

癲癇患者心跳生理訊號之非線性動力學分析

鄭翰鴻¹ 蘇致遠² 伍次寅¹ 王傳禎¹ 王淑音³

¹ 國立台灣大學 機械工程研究所

² 嘉南藥理科技大學 資訊管理系

³ 文化大學 動物科學系

摘要

本研究用非線性動力學中分析動態系統運動之方式來探討癲癇患者心跳率之生理行為。一般生物體內許多生化反應呈現非固定週期的生理循環現象，若將生物體內之生理系統視為動力學中之動態系統的話，從近代混沌理論的觀點來看，此變異之生理行為具有混沌運動的特徵。本文以癲癇患者心跳率作為時間序列，擬採用動態系統中之相空間重建法來分析癲癇患者在發作前，發作中，以及發作後之心跳率變化模式，藉由所熟知的數學理論的推廣，探究人類生理之奧秘。

關鍵詞：混沌、癲癇、相空間重建法

1. 前言

在本研究裡選擇癲癇的心跳率作為所要分析的時間序列。癲癇的發作是零星事件，往往造成無意識狀態，雖然癲癇本身不會造成直接死亡，但間接傷害與生活不便卻是一大痛苦。癲癇發作期在腦波圖上有明顯的變化，而且是類似周期性一般的振盪。外加刺激可以造成癲癇發作，除此以外，通常癲癇發作是自發性開始，且自發性結束。Pomeau and Manneville[1]對癲癇是這麼認為：當腦子進入一個參數空間 (parameter space)，發作代表分岔到一個週期視窗 (periodic window)，施用藥物可以在把參數改回來，使得發作終止。Schaffer[2]指出如果腦波狀態靠近週

期視窗，也會有一段暫態週期發生。當然他們所認為的週期只是類似而已，並非真是週期運動。而暫態週期的發生可以解釋癲癇發作為何是自發性開始與結束。

研究非線性運動，直接觀察狀態點隨時間變化，即使時間很長，也無法看出一點頭緒，如果不對這些狀態點作進一步加工分析，是不容易了解其運動性質，而難以區分混沌和其他形式的振盪（如噪音、準週期運動或週期運動疊加），目前研究非線性運動主要以使用相空間重建法 (reconstruction of phase space) 為主，以下將針對相空間重建法作一番簡短介紹。

在測量過程通常都是對單一變量作紀錄，而且這些測量數據也不見得就是實際運動的狀態，如心電圖、腦電波等體表電位就是如此，於這些單變量隨時間的變化就稱作時間序列，其隱含著整個系統的運動規律，透過相空間重建可以取的整個系統的運動特徵。方法是利用時間延遲量 T 及嵌入維度 d ，重建一個由時間序列 $s(n)$ 展開的新的空間 $y(n)=[s(n),s(n+T),s(n+2T),\dots,s((n+(d-1)T))]$ ，在重建的兩維相平面 $[s(n),s(n+T)]$ 或三維相空間 $[s(n+T),s(n+T),s(n+2T)]$ 的吸引子 (attractor) 和在原始相空間 (x, x') 或 (x, x', x'') 中的吸引子相似且具有相同的特性。亦即如果重建的相空間的軌線最終趨於一點 (即吸引子是一個點)，表示原系統處於穩定狀態；如果軌線最終構成一封閉曲線 (即吸引子為一封閉曲線)，表示原系統為週期運動；如果軌線分佈具有某些特殊結構，則系統運動可能是混沌。

2. 時間序列分析方法

2.1 相空間重建

對一個沒有模擬方程式的系統作運動分析時，可以利用實驗得到的數據重建一個與原本空間性質類似的相空間，稱之為重建相空間，而這樣的方法乃是依憑著下述嵌入理論(Embedding Theorem)的立論基礎：

$$\text{假設有一個動態系統 } \frac{dx(t)}{dt} = f(x(t))$$

，對變數 t 作離散後可寫成

$$x(n) \rightarrow F(x(n)) = x(n+1) \quad (1)$$

其中 $x(n)$ 為一組時間序列，而且時間序列 $x(n)$ 也可以是多自由度，亦即 $x(n) = [x_1(n), x_2(n), x_3(n), \dots, x_d(n)]$ 。在 Takens[3] 提出的嵌入理論中，我們可利用此系統之任一測量純量值 $h(\bullet)$ 來重建其在 d 維度空間之軌跡 $y(n)$ ：

$$y(n) = [h(x(n)), h(g^{T_1}(x(n))), h(g^{T_2}(x(n))), \dots, h(g^{T_{d-1}}(x(n)))] \quad (2)$$

