

DOI: 10.7652/xjtuxb201603023

早期血管性痴呆患者的效应连接研究

刘莲艾¹, 徐进¹, 徐燕芝¹, 赵松珍²

(1. 西安交通大学生物医学信息工程教育部重点实验室, 710049, 西安;
2. 西安交通大学第一附属医院神经内科, 710061, 西安)

摘要: 为探索早期血管性痴呆(VaD)患者与正常老年人脑区间效应连接(effective connectivity)的差异性,基于多导联脑电信号的相位信息,利用有向相位延迟指数(dPLI)算法,对两组受试者在执行 oddball 视觉探测任务过程中的脑电信号进行研究。结果表明:在 θ 频段,与正常老年人相比,早期 VaD 患者顶区到额区和顶区到中央区的连接强度均显著降低;正常老年人存在顶区脑活动相位超前、额区及中央区脑活动相位相对滞后的现象,而这种相位关系在早期 VaD 患者中被打破。因此,能够推测出远距离脑区间功能连接强度的下降,顶区核心地位的削弱,顶区相位超前、额区及中央区相位滞后现象的缺失可能是造成早期 VaD 患者认知功能下降的原因。该研究为 VaD 患者的发病机理研究、早期临床诊断研究提供了参考和依据。

关键词: 早期血管性痴呆;脑电;效应连接;有向相位延迟指数

中图分类号: R318.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-987X(2016)03-0146-04

Effective Connectivity Analysis for Patients with Early Vascular Dementia

LIU Lian'ai¹, XU Jin¹, XU Yanzhi¹, ZHAO Songzhen²

(1. The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Education, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;
2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: To explore the difference of effective connectivity between normal elder and early vascular dementia (VaD) patients, the directed phase lag index (dPLI) based on phase information was applied to analyze the electroencephalogram (EEG) signals recorded during an oddball visual detection process. Firstly, in theta frequency, early VaD group showed obviously lower parietal-to-frontal and parietal-to-central connectivities compared with elderly group. Secondly, for elderly group, EEG phase lead occurred in parietal area and phase lag was in frontal and central areas; but the pattern of phase lead-lag was destroyed in early VaD group. Thus, low effective connectivity between distant brain area, kernel position weakening for parietal lobe as a information hub, and the disturbed pattern of posterior to anterior phase gradients were possible main causes for cognition function decline in early VaD patients. Therefore, the study provides experience and approach for pathogenesis study and early diagnosis on VaD patients.

Keywords: early vascular dementia; electroencephalogram; effective connectivity; directed phase lag index

血管性痴呆(VaD)是老年性痴呆中的一种常见类型,指由缺血性卒中、出血性卒中等脑血管疾病所

致的严重认知功能障碍综合征,主要表现为注意力、决策和短时记忆等认知功能的下降或缺失。由于全球老龄化时代的加速,脑卒中发病率的持续增加,VaD未来将可能成为全球第一大痴呆型^[1]。目前对于VaD,临床尚无有效的治疗方法,VaD发病机理的研究,对于VaD的早期诊断、治疗和预防都有着重大意义。

近年来,由于CT、MRI/fMRI、EEG、MEG等现代脑成像技术的发展,为揭示血管性痴呆患者大脑结构和功能的改变提供了可能性。CT/MRI等结构性成像往往可以揭示中晚期VaD患者大脑结构的改变,但对于大脑功能的改变却无能为力。脑电(EEG)、功能性核磁共振(fMRI)等脑功能成像技术能够为VaD的脑功能研究提供很好的手段。fMRI的工作原理是基于脑部代谢活动引起血氧浓度的变化,是大脑电生理活动的间接反映,而EEG是脑部生理状态的直接反映。EEG作为一种无创、低成本、高时间分辨率、操作简单、易于推广的技术手段,近年来已成为研究人类脑认知功能的最有效方法之一,并在老年性痴呆疾病的应用研究方面取得了一定的成果^[2]。

近几年,脑连接研究越来越多的引起研究人员的关注,它可以反映大脑不同区域及其生理活动之间的关联性或因果性。脑连接研究主要包括结构连接(structure connectivity)、功能连接(functional connectivity)和效应连接(effective connectivity)。结构连接是基于脑结构影像数据,它反映大脑不同区域之间的关联情况。基于EEG信号的脑连接研究主要以功能连接和效应连接研究为主。功能连接研究脑区间连接性的强弱,不能反映脑区间信息流动的方向性,而效应连接既能反映脑区间连接性的强弱,又能反映信息流的方向。解剖学和生理学研究都表明,电活动在大脑不同区域间的纤维束、神经元之间的突触上的传递都是有一定方向性的,效应连接研究具有重要的研究价值。

效应连接研究是基于神经元交互作用的因果效应机制模型,主要研究脑区之间连接的强弱和信息流的方向性。效应连接能够建立起神经元之间交互作用的因果关系,反映一个神经系统直接或者间接施加于另一个神经系统的影响^[3],反映神经活动的动态过程以及实验因素对神经活动的调节作用,更接近真实的脑功能机制原理。从Granger于60年代末提出了格兰杰因果关系(GC)^[4]以来,相继有多种效应连接研究方法被提出,如有向传递函数

(DTF)^[5]、部分定向相干(PDC)^[6]、动态因果模型(DCM)^[7]等,但是从相位的角度来研究效应连接的报告很少。

本文中,针对VaD患者通常存在注意、决策功能上的缺失和不足,设计了基于经典oddball实验范式的视觉探测任务-颜色辨识。相对于平静状态下的EEG而言,执行任务过程中的EEG信号蕴含了更多与认知功能相关的特征信息。本文采用有向相位延迟指数(dPLI)对颜色辨识状态下早期VaD患者不同脑区间的效应连接进行分析,寻找早期VaD患者与正常老年人在效应连接方面的差异,为VaD的发病机理研究提供依据。

