

## 青少年肌阵挛癫痫发作过程脑电信号子波熵分析

王玉玲<sup>1,2</sup>, 张贝贝<sup>2</sup>, 王静<sup>2</sup>, 张美云<sup>2</sup>, 陈英<sup>3</sup>, 王凤楼<sup>3</sup>

1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070

2. 天津市人民医院神经内科, 天津 300121

3. 天津医科大学总医院神经内科, 天津 300052

**摘要:**目的 采用子波熵研究青少年肌阵挛癫痫(JME)发作过程的动态变化,探索其发作的动力学机制,为监测癫痫发作提供更好的指标。方法 采用 Gauss 连续子波变换对 10 例 JME 患者(JME 组)癫痫发作的脑电信号进行分解,在此基础上行子波功率谱分析,并计算整体子波熵(En)和分尺度子波熵[En(a)],根据视觉脑电结果将熵值分为发作间期、发作前期和发作期,观察 JME 发作全过程子波熵值的动态变化,总结其变化规律并与正常对照组比较。结果 JME 组发作期整体子波熵值较发作间期和正常对照组降低( $P < 0.017$ ),前头部更明显。分尺度子波熵中,11 尺度发作期子波熵值较发作间期和正常对照组增高( $P < 0.017$ );9 尺度发作期子波熵值低于发作间期和正常对照组( $P < 0.017$ )。结论 JME 发作时整体子波熵降低,提示全脑活动较发作间期和正常对照变得单一而规律,全脑信息的丰富度和复杂度下降。分尺度子波熵中 11 尺度发作期子波熵值增高,而 9 尺度发作期子波熵值降低,提示发作时 11 尺度脑电活动频率增加,而其他尺度脑电活动频率降低。发作期各导联整体子波熵值下降程度存在差异性,前头部更明显,提示 JME 放电起源可能与额区皮质相关。

**关键词:**青少年肌阵挛癫痫;脑电图;子波分析;子波熵

中图分类号:R742.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.04.001

## A wavelet entropy analysis of ictal electroencephalogram signals of juvenile myoclonic epilepsy

WANG Yu-Ling<sup>1,2</sup>, ZHANG Bei-Bei<sup>2</sup>, WANG Jing<sup>2</sup>, ZHANG Mei-Yun<sup>2</sup>, CHEN Ying<sup>3</sup>, WANG Feng-Lou<sup>3</sup>. 1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Neurology, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China; 3. Department of Neurology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: ZHANG Mei-Yun, Email: zmy22202@aliyun.com

**Abstract: Objective** To investigate the changes in electroencephalogram (EEG) signals during seizures of juvenile myoclonic epilepsy (JME) using wavelet entropy and explore the dynamic mechanism of JME, and to provide a better indicator for monitoring seizures.

**Methods** The seizure EEG signals of 10 patients with JME were decomposed with Gaussian continuous wavelet transform. On this basis, we analyzed the wavelet power spectrum and calculated the integral wavelet entropy (En) and individual-scale wavelet entropy [En(a)]. According to the visual EEG analysis, the wavelet entropy was categorized into inter-ictal, pre-ictal and ictal phases. We observed the dynamic changes of wavelet entropy during the entire period of seizure of JME and compared the change pattern with normal controls. **Results** The integral wavelet entropy in ictal phase was significantly lower than those in inter-ictal phase and normal controls ( $P < 0.017$ ), especially in the frontal region. The 11th scale wavelet entropy of JME in ictal phase was significantly higher than those in inter-ictal phase and normal controls ( $P < 0.017$ ), while the opposite was observed for the 9th scale wavelet entropy ( $P < 0.017$ ).

**Conclusions** The lower integral wavelet entropy in ictal phase of JME suggests simple and regular activity and reduced richness and complexity of the whole brain as compared with inter-ictal phase and normal controls. The increase in the 11th scale wavelet entropy and the decrease in the 9th scale wavelet entropy in ictal phase indicate increased frequency of brain electrical activity in the 11th scale

基金项目:天津市自然科学基金项目(14JCYBJC27000)

收稿日期:2020-05-06;修回日期:2020-07-10

作者简介:王玉玲(1993-),女,硕士研究生在读,主要从事癫痫及临床电生理研究。

通信作者:张美云(1971-),女,主任医师,研究生导师,医学博士,主要从事癫痫、痴呆和临床电生理研究。Email:zmy22202@aliyun.com。

and decreased frequency in other scales. The integral wavelet entropy of different leads in ictal phase decreased to various extents, and the greater decrease in the frontal region suggests the frontal cortex as a source of discharges in JME.

**Key words:** juvenile myoclonic epilepsy; electroencephalogram; wavelet analysis; wavelet entropy

熵 (entropy) 作为一个无量纲物理学概念,在诞生之初是用来描述热力学系统的混乱程度以及热量流动的方向。随着理解的不断深入,出现了信息熵的概念,用以度量信息的不确定性。人脑恰恰是一个复杂的信息集合体,因而有学者<sup>[1]</sup>在信息熵的基础上提出了“熵脑假说”,其核心观点认为,意识状态的质量取决于系统的熵,而熵值可以通过反映大脑功能的关键参数来测定。熵可以反映大脑活动的不确定性,也可以反映大脑内容的丰富(或复杂)程度,这两者是等同的,即熵所代表的大脑内容是指向未来的,故其丰富(或复杂)程度具有不确定性<sup>[2]</sup>。脑电波是一种高度复杂的信号,包含丰富的神经生理活动信息,可以很好地反映脑的功能状态<sup>[3]</sup>。通过脑电信号分析得到的子波熵,作为衡量大脑系统随机性 or 无序性的定量指标,可以了解大脑活动背后的动力学机制,并试图解码大脑“密码”,这意味着我们可以使发生在大脑内部复杂且不可预测的现象中潜在的丰富的信息内容变得“有意义”<sup>[4]</sup>。

青少年肌阵挛癫痫 (juvenile myoclonic epilepsy, JME) 是特发性全面性癫痫 (idiopathic generalized epilepsy, IGE) 中最常见的类型之一,其患病率占 IGE 患者的 18%,占全部癫痫患者的 5% ~ 10%<sup>[5]</sup>。典型的发作间期脑电表现为全导突然暴发的 4 ~ 6 Hz 棘慢复合波、多棘慢复合波<sup>[6]</sup>,持续约 2 ~ 4 s 终止。近年来大量研究显示分配性和选择性皮质及皮质下双侧网络结构的变化在 JME 的发作起源中起到关键作用<sup>[7]</sup>,尤其是背外侧前额叶和丘脑的改变<sup>[8]</sup>,这些均对 JME 作为全面性癫痫的传统定义提出了新的挑战<sup>[9]</sup>。