其中純量函數(Scalar Function) h 將 $x(n)$ 轉換為測量值 $s(n)$

$$h(x(n)) = s(n) \quad (3)$$

而向量函數(Vector Function) g 之作用則是取 $x(n)$ 延遲 T_k 之後的值

$$g^{T_k}(x(n)) = x(n+T_k) \equiv x(t_0 + (n+T_k)\tau_s) \quad (4)$$

τ_s 為取樣時間(sampling time)。因此(2)式可改寫成

$$y(n) = [s(n), s(n+T_1), s(n+T_2), \dots, s(n+T_{d-1})] \quad (5)$$

在(5)式裡若取 T_k 為某個延遲時間 T (Time Lag) 的整數倍，即 $T_k = kT$ ，則

$$y(n) = [s(n), s(n+T), s(n+2T), \dots, s(n+(d-1)T)] \quad (6)$$

因此即使不知道原來系統模型，也可以透過以時間序列重建後的向量軌跡 $y(n)$ 來分析系統之特性及不變量。

在(6)式裡需設定兩個重要的參數，嵌維 d 及時間延遲 T ，經過適當的 d 、 T 值重建後，就可以解開從高維度投影到低維度的軌跡，重現原有系統走向。

2.2 平均關聯性資訊

在相空間重建時，首先須先決定時間延遲量 T ，因此在本文中所採用的是平均關聯性資訊(Average Mutual Information)的方式來決定 T 。

在嵌入理論中並沒有對時間延遲 T 的選擇作規定，只要有無盡數量及無限準確的資料，任何大小的 T 都可以被允許。不過大多數時候只能在數量有限且具有誤差的資料上作分析，使得 T 的大小變得很重要，因此有如下三點可作為選擇 T 的準則：

1. T 必須是取樣時間 τ_s 的整數倍。因為一旦乘以具有小數位數的值，會增加額外的數字。
2. 避免過小的 T 。因為 T 太小會讓 $s(n)$ 及 $s(n+T)$ 在重建相空間 $y(n)$ 中的獨立性不足。換句話說，需要足夠大小 T 讓系統得以在相空間中展開而產生新的資訊。
3. 反之，因為混沌系統本質上是一快速發散的系統，小心過大的 T 則會使 $s(n)$ 及 $s(n+T)$ 變得具隨機性(Random)而失去重建軌跡的意義。

一般而言有兩種方式可以求得 T ，其

一是利用自相關函數 (Autocorrelation Function)，另一則是藉由平均關聯性資訊來決定。由於自相關函數只能顯現時間序列之線性關聯性，Fraser[4]建議採取後者來計算具有非線性特性時間序列的關聯性，因此現今都是採用 Shannon[5]所提出的平均關聯性資訊來計算 T 值。茲將平均關聯性資訊之理論簡述如下。

假設有兩組數據，一組是 $A = \{a_i\}$ ，一組是 $B = \{b_j\}$ ，定義以兩組數據間之關聯性資訊為

$$\log_2 \left[\frac{P_{AB}(a_i, b_j)}{P_A(a_i)P_B(b_j)} \right] \quad (7)$$

$P_A(a_i)$ 和 $P_B(b_j)$ 分別是在 A、B 集合裡挑出 a_i 、 b_j 的機率， $P_{AB}(a_i, b_j)$ 是同時在兩組數據中量到 a_i 和 b_j 的機率。如果 a_i 和 b_j 是完全獨立的關係，則 $P_{AB}(a_i, b_j) = P_A(a_i)P_B(b_j)$ ，(7)式即為零，表示在兩者之間沒有任何相關之訊息量。對所有數據 a_i 、 b_j 的關聯性資訊作平均，則稱之為平均關聯性資訊。

$$I_{AB} = \sum_{a_i, b_j} P_{AB}(a_i, b_j) \log_2 \left[\frac{P_{AB}(a_i, b_j)}{P_A(a_i)P_B(b_j)} \right] \quad (8)$$

