province, Qinhuangdao 066004, China;*

3. *Department of Basic Medical Science, School of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310000, China;*

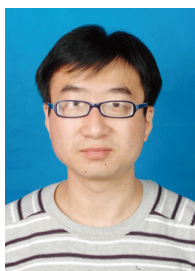
4. *State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;*

5. *The Seventh Medical Center to Chinese PLA General Hospital, Coma and Encephalopathy Control Center, Beijing 100053, China*

* Corresponding author. E-mail: he_jianghong@sina.cn

Abstract Although spinal cord stimulation (SCS), as an effective method for consciousness modulation, has been applied in MCS, the underlying mechanism is still not clear. In this study, the resting-state EEG signals recorded from healthy volunteers were employed as a control group for comparison. The sample entropy, as well as the brain networks characteristics derived from the cross-sample entropy, were used to investigate the neural responses between the states of the pre-SCS and post-SCS. The results showed that the complexity of EEG signals increased in the frontal and central regions after the SCS. The SCS also enhanced the coupling mode in intra-region of pairwise channels within the frontal region and central region, as well as the inter-region channels between the frontal region with other regions in high frequency bands (α 8~13 Hz, β 13~30 Hz, γ 30~45 Hz). This indicated that the information integration increased after SCS. Also, compared with the pre-SCS state, the average clustering coefficient increased and the average path length decreased in the post-SCS state in high frequency band (from α to γ). Also, the small-world network characteristics of the patients in the high frequency band are significantly enhanced after SCS ($p < 0.001$ in α , β , and γ). Compared with the healthy control group, the change directions of these indices tend to the brain function indices of resting states in normal subjects. There was no significant difference between pre-SCS in MCS patient state and the resting state in healthy control subjects in the sample entropy and cross sample entropy of some regions, such as the sample entropy of the β and γ frequency bands in the frontal and the central regions ($p > 0.05$). However, the parameters of brain networks still exist significant differences between the post-SCS and resting state. Therefore, we think that these indices changes after SCS may be induced from the “short-range effect” of SCS. We speculate that the SCS has the ability to remodeling brain function through the “short-range effect”. This study provided a new interpretation of the underlying mechanism of the SCS, and also provided a new perspective for assessing the brain function of the patients with MCS.

Keywords minimally conscious state, electroencephalography (EEG), spinal cord stimulation, cross-sample entropy, brain network



Zhenhu LIANG was born in 1982, and received his B.E. degree in mechanical engineering and his Ph.D. in automation from Yanshan University, China, in 2004 and 2012, respectively. He is a professor in the Department of Automation at Yanshan University. His current research interests include neural engineering, signal processing, data analysis, and monitoring system design.



Jianghong HE was born in 1970. He is a director of Functional Neurosurgery at the 7th Medical Center of the PLA General Hospital. His research interests include surgical treatment of functional diseases such as Parkinson's disease, hemifacial spasm. He focuses on understanding the process of recovery of consciousness by neurophysiologic and neuroimaging diagnostics. His clinical research involves the use of DBS and SCS (spinal cord stimulation) for the treatment of chronic disorders of consciousness.