子波熵在进行定量节律性测量时不依赖于振幅的大小<sup>[10]</sup>,可以很好地反映人脑活动过程中所包含的信息的复杂程度<sup>[3]</sup>,本研究拟采用子波熵来观察 JME 发作时的动态变化,探究子波熵在发作过程中的变化规律,为预测和监测癫痫发作提供更好的定量指标。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

JME 组 10 例,其中男性 5 例;年龄 8 ~ 42 岁,平均年龄 (20.60 ± 9.80) 岁;全部病例临床表现和脑电图均符合 1989 年国际癫痫与癫痫综合征分

类中青少年肌阵挛癫痫的诊断标准<sup>[11]</sup>。

正常对照组 11 例,其中男性 5 例;年龄 8 ~ 33 岁,平均年龄 (19.82 ± 7.58) 岁;生长发育正常,否认神经系统疾病史。

两组受试者在年龄、性别方面比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

该研究经天津市人民医院伦理委员会审批通过 (伦理批准号:2013 - B01)。所有被试者均由其监护人或本人签署知情同意书。

### 1.2 脑电信号采集

按照国际标准导联 10/20 系统,以双耳为参考电极,采用日本光电 Neurofax 2130 型数字化脑电图仪和 Ag/AgCl 头皮电极描记被检查者脑电信号,采样频率为 200 Hz。

JME 组共记录 21 次肌阵挛癫痫发作,每次发作时间约为 0.5 ~ 2 s,采集癫痫发作期及其前后共 20 s 脑电信号,以 2 s 为一个数据片段进行分析。

正常对照组受试者在安静、清醒、闭目状态下描记脑电信号,选择 20 s 视觉脑电波形平稳、无干扰、无伪差的背景脑电数据,共 20 段,同样以 2 s 为数据单位进行分析。

为观察不同发作阶段脑电信号的动态变化,将 JME 组脑电信号根据视觉脑电有无典型癫痫样波分为发作期 (ictal)、发作前期 (pre-ictal) 和发作间期 (inter-ictal)。3 期的具体划分标准为:发作起始点至结束点之间为发作期;距离发作起始点前 2 s (包含 2 s) 的时间段为发作前期;距离发作期前后 5 s 以上 (不含 5 s) 的时间段为发作间期。

### 1.3 脑电信号分析

以 2 s (400 个数据) 为一分析片段,对采集的 19 导联的 20 s 原始脑电数据,采用连续子波变换提取时频特征;采用子波功率谱分析提取分尺度功率谱特征;根据功率谱计算整体子波熵和分尺度子波熵,分析整体子波熵和分尺度子波熵随癫痫发作的动态变化过程。脑电信号分析程序采用 Visual Studio C++ 6.0 编写,绘图采用 Origin 2017 软件和 Matlab (R2015b) 软件。

1.3.1 子波分析 子波分析 (wavelet analysis) 是一种新型数字信号分析方法,可以对局部时间段内包含多尺

度成分的复杂信号进行分解。本研究采用 Gauss 子波分析方法对脑电信号进行连续子波变换(continuous wavelet transform, CWT)<sup>[3]</sup>, 某导联脑电信号  $s(t)$  的连续子波变换定义为:

$$W_s(a,b) = \int_{-\infty}^{\infty} s(t) \overline{W_{ab}(t)} dt$$
 (1)

其中子波函数族  $W_{ab}(t)$  是由子波母函数  $W(t)$  经过平移(参数  $b$ )和伸缩(参数  $a$ )变换得到:

$$W_{ab}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} W\left(\frac{t-b}{a}\right)$$
 (2)

本研究通过连续子波变换对 JME 脑电信号进行多尺度分析,最小尺度为 0.00075 s,尺度放大率为 1.5,共分析 30 个尺度,子波尺度序号与所代表的中心频率的对应关系(表 1)。为涵盖脑电信号的所有频率,本研究采用的分析范围较宽。

表 1 尺度与频率对应关系

尺度	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
频率	175.58	117.06	78.037	52.02	34.68	23.12	15.41	10.28	6.85	4.57
尺度	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
频率	3.04	2.03	1.35	0.90	0.60	0.40	0.27	0.18	0.12	0.08

1.3.2 多尺度功率谱分析 根据子波系数  $W_s(a,b)$  计算得到脑电信号  $s(t)$  的分尺度功率  $P(a)$ , 从而进一步描述分尺度脑电信号的功率强弱:

$$P(a) = \frac{2}{C_w} \int_{-\infty}^{\infty} |W_s(a,b)|^2 db$$
 (3)

1.3.3 子波熵 本研究采用分尺度子波熵  $En(a)$  和整体子波熵  $En$  为无量纲参数,由多尺度功率进一步计算得到:

$$p = \int_0^{\infty} p(a) da$$
 (4)

$$\tilde{P}(a) = \frac{P(a)}{P}$$
 (5)

$$En(a) = -\tilde{P}(a) \ln \tilde{P}(a)$$
 (6)

$$En = \int_0^{\infty} En(a) da = -\int_0^{\infty} \tilde{P}(a) \ln \tilde{P}(a) da$$
 (7)

1.4 统计学方法

采用 IBM SPSS Statistics 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用两独立样本  $t$  检验或  $t'$  检验对发作各期及正常对照组子波熵值进行比较。由于随着组间比较次数的增加,此方法会增加犯 I 类错误的概率,故根据公式  $\alpha = 1 - (1 - \alpha')^3$  ( $\alpha = 0.05$ ) 对相应的检验水准进行合理校正。

采用方差分析对发作期各导联整体子波熵值进行比较,在得出组间比较差异有统计学意义的前提下,采用 Tukey 检验来进一步探究发作期熵值在哪些导联中存在差异。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 JME 组病例资料