在時間序列之分析中，若將 $s(n)$ 視作集合 A， $s(n+T)$ 視作集合 B，則(8)式可改寫為

$$I(T) = \sum_{s(n), s(n+T)} P(s(n), s(n+T)) \times \log_2 \left[\frac{P(s(n), s(n+T))}{P(s(n))P(s(n+T))} \right] \quad (9)$$

(9)式中 $I(T)$ 的意義為時間序列 $s(n)$ 中每個資料與相隔 T 之後的資料間的平均關聯性的一種量度，一般而言 $I(T) \geq 0$ 。在一個混沌系統裡，若 T 取的太大，會讓

$s(n)$ 與 $s(n+T)$ 毫無關係；反之，若 T 取的太小，則 $s(n)$ 與 $s(n+T)$ 間之獨立性不夠，兩者皆不適用於作展開時間序列為向量軌跡之時間延遲 T 。一般利用平均關聯性資訊來決定 T 值之方法則為計算出各個不同 T 之下的關聯資訊值 $I(T)$ 之後，選用 $I(T)$ 第一次出現極小值處之 T 值作為相空間重建中的時間延遲量 T 。

2.3 廣域假鄰近點

決定延遲時間量 T 後，(6)式仍需決定一適當之嵌維 (embedding dimension) d 作為重建後之相空間的維度。 d 沒有大小之限制，一般而言，只要能將一維時間序列充分展開 (unfold) 即可。從一簡單的空間幾何關係式可得知若原始系統中吸引子 (attractor) 之維度為 d_A ，嵌維 d 符合 $d > 2d_A$ 的條件。然而上述為一充分條件，在許多情形下，可以不需要用這般高維度來展開時間序列。在尚未得知 d_A 之前，此研究採用 Kennel[6] 提出的假鄰近點法 FNN (false nearest neighbor) 來決定 d 之大小。

理論上一維時間序列是由高維度的相空間中的運動軌跡投影而來，因此資料會呈現多處交錯之情況，對此而需要一方法將交錯處予以展開。首先假設在 d 維度重建相空間中有一點

$$\bar{y}(n) = [s(n), s(n+T), \dots, s(n+(d-1)T)] \quad (10)$$

對此點可以找到一個與其距離最近的鄰近點

$$\bar{y}^{NN}(n) = [s^{NN}(n), s^{NN}(n+T), \dots, s^{NN}(n+(d-1)T)] \quad (11)$$

此 $\bar{y}^{NN}(n)$ 有可能是 $\bar{y}(n)$ 真正的鄰近點，亦有可能是因為高維度投影而造成的假鄰近點。欲判斷其真偽，計算在 d 維度時 $\bar{y}(n)$ 及 $\bar{y}^{NN}(n)$ 的距離 $R_d(n)$ ：

$$R_d(n)^2 = \sum_{m=1}^d [s(n + (m-1)T) - s^{NN}(n + (m-1)T)]^2 \quad (12)$$

當空間拓展至 $d+1$ 維度時，此兩點間的距離為

$$\begin{aligned} R_{d+1}(n)^2 &= \sum_{m=1}^{d+1} [s(n + (m-1)T) - s^{NN}(n + (m-1)T)]^2 \\ &= R_d(n)^2 + [s(n + dT) - s^{NN}(n + dT)]^2 \end{aligned} \quad (13)$$

由(12)和(13)式可以得兩距離之相對差為

$$\begin{aligned} &\sqrt{\frac{R_{d+1}^2(n) - R_d^2(n)}{R_d^2(n)}} \\ &= \frac{|s(n + dT) - s^{NN}(n + dT)|}{R_d(n)} \geq R_{tol} \end{aligned} \quad (14)$$

一般 R_{tol} 取 15 左右，符合(14)式則 $\bar{y}^{NN}(n)$ 為 $\bar{y}(n)$ 的假鄰近點，亦即在 d 維度之鄰近情況是由於更高維度空間之投影所造成。根據(14)式計算在 d 維度之假鄰近點所佔比例，然後進入 $d+1$ 維度重複此一步驟，直至假鄰近點所佔比例降至零為止，此時維度 d 即為重建相空間所需之嵌維。亦即在此嵌維下所有鄰近點為真實之分佈，原本由高維度空間之投影的資料交錯處至此完全被打開。