JME 组的病例资料见表 2。

表 2 JME 组病例资料

编号	性别	年龄(岁)	病史(年)	发作表现	脑电图表现	发作次数	用药
1	女	15	4	晨起双上肢抽动,伴意识障碍	GSW	1	托吡酯、氯硝西洋
2	男	8	3	躯干抽动	GSW	2	氯硝西洋
3	男	42	20	四肢阵发抽动、跌倒	GSW	4	氯硝西洋
4	女	20	5	不定时肢体抽动,伴全身强直阵挛	GS	2	丙戊酸
5	男	18	3	双肩抽动伴跌倒	PSW, OSW	4	丙戊酸钠
6	男	12	1	晨起双上肢抽动	GSW	2	氯硝西洋、丙戊酸
7	女	19	2	入睡前四肢抽动	GSW	2	氯硝西洋
8	男	32	20	不自主四肢抽动	GSW	1	左乙拉西坦、氯硝西洋
9	女	13	2	四肢阵发抽动	GSW	1	氯硝西洋
10	女	27	14	经期及入睡前四肢抽动	GS	2	氯硝西洋

注:GSW:全面性棘慢复合波(generalized spike-waves);GS:全面性尖波/棘波(generalized spikes);PSW:顶区棘慢复合波(parietal spike-waves);OSW:枕区棘慢复合波(occipital spike-waves)

2.2 视觉脑电图

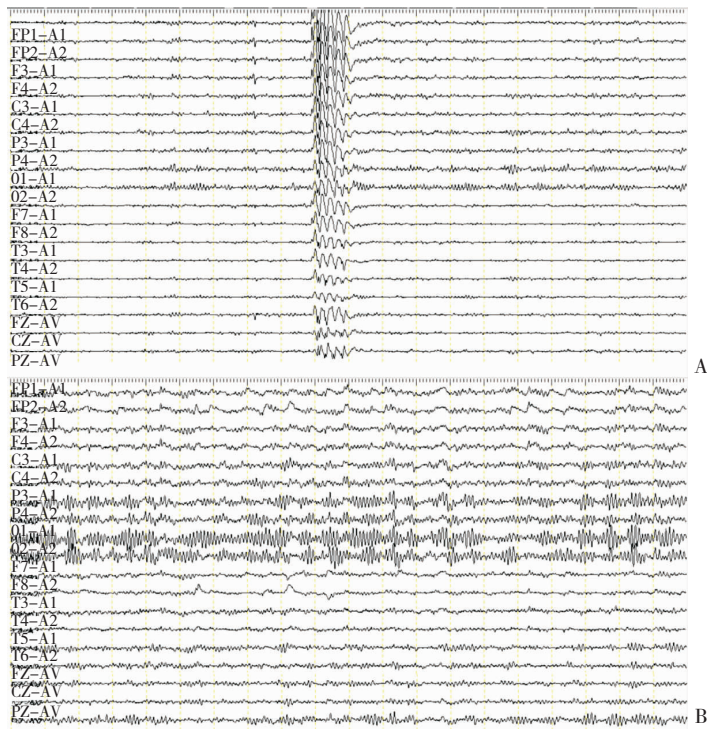
典型 JME 发作时脑电图(图 1A)表现为广泛性 4 Hz 左右的高波幅棘慢复合波爆发,约从第 9 秒开始出现,第 10 秒结束,历时约 1 s。年龄相仿

的正常对照背景脑电图(图 1B)以 9 ~ 10 Hz 左右的  $\alpha$  节律为主,枕区优势明显,调节调幅良好,未见明显异常波。

2.3 多导联多尺度功率谱分析

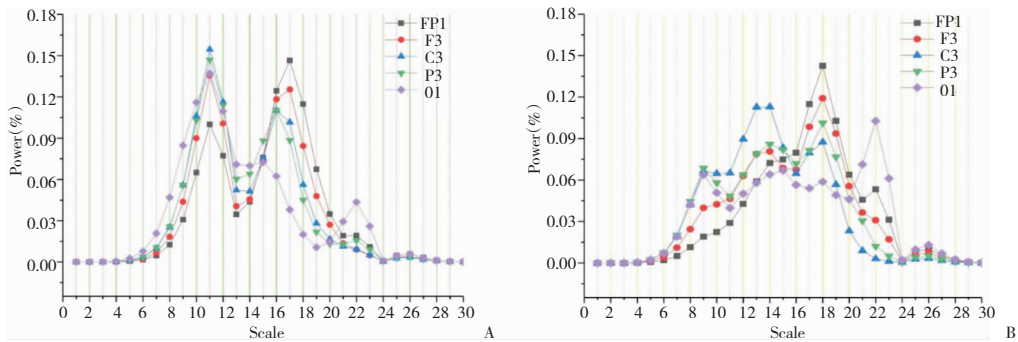
JME 患者不同尺度上的功率分布在各导联中形态基本一致,存在两个峰值,大致在第 11 尺度和第 17 尺度附近,最大功率位于 JME 典型放电时棘慢复合波中慢波所对应的频率(11 尺度,4.57

Hz)(图 2A)。相比之下,正常对照组(图 2B)的功率分布在各导联中的形态差异性更大,峰值主要集中在第 9 尺度、第 15 尺度和第 22 尺度附近,尺度范围更加丰富,呈现出多层次、宽频带的特征。



A: JME 组发作期;B: 正常对照组

图 1 JME 组发作期和正常对照脑电图



A: JME 组;B: 正常对照组

图 2 JME 组发作期和正常对照组不同尺度上的功率分布

2.4 同一尺度不同导联脑电波形特征

提取 JME 典型波形所对应的第 11 尺度做进一步分析。从图 3 可以看出,JME 患者发作时(约第 9~10 秒)左侧各导联第 11 尺度脑电波形的波幅从前向后、从中线到颞区都呈现出递减趋势。

2.5 整体子波熵随时间的变化特征

JME 患者发作时整体子波熵随时间的变化情

况如图 4。患者从第 12 秒开始发作,约在第 14 秒初结束(图 4A)。除此之外,本研究还发现 JME 发作时同一患者左右导联的熵值变化存在时间或程度差异。

2.6 各期整体子波熵比较

为观察整体子波熵在发作不同时期的分布情况,对所有 JME 发作片段的时间轴进行重新标度,

将 JME 发作时的时间点设为 0, 负值表示发作前的时间点, 正值表示发作后的时间点, 绘制 JME 不同

发作时期的散点图(图 5)。

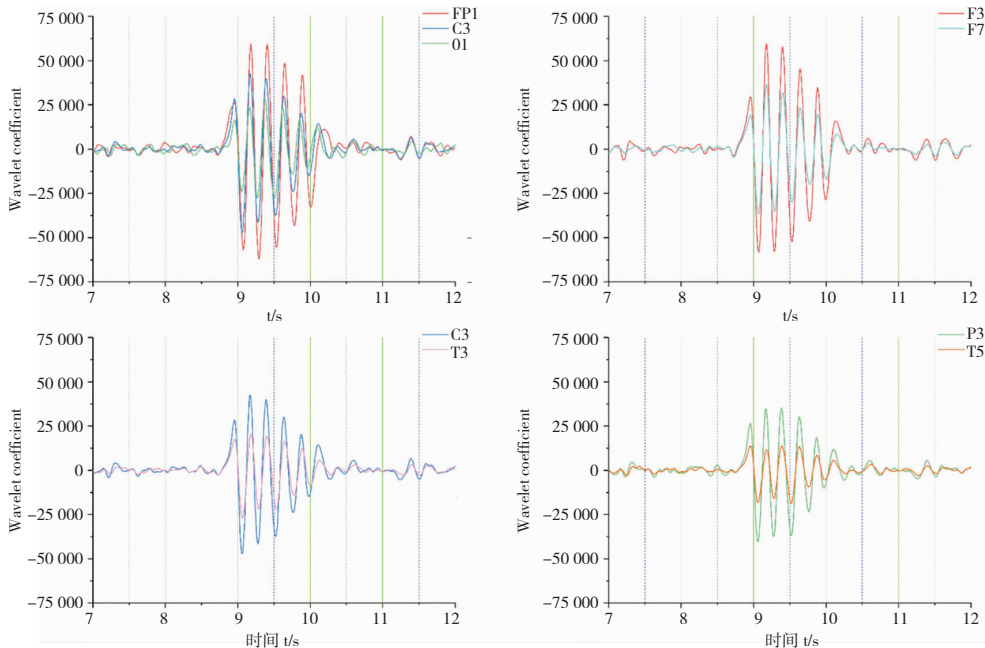
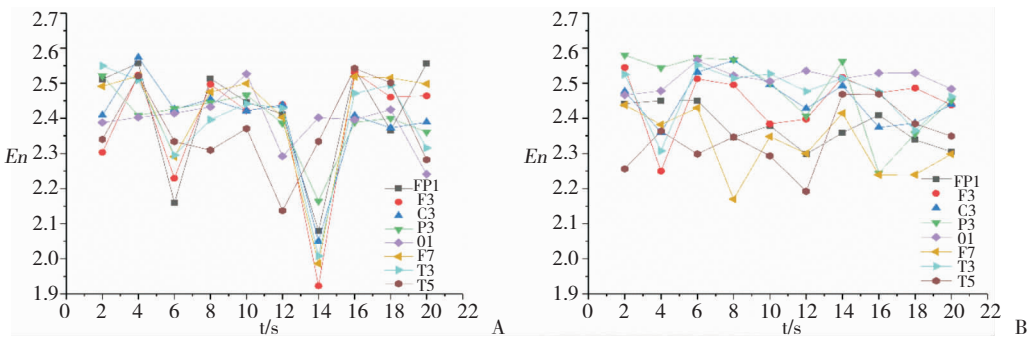


图 3 JME 发作期不同导联第 11 尺度脑电波形



A: JME 组发作期; B: 正常对照组

图 4 JME 患者发作期和正常对照组各导联整体子波熵

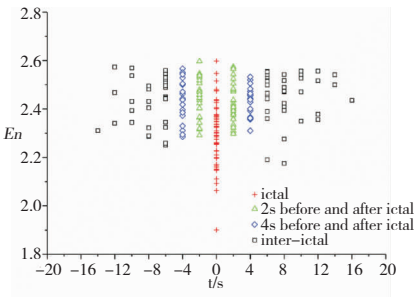
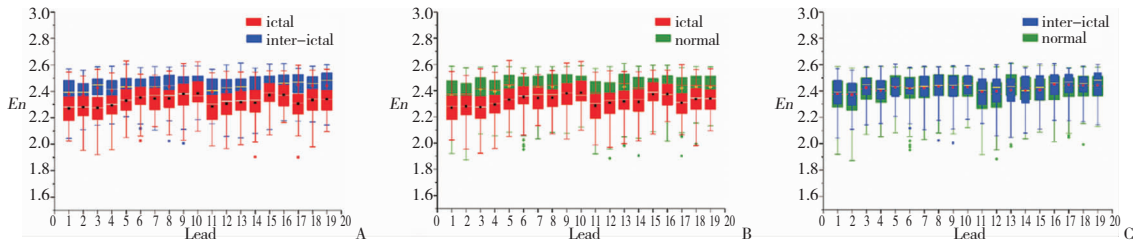


图 5 JME 患者发作全过程 Fz 导联散点图

2.6.1 发作期、发作间期和正常对照整体子波熵比较 图 6 为 JME 发作期、发作间期和正常对照组

两两比较的箱式图。箱体的上下端为上四分位数和下四分位数, 箱体外上下两条短线代表最大值和最小值, 短线以外的符号代表离群值, 箱体中间的横线和符号分别代表中位数和均值。三组之间的统计学比较结果见表 3、表 4、表 5。

2.6.2 发作前期与发作间期整体子波熵比较 图 7 示发作前期子波熵值较发作间期有些许降低 (主要在前头部), 但其降低程度无统计学意义 ( $P>0.05$ )。这一结果提示在 JME 发作前整体子波熵可能已经发生变化, 但由于下降幅度小, 导致差异无统计学意义。



A:JME 组发作期与发作间期; B:JME 组发作期与正常对照组; C:JME 组发作间期与正常对照组

图6 整体子波熵值箱式图

表3 发作期和发作间期各导联整体子波熵值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

导联	发作期(n=53)	发作间期(n=70)	t 值	P 值
FP1	2.27 ± 0.13	2.38 ± 0.13	-4.561	<0.001
FP2	2.28 ± 0.12	2.37 ± 0.12	-4.193	<0.001
F3	2.27 ± 0.13	2.42 ± 0.10	-6.848	<0.001
F4	2.29 ± 0.13	2.40 ± 0.11	-5.220	<0.001
C3	2.33 ± 0.11	2.43 ± 0.09	-5.144	<0.001
C4	2.35 ± 0.12	2.42 ± 0.10	-3.416	0.001
P3	2.34 ± 0.11	2.42 ± 0.11	-4.014	<0.001
P4	2.35 ± 0.11	2.43 ± 0.11	-4.417	<0.001
O1	2.38 ± 0.12	2.43 ± 0.11	-2.268	0.025
O2	2.38 ± 0.12	2.43 ± 0.10	-2.347	0.021
F7	2.28 ± 0.14	2.39 ± 0.11	-4.921	<0.001
F8	2.31 ± 0.12	2.40 ± 0.12	-4.084	<0.001
T3	2.32 ± 0.13	2.41 ± 0.11	-4.178	<0.001
T4	2.31 ± 0.13	2.40 ± 0.12	-3.986	<0.001
T5	2.37 ± 0.12	2.41 ± 0.13	-1.567	0.120
T6	2.37 ± 0.10	2.45 ± 0.10	-4.218	<0.001
Fz	2.31 ± 0.14	2.45 ± 0.10	-6.376	<0.001
Cz	2.33 ± 0.12	2.44 ± 0.09	-5.401	<0.001
Pz	2.34 ± 0.11	2.44 ± 0.12	-4.871	<0.001