不過實際狀況很難將假鄰近點所佔比例完全降至零，因為一般實驗數據多少含有雜訊，來源可能是實驗誤差、儀器精密度或環境影響等，而雜訊是一種高維度訊號，所以上述方法在有限之 d 下很難將假鄰近點所佔比例完全降至零，對此選擇在假鄰近點所佔比例為最低時的 d 值作為重建相空間之嵌維。

值得注意的是此處嵌維 d 並非原始動態系統的空間維度，但在 d 值不大時，可以推論影響原系統的變數個數（自由

度）。

3. 分析資料

3.1 資料來源

數據來源主要由 PhysioNet[7] 所提供，此數據已經被 Beth Israel Deaconess Medical Center's Committee on Clinical Investigations 認可。量測對象是 31 歲至 48 歲沒有心臟病的女性患者，透過 EEG/ECG/vidio monitoring 作原始資料收集，之後經由 Al-Aweel[8] 團隊作原始資料處理，整理成為患者的心跳率，作為此次研究癲癇症的時間序列。

3.2 選取範圍及說明

圖 1 這位病患的心跳率，總共有 8384 筆資料，發作中用第 1031-1542 筆，發作前用第 501-1012 筆，發作後用第 1851-2362 筆，各為 512 筆。在這個時間序列的發作期開始時，心跳率會先上升，然後下降，接著第二次上升，所以在發作期都會有兩次起伏。

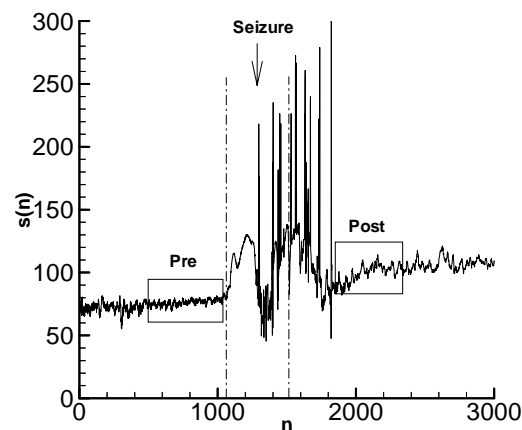


圖 1 患者的心跳率作為一維時間序列

在這裡也出現計算時不可避免的問題，就是資料長度稍短，但這也是用實驗值作生理系統的特性判斷時，普遍都遭遇到的問題，畢竟身體不比機器的輸出入，也就是這個原因，要完全推斷系統運動屬性是帶有一點小瑕疵的，比如說量測誤差在資料點不夠長的狀況下，可能就有相當

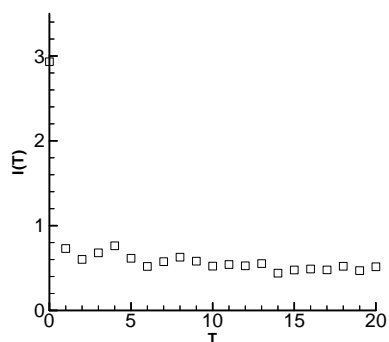
程度會影響，但儘管如此，除非完全判別不出運動特性，否則作初步認定還是具有價值。

4. 結果與討論

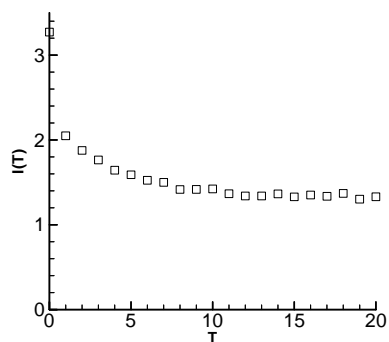
本研究利用相空間重建法以得知系統特性。首先重建需要兩樣參數：時間延遲量 T 及嵌維 d ，分別利用平均關聯性資訊及假鄰近點之方式求得；接著嘗試了解展開空間之吸引子特性（即代表系統行為方式），以相關維度值及李雅普諾指數來區分癲癇發作前、中及後不同的運動行為。