表4 发作期和正常对照组各导联整体子波熵值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

导联	发作期(n=53)	正常对照组(n=200)	t 值	P 值
FP1	2.27 ± 0.13	2.36 ± 0.14	-4.405	<0.001
FP2	2.28 ± 0.12	2.35 ± 0.14	-3.293	0.001
F3	2.27 ± 0.13	2.41 ± 0.10	-6.682	<0.001
F4	2.29 ± 0.13	2.39 ± 0.11	-5.644	<0.001
C3	2.33 ± 0.11	2.43 ± 0.10	-6.591	<0.001
C4	2.35 ± 0.12	2.40 ± 0.13	-2.604	0.010
P3	2.34 ± 0.11	2.43 ± 0.10	-5.048	<0.001
P4	2.35 ± 0.11	2.43 ± 0.11	-5.073	<0.001
O1	2.38 ± 0.12	2.43 ± 0.11	-3.068	0.002
O2	2.38 ± 0.12	2.43 ± 0.10	-3.159	0.002
F7	2.28 ± 0.14	2.36 ± 0.13	-3.801	<0.001
F8	2.31 ± 0.12	2.36 ± 0.14	-2.655	0.008
T3	2.32 ± 0.13	2.43 ± 0.12	-6.068	<0.001
T4	2.31 ± 0.13	2.40 ± 0.12	-4.642	<0.001
T5	2.37 ± 0.12	2.40 ± 0.12	-1.675	0.095
T6	2.37 ± 0.10	2.42 ± 0.12	-2.365	0.019
Fz	2.31 ± 0.14	2.42 ± 0.11	-5.575	<0.001
Cz	2.33 ± 0.12	2.43 ± 0.10	-5.750	<0.001
Pz	2.34 ± 0.11	2.43 ± 0.10	-5.393	<0.001

表5 发作间期和正常对照各导联子波熵值比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

导联	发作间期(n=70)	正常对照组(n=200)	t 值	P 值
FP1	2.38 ± 0.13	2.36 ± 0.14	0.714	0.476
FP2	2.37 ± 0.12	2.35 ± 0.14	1.164	0.245
F3	2.42 ± 0.10	2.41 ± 0.10	1.096	0.274
F4	2.40 ± 0.11	2.39 ± 0.11	0.571	0.569
C3	2.43 ± 0.09	2.43 ± 0.10	-0.475	0.635
C4	2.42 ± 0.10	2.40 ± 0.13	1.016	0.311
P3	2.42 ± 0.11	2.43 ± 0.10	-0.136	0.892
P4	2.43 ± 0.11	2.43 ± 0.11	0.310	0.756
O1	2.43 ± 0.11	2.43 ± 0.11	-0.308	0.758
O2	2.43 ± 0.10	2.43 ± 0.10	-0.293	0.770

导联	发作间期(n=70)	正常对照组(n=200)	t 值	P 值
F7	2.39 ± 0.11	2.36 ± 0.13	1.771	0.078
F8	2.40 ± 0.12	2.36 ± 0.14	1.912	0.057
T3	2.41 ± 0.11	2.43 ± 0.12	-1.399	0.163
T4	2.40 ± 0.12	2.40 ± 0.12	-0.007	0.995
T5	2.41 ± 0.13	2.40 ± 0.12	0.346	0.730
T6	2.45 ± 0.10	2.42 ± 0.12	2.287	0.024
Fz	2.45 ± 0.10	2.42 ± 0.11	1.930	0.055
Cz	2.44 ± 0.09	2.43 ± 0.10	0.965	0.335
Pz	2.44 ± 0.12	2.43 ± 0.10	1.022	0.309

## 2.7 分尺度子波熵随时间的变化特征

2.7.1 发作期、发作间期和正常对照分尺度子波熵比较 为了解 JME 典型发作波形和正常背景节律波所对应的尺度上子波熵的变化情况,对第 9 尺度和第 11 尺度的分尺度子波熵进行分析。图 8A、图 8B 所对应的 JME 患者的发作波形见图 1A。调整后的检验水准  $\alpha_3 = 0.017, P < 0.017$  表示差异

有统计学意义。

结果显示左侧各导联第 9 尺度发作期子波熵低于发作间期和正常对照组 ( $P < 0.017$ )。对于第 11 尺度子波熵,在发作期与发作间期的比较中,除 F7 和 T3 导联 ( $P > 0.017$ ) 及 C3 导联 ( $P = 0.017$ ),余左侧导联差异均有统计学意义 ( $P < 0.017$ ),可以认为发作期第 11 尺度子波熵高于发

作间期;在发作期与正常对照组的比较中,左侧各导联发作期第 11 尺度子波熵均高于正常对照组 ( $P < 0.017$ )。另外,第 9 尺度和第 11 尺度子波熵值在发作间期和正常对照组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.017$ )。见图 8、图 9。

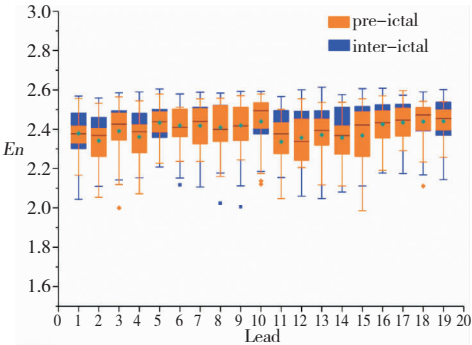
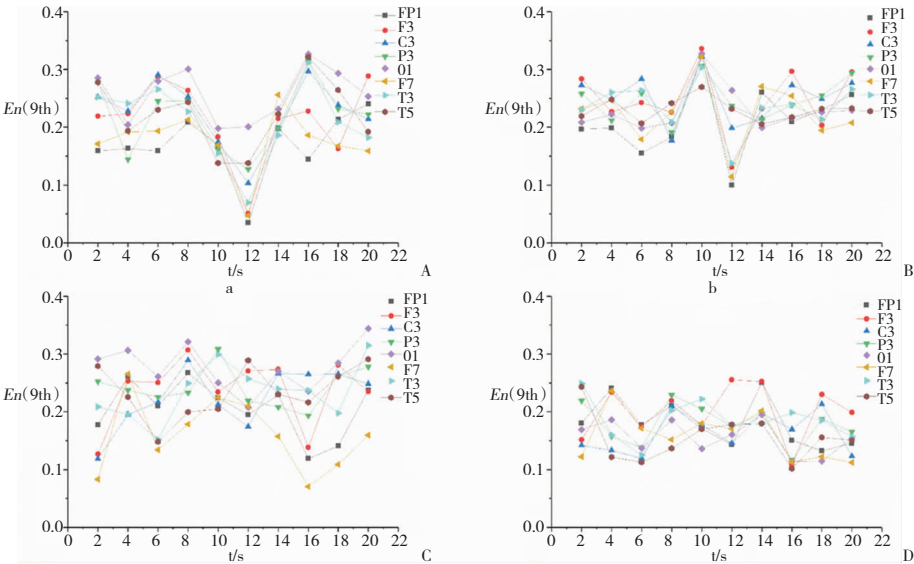
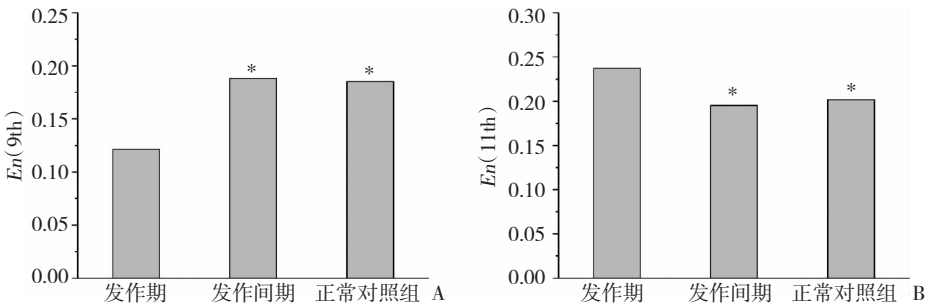


图 7 JME 患者发作前期与发作间期箱式图



A、B: JME 组患者发作期; C、D: 正常对照组

图 8 JME 患者发作期和正常对照各导联第 9 尺度和第 11 尺度分尺度子波熵



A: 第 9 尺度; B: 第 11 尺度; \* 与发作期比较,  $P < 0.017$

图 9 JME 患者 F3 导联第 9 尺度和第 11 尺度分尺度子波熵发作期、发作间期和正常对照组比较

2.7.2 发作前期与发作间期、发作期分尺度子波熵比较 以 F3 导联为例,进一步分析发作各期子波熵随尺度的变化情况(图 10)。调整后的检验水准  $\alpha = 0.025$ ,  $P < 0.025$  表示差异有统计学意义。

在小尺度(1~8 尺度)上发作各期子波熵随尺

度的变化具有较好的规律性:发作间期 > 发作前期 > 发作期。但统计学分析显示,所有尺度上发作前期与发作间期的比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.025$ );而在 1~7 以及 10、11 尺度上,发作前期子波熵值高于发作期 ( $P < 0.025$ )。

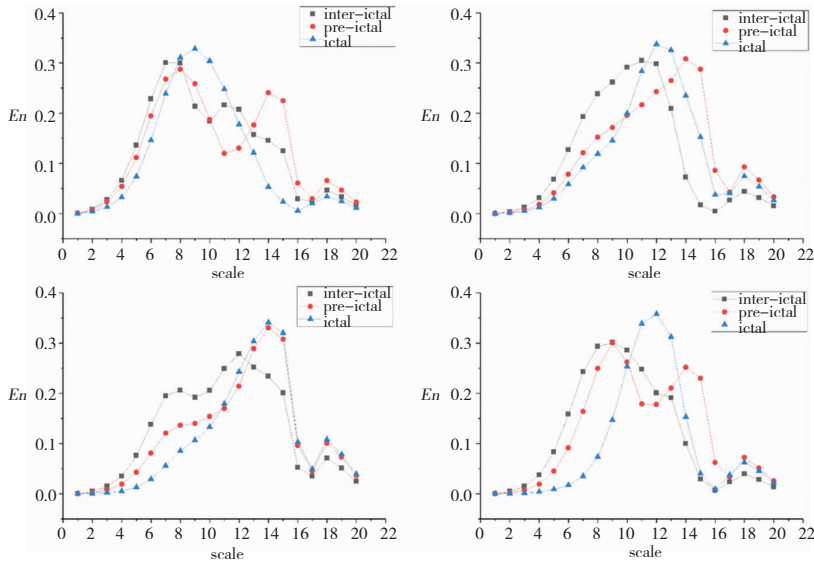
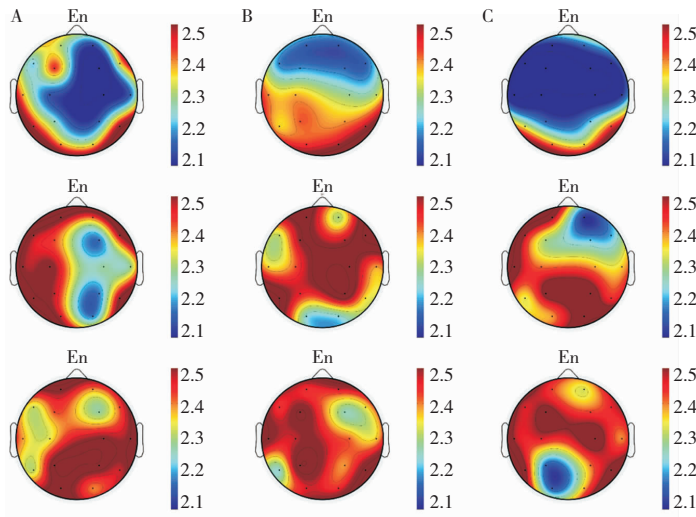