4.1 平均關聯性資訊

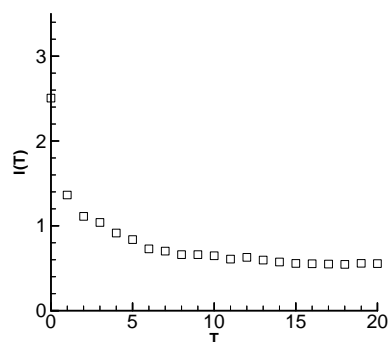
相空間重建需要延遲時間量 T 作為各座標軸的依據，在此採用平均關聯性資訊 $I(T)$ 選取 T ，對不同的 T 作(9)式的計算，可以得到不同 $I(T)$ 值，我們即選發生最小 $I(T)$ 時之 T 值。



(a)



(b)



(c)

圖 2 患者發作(a)前(b)中(c)後的平均關聯性資訊 $I(T)$ 與延遲時間 T 之關係

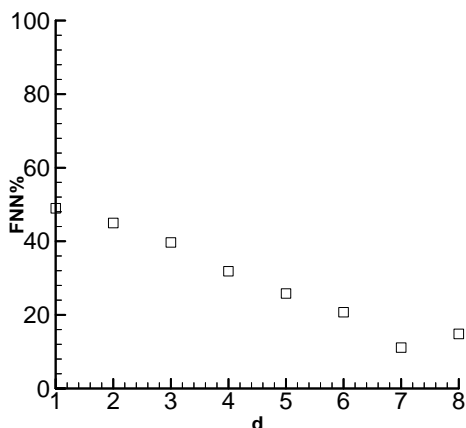
圖 2 是患者發作(a)前(b)中(c)後的平均關聯性資訊 $I(T)$ 與延遲時間 T 之關係圖，選第一次發生最小 $I(T)$ 時之 T 值，因此發作前 $T=2$ ，發作中 $T=8$ ，發作後 $T=11$ 。有時 $I(T)$ 的極小值不明顯，事實上當選用不同長度之序列作相互關聯性分析，點出現機率會不同，會產生不一樣的極小值發生處 T ，在這樣出現變化的情況下，在之後作其他計算時，包括 FNN 百分比等，作各種 T 的測試實屬必要。且用極小值出現處 T 值也只是個參考，而用不一樣的 T （但是不要差距過大），在之後吸引子的呈現上並不會產生很嚴重的差異。

4.2 假鄰近點的百分比

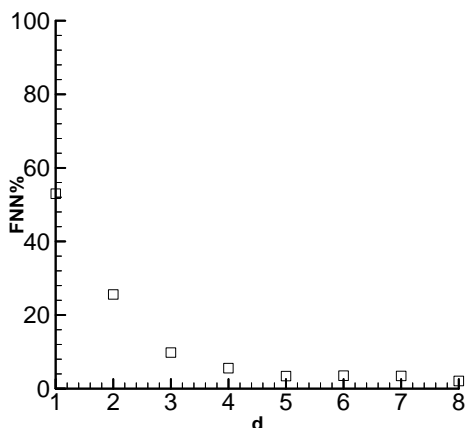
重建相空間另一個課題是找尋嵌維 d ，用假鄰近點所佔的比例，得到最少相空間軌跡交錯的情形，誠如之前提及外在環境會造成資料帶有雜訊，所以無法完全將 FNN% 降到零，而且在某一個 d 值以後，反而 FNN% 會上升，但因為這樣不全然純淨的資料是何原因造成，仍未得知，所以有可能會是系統本身就具有這樣的特質，因此如果要用過濾雜訊的方式得到一個純淨資料，仍具把原本系統行為改變之風險性，所以依舊使用原本的數據作計算。