图 10 JME 患者发作期、发作前期和发作间期分尺度子波熵

2.8 发作期不同导联整体子波熵比较

本研究还发现,发作时前头部(额极、额、前颞区)整体子波熵值低于后头部(枕、后颞区)( $P <$

0.05),说明整体子波熵值的下降程度在全脑存在差异性,以前头部著。



A: 发作期; B: 发作间期; C: 正常对照

图 11 整体子波熵值空间分布图

3 讨论

采用物理概念熵来探究人类大脑的多尺度熵、样本熵、近似熵、排列熵、子波熵等<sup>[12]</sup>以及相关的衍生系列。有学者<sup>[2]</sup>认为熵可以作为认知科学强有力的解释工具,其不仅为动态系统的随机性(无序性)提供了定量指标,同时还描述了其信息特征。

子波熵由子波变换得到,由于脑电信号具有不稳定和非线性的特点,子波变换作为不稳定信号的处理技术,相比传统的时域和频域分析方法,在呈现和捕捉瞬态异常方面具有优势<sup>[13]</sup>。有学者<sup>[14]</sup>指

出,在某些受刺激的电极部位出现明显的子波熵降低意味着这些部位脑电活动变得更加具有规律性和有序性,而脑电信号的规律性增加意味着大脑活动同步化的动态过程。本研究观察到 JME 患者各导联整体子波熵从发作开始时下降,到达到最小值,再到发作结束后恢复到正常水平的全过程,说明在癫痫发作过程中由于神经元的同步化放电,全脑活动趋于一致,全脑活动更具规律性。

Ouyang 等<sup>[16]</sup>运用多尺度排列熵对儿童失神患者癫痫发作的动态变化进行分析,定义距离发作

15 s 以上为发作间期, 发作前 2 s 内为发作前期, 典型失神发作最初 2 s 为发作期。结果显示, 在 1 ~ 5 尺度上, 排列熵和样本熵在发作间期均明显高于发作期; 而在发作前期与发作期、发作前期与发作间期的比较中, 排列熵在 1 ~ 5 尺度上均表现出发作前期熵值较发作间期有所减低但高于发作期, 而样本熵在发作前期与发作间期的比较中差异无统计学意义。Weng 等<sup>[15]</sup>运用多尺度熵和复杂度指数分析儿童失神癫痫发作过程, 将多尺度熵分为发作前期(发作前 10 s 的片段)和发作期(共 9 ~ 12 s)。结果显示, 发作期各导联多尺度熵和复杂度指数较发作前期均明显降低; 而发作前期、发作间期和正常对照组的复杂度指数无差异。

本研究显示 JME 发作期整体子波熵明显低于发作间期和正常对照, 这与 Weng 等<sup>[15]</sup>、Ouyang 等<sup>[16]</sup>的研究结果基本一致, 说明熵值降低可能是癫痫发作时的特征性变化, 反映了癫痫发作时脑电活动的共同生理变化。本研究中采用的子波熵和 Weng 等<sup>[15]</sup>采用的多尺度熵相比, 更侧重于反映脑电信号的复杂度<sup>[17]</sup>, 而脑电信号的复杂度反映了神经网络在不断变化的环境中适应和做出反应的能力<sup>[18]</sup>, 故癫痫发作时脑功能状态由高复杂度向低复杂度转变, 除体现脑的高度同步化活动之外, 更体现了癫痫发作时大脑电生理活动的多变性和异质性丧失<sup>[15]</sup>。因此, 子波熵不仅反映了大脑电生理活动的变化, 更进一步阐释了这种变化所造成的脑功能状态的改变及其背后的意义。

对于发作前期和发作间期的比较, 本研究显示两者整体子波熵差异无统计学意义, 这与 Weng 等<sup>[15]</sup>的结果基本相符, 但与 Ouyang 等<sup>[16]</sup>的结果不完全一致。对于分尺度子波熵, 可以看到, 在发作前期子波熵相较于发作间期已经发生变化, 且在 1 ~ 8 尺度上这种变化具有良好的规律性: 发作间期 > 发作前期 > 发作期。Ouyang 等<sup>[16]</sup>的研究证实上述规律在 1 ~ 5 尺度的排列熵中差异有统计学意义, 但在本研究中, 所有尺度发作前期与发作间期的比较结果均无统计学意义, 而发作前期与发作期的比较则显示在 1 ~ 7 以及 10、11 尺度上发作前期熵值高于发作期。由于 Weng 等<sup>[15]</sup>和 Ouyang 等<sup>[16]</sup>都是对儿童失神癫痫发作过程进行动态分析, 儿童失神发作持续时间长, 脑电状态更加稳定, 熵值的变化程度也更加明显, 故更容易得出阳性结果; 而 JME 癫痫发作持续时间短, 脑电状态转换极为迅速, 熵值降低幅度可能也不如儿童失神明显, 所以即便以 2 s 作为分析片段逐一进行分析,

仍很难捕捉到发作过程中更加细节的动态演变。

分尺度子波熵的总和即为整体子波熵。如果所有频带脑电活动的频率趋于相同, 大脑的整体子波熵增高, 反之, 若某一频带脑电活动占主导, 则整体子波熵降低<sup>[10]</sup>。JME 发作期分尺度子波熵中第 9 尺度子波熵值降低而第 11 尺度子波熵值增高, 各尺度子波熵值变化情况不一致, 这是由于 JME 发作时各尺度上脑电活动的频率发生重新分配, 第 11 尺度脑电活动频率显著增加, 其他尺度脑电活动频率均减少, 从而导致某些尺度子波熵值上升, 余尺度子波熵值下降, 但总体来讲, 上升程度远远小于下降程度, 即 JME 发作时以某频带脑电活动占绝对优势, 最终导致发作期整体子波熵明显降低。这也进一步证实了发作期脑电活动的复杂度降低, 以单一尺度的活动为主。

Weng 等<sup>[15]</sup>研究还发现虽然多尺度熵和复杂度指数在发作期均出现明显下降, 但复杂度指数在额中央区导联下降更明显, 并认为这种空间差异性可以支持额中央皮质在“皮质 - 丘脑 - 皮质环路”中所起的重要作用。本研究也发现, JME 发作期熵值的降低程度在空间上存在差异性, 前头部更著; 除此之外, 同一患者左右两侧的熵值变化存在时间或程度差异。这种熵值变化的不对称性可能提示 JME 发作是由局部起源并迅速波及到双侧大脑半球, 且起源部位可能与额区关系密切。有学者<sup>[19]</sup>进行神经影像学的研究显示, JME 患者灰质体积广泛改变, 并伴有全脑结构和功能网络改变及局部结构和功能亚重组现象, 主要表现为额 - 中央区连接性增加。其他类似研究<sup>[9, 19-20]</sup>均显示额叶皮质(尤其是额中央区)灰质浓度或体积增加, 并认为这是 JME 额叶皮质结构改变的前提。越来越多的功能影像学研究证据支持额叶功能障碍在 JME 发病机制中起到关键作用。有学者<sup>[22-23]</sup>发现 JME 患者双侧丘脑体积减小; 还有学者<sup>[24]</sup>报道称 JME 患者丘脑代谢存在异常; 另有学者<sup>[25]</sup>证实 JME 患者胼胝体和额叶白质传导束的微结构完整性遭破坏, 认为白质异常也是其发病机制的一部分。可以看出, JME 患者脑内多个区域结构或功能异常, 涉及额叶皮质和丘脑。所以, JME 可能是脑内局部或区域性结构和功能改变所引起的一种网络性异常放电, 主要涉及丘脑皮质网络, 本研究发现 JME 患者发作时前头部熵值降低更著也支持这一结论。

本研究显示 JME 发作期整体子波熵明显降低, 利用这一特征, 结合计算机辅助探测(computer-aided detection, CAD)系统, 未来可以实现对 JME 发

作的自动监测。本研究还试图为预测癫痫发作提供新方法,对于分尺度子波熵,在1~8尺度上,可以看到发作前期熵值低于发作间期而高于发作期,这一发现可能为后续探索利用分尺度子波熵预测癫痫发作提供新思路,若未来通过大样本研究证实分尺度子波熵在发作前期已经发生变化,那么子波熵很可能成为预测癫痫发作的定量参数。除此之外,本研究所得出的结果还需要更多大样本研究进一步论证。

#### 4 结论

JME 发作时整体子波熵降低,提示全脑活动变得单一而规律,全脑信息的丰富度和复杂度下降。分尺度子波熵中第11尺度发作期子波熵值增高,而第9尺度发作期子波熵值降低,提示发作时第11尺度脑电活动频率增加,而其他尺度脑电活动频率降低。发作期各导联整体子波熵值下降程度存在差异性,以前头部著,提示JME放电起源可能与额区皮质相关。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, et al. The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs[J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8: 20.
- [2] Carhart-Harris RL. The entropic brain-revisited[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 142: 167-178.
- [3] 张美云,王晨,张莹,等. 儿童失神癫痫发作期脑电信号子波熵分析[J]. *生物医学工程学杂志*, 2018, 35(4): 530-538.
- [4] Serafini A, Rubboli G, Gigli GL, et al. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(Suppl 1): S30-S39.
- [5] Camfield CS, Striano P, Camfield PR. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(Suppl 1): S15-S17.
- [6] 刘晓燕. 临床脑电图学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 374-376.
- [7] Wolf P, Yacubian EM, Avanzini G, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 114: 2-12.
- [8] Koeppe MJ, Woermann F, Savic I, et al. Juvenile myoclonic epilepsy—Neuroimaging findings [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(Suppl 1): S40-S44.
- [9] Kim JH. Grey and white matter alterations in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review [J]. *J Epilepsy Res*, 2017, 7(2): 77-88.
- [10] Mooij AH, Frauscher B, Amiri M, et al. Differentiating epileptic from non-epileptic high frequency intracerebral EEG signals with measures of wavelet entropy[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(12): 3529-3536.
- [11] Dreifuss FE. Juvenile myoclonic epilepsy: characteristics of a primary generalized epilepsy [J]. *Epilepsia*, 1989, 30(Suppl 4): S1-S7, S24-S27.
- [12] Acharya UR, Hagiwara Y, Deshpande SN, et al. Characterization of focal EEG signals: A review [J]. *Future Gener Comput Syst*, 2019, 91: 290-299.
- [13] Mei ZN, Zhao X, Chen HY, et al. Bio-signal complexity analysis in epileptic seizure monitoring: a topic review [J]. *Sensors*, 2018, 18(6): 1720.
- [14] Rosso OA, Blanco S, Yordanova J, et al. Wavelet entropy: a new tool for analysis of short duration brain electrical signals [J]. *J Neurosci Methods*, 2001, 105(1): 65-75.
- [15] Weng WC, Jiang GJ, Chang CF, et al. Complexity of multi-channel electroencephalogram signal analysis in childhood absence epilepsy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134083.
- [16] Ouyang G, Li J, Liu X, et al. Dynamic characteristics of absence EEG recordings with multiscale permutation entropy analysis[J]. *Epilepsy Res*, 2013, 104(3): 246-252.
- [17] 曹卿. 阿尔茨海默病定量脑电图临床应用新进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2016, 43(4): 338-341.
- [18] Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of biological signals [J]. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2005, 71(2 Pt 1): 021906.
- [19] Lee HJ, Park KM. Structural and functional connectivity in newly diagnosed juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(5): 469-475.
- [20] de Araújo Filho GM, Jackowski AP, Lin K, et al. Personality traits related to juvenile myoclonic epilepsy: MRI reveals prefrontal abnormalities through a voxel-based morphometry study[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 15(2): 202-207.
- [21] Lin K, Jackowski AP, Carrete H, et al. Voxel-based morphometry evaluation of patients with photosensitive juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2009, 86(2-3): 138-145.
- [22] Kim SH, Lim SC, Kim W, et al. Extrafrontal structural changes in juvenile myoclonic epilepsy: A topographic analysis of combined structural and microstructural brain imaging[J]. *Seizure*, 2015, 30: 124-131.
- [23] Kim JH, Kim JB, Seo W K, et al. Volumetric and shape analysis of thalamus in idiopathic generalized epilepsy[J]. *J Neurol*, 2013, 260(7): 1846-1854.
- [24] Hattingen E, Luckerath C, Pellikan S, et al. Frontal and thalamic changes of GABA concentration indicate dysfunction of thalamofrontal networks in juvenile myoclonic epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(7): 1030-1037.
- [25] Ekmekci B, Bulut HT, Gümtütaş F, et al. The relationship between white matter abnormalities and cognitive functions in new-onset juvenile myoclonic epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 62: 166-170.