在圖 3 中觀察患者的 FNN% 是最小時，發作前選 $d=7$ ，發作中 $d=5$ ，發作後

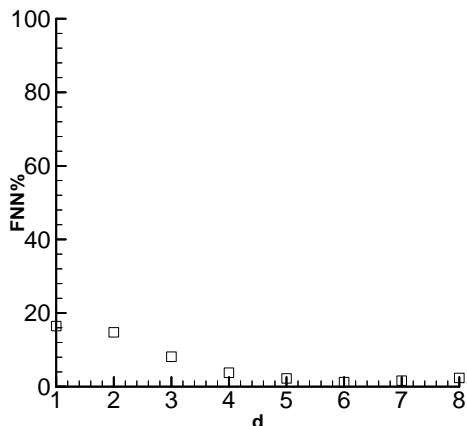
$d=6$ ；這些 d 值再配合之前求得時間延遲量 T 可用來重建相空間，即可分析軌跡之特性。還是得強調此嵌維並非原本運動軌跡所處的空間，但原本運動特性無法在一維時間序列上表現，好比說週期運動的極限環得在二維平面才可以窺到，一維就不足以看到其週期特性。至於打開空間後的座標軸個為何種變數（自由度），在癲癇的研究上仍是個正在進行的工作。



(a)



(b)



(c)

圖 3 患者癲癇發作(a)前(b)中(c)後，FNN 比率與嵌維 d 關係圖

4.3 在三維相空間的軌跡表現

決定相空間重建的延遲時間 T 與嵌維 d 後，可以將原本的時間序列展開成在相空間中的運動情形，雖然這並非是原本系統運動實際狀況，但可以藉此推論原本系統屬於週期、類週期或是非週期運動，甚至更進一步從非週期運動中與隨機運動作區隔。在視覺表現上，3 維是可以作圖形表現，所以在圖 4 可見得用 3 維相空間重建癲癇發作(a)前(b)中(c)後的軌跡分布。從這個重建相空間會發現原本發作前看似一團凌亂，到發作中時呈現的是具某種結構：類似週期運動的繞圈，直到發作結束後又好像把原本具結構的形狀打亂，希望恢復正常身體狀態該有的雜亂表現。這點與 Schaffer[2]提及癲癇發作好像是進入一個暫態的週期視窗當中，結束後會脫離這具規則的運動的解釋符合。

5. 結論

但在做過相空間重建後，可以看出癲癇發作是一個奇異吸引子，而這又是混沌運動獨有的特性，因而在頻譜圖明顯的峰值起伏認為是其運動頻率，甚至有週期特性。

而有人認為心跳行為就好像 Lorenz model[9]一般，當作一些參數改變後，會進入混沌運動，比如 Paulson [10]提出影響癲癇發作的因子，甚至包括思考，可以改變原本運動軌跡，進入混沌狀態。因此在本文確定癲癇具有低維度運動性質後，接下來朝模擬系統行為之工作邁進。

動力學的理论提供一個嶄新的觀點看疾病發作情況，在此研究發現癲癇發作前、中及後期之空間重建在動力學的特性上是截然不同的，至於是否會產生像混沌的週期分叉情形，還有待觀察，這也是下一步研究工作，用數學模型去做生理訊號模擬，解開物理世界的奧秘，在醫療上達到醫治預防之功效。

誌謝

感謝文化大學動物科學系王淑音老師對本研究的寶貴建議。

參考文獻

1. Pomeau Y., P. Manneville, "Intermittent Transition to Turbulence in Dissipative Dynamical Systems," *Communications in Mathematical Physics*, 74, pp. 189-197 (1980)
2. Schaffer W. M., Kendall B., Tidd C. W., Olsen L. F., "Transient Periodicity and Episodic Predictability in Biological Dynamics," *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*, 10, pp. 227-247 (1993)
3. Takens F., "Detecting Strange Attractors in Turbulence," In D. Rand and L. S. Young, editors, *Dynamical Systems and Turbulence*, Springer, Berlin, 1981

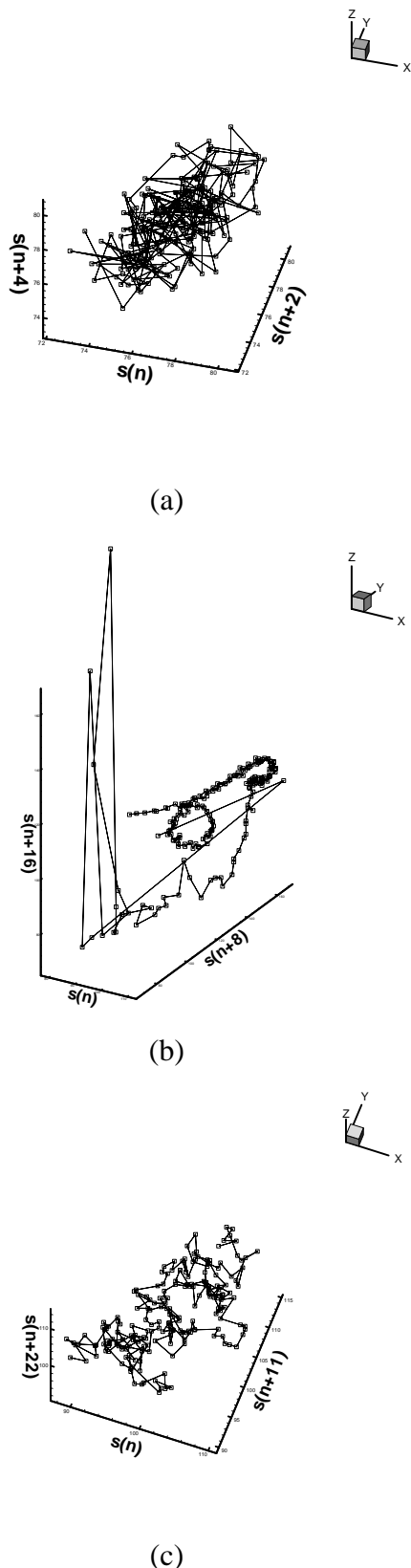


圖 4 患者用 3 維相空間重建癲癇發作(a)前(b)中(c)後軌跡分布

4. Fraser A. M., Swinney H. L., "Independent coordinates for strange attractors from mutual information," *Phys. Rev. A*, 33, pp. 1134-1140 (1986)
5. Shannon C. E., "A mathematical theory of communication," *Bell System Tech. J.*, 27, pp. 379-423[Part I] and pp. 623-656[Part II] (1948)
6. Kennel M. B., Brown R., Abarbanel H. D. I., "Determining embedding dimension using a geometrical construction," *Phys. Rev. A*, 45, pp. 3403-3411 (1992)
7. Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Glass L., Hausdorff J.M., Ivanov P.Ch., Mark R.G., Mietus J.E., Moody G.B., Peng C.K., Stanley H.E., "PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a New Research Resource for Complex Physiologic Signals," *Circulation*, 101, no. 23, pp. e215-e220 (2000)
8. Al-Aweel I.C., Krishnamurthy K.B., Hausdorff J.M., Mietus J.E., Ives J.R., Blum A.S., Schomer D.L., and Goldberger A.L., "Postictal Heart Rate Oscillations in Partial Epilepsy," *Neurology*, 53, pp. 1590-1592 (1999)
9. Lorenz, E. N., "Deterministic Nonperiodic Flow," *J. Atmos. Sci.*, 20 pp. 130-141 (1963)
10. Paulson, G. W., "Inhibition of seizures," *Diseases of the Nervous System*, 24, pp. 657-664 (1963)

Nonlinear analysis of the heartbeat time series of epilepsy

Cheng Han-Hung¹ Su Zhi-Yuan² Wu Tzuyin² Wang Chuan-Chen¹ and Wang Shu-Yin³

¹Department of Mechanical Engineering
National Taiwan University.

²Department of Management Information Science
Chia Nan University of Pharmacy & Science

³Department of Animal Science
Chinese Culture University

ABSTRACT

Fluctuating cycles are common in most physiological systems. If treated as a dynamical system, modern chaos theory suggests that such variability may be a symptom of a chaotic response. In this study, the physiological behaviors of heart rate with epilepsy are analyzed from the view point of a dynamical system. By taking heart rate with epilepsy as a time series, phase space is reconstructed from this experimentally observed series to get two characteristics: correlation dimension and Lyapunov exponent. The results strongly suggest that seizure period is a low dimension and alike a periodic motion. Besides, physiological behaviors of a healthy body are high dimension chaos. These quantitative characteristics will be helpful in establishing a mathematical model in the future.

Keyword: chaos, reconstruction of phase space, epilepsy