1 信号采集与预处理

1.1 受试者信息

本文的研究人群包括早期VaD组和正常老年组,每组均为14人。VaD组包括男性9名,女性5名,平均年龄及其标准差为(71.57±9.97)岁;正常老年组包括男性6名,女性8名,平均年龄及其标准差为(67.35±5.15)岁。早期VaD组是从西安交通大学第一附属医院神经内科确诊的患者中随机选出,认知功能的下降均由脑卒中所致,磁共振检查存在脑血管病变。早期VaD患者经简易智能量表(MMSE)测试,平均得分及标准差为(22.34±2.21)分。正常老年组来自社会征集的正常老年志愿者,均智力正常,无脑损伤、精神及神经系统病史,MMSE的平均分及标准差为(28.71±1.07)分。

1.2 实验设计与信号采集

实验采用经典的oddball模式,对被试进行视觉图片刺激,图片包括出现概率为20%的靶刺激和出现概率为80%的非靶刺激。让受试者对靶刺激做出按键反应,对非靶刺激不做任何反应。每次刺激呈现时间为80 ms,刺激间隔为1 000~1 200 ms随机。

信号记录采用美国Neuroscan公司生产的EEG采集系统,电极放置参照国际10/20标准。以双耳乳突连线作为参考电极,电极的阻抗在5 kΩ以下,低通截止频率为100 Hz,采样频率为1 000 Hz。在信号采集过程中,受试者坐在一个声、磁屏蔽室内,并在实验过程中尽可能地保持清醒、注意力集中。

1.3 预处理

利用Scan 4.4软件对采集到的多通道脑电信号进行预处理,除去眼电伪迹,并对信号进行0.5~30 Hz带通滤波。针对反映正确的靶刺激,截取出靶刺激出现前400 ms到靶刺激出现后800 ms的数

据段,并利用小波包技术把每段数据分频重构,得到 $\delta(0.5\sim 4\text{ Hz})$ 、 $\theta(4\sim 8\text{ Hz})$ 、 $\alpha_1(8\sim 10\text{ Hz})$ 、 $\alpha_2(10\sim 13\text{ Hz})$ 和 $\beta(13\sim 30\text{ Hz})$ 5 个频段的信号。VaD 组和正常老年组受试者对靶刺激的平均反应时间分别为 $(398.3\pm 49.7)\text{ ms}$ 和 $(353.2\pm 38.2)\text{ ms}$,拟针对注意、决策功能进行研究,所以选取从靶刺激出现到随后 400 ms 的数据。由于受试者参与颜色辨识的相关脑区主要集中在额、中央和顶区^[8],因此仅选择位于额区(F3、Fz、F4)、中央区(C3、Cz、C4)和顶区(P3、Pz、P4)的 9 导脑电信号进行脑区间的效应连接研究。

2 有向相位延迟指数算法

有向相位延迟指数(dPLI)是一种新的效应连接的分析方法,它不仅可以确定通道间瞬时相位差的分布,而且可以显示相位差的方向性^[9]。dPLI 主要从信号相位的角度研究两个信号的相似性(即同步性),相对于传统方法中同时包含幅度和相位的研究,该方法只研究信号相位间的依赖关系,故不受不规则幅度变化的影响,还克服了由于容积传导效应(volume conduction)或脑电的活动参考电极(active reference)所导致的共同源问题的影响。因此,本研究采用 dPLI 方法来研究早期 VaD 患者的效应连接。

对于导联 a 和导联 b 两导信号,以计算导联 a 到导联 b 的 dPLI 值为例,两导信号的瞬时相位可由希尔伯特变换得到,两导信号的相位差为

$$\Delta\varphi(t_k) = \varphi_a(t_k) - \varphi_b(t_k) \quad (1)$$

式中: $\Delta\varphi(t_k)$, $k=1, \cdots, N$ 表示相位差的时间序列。将式(1)代入式(2),得到两导信号之间相位的超前或者滞后关系

$$M_{\text{dPLI}} = \langle H(\Delta(t_k)) \rangle \quad (2)$$

式中: H 为 Heaviside 阶梯函数; $\langle \cdot \rangle$ 为计算均值。当 $x<0$ 时, $H(x)=0$; 当 $x=0$ 时, $H(x)=0.5$; 当 $x>0$, $H(x)=1$ 。

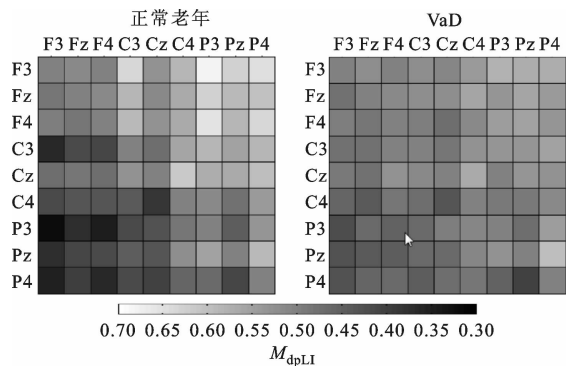
M_{dPLI} 的取值范围为 $[0, 1]$,除了包含相同步程度信息,还包含了方向信息。当 $0<M_{\text{dPLI}}<0.5$ 时,表示导联 a 的相位滞后于导联 b;当 $M_{\text{dPLI}}=0.5$ 时,表示两导联信号间不存在相位的超前或滞后;当 $0.5<M_{\text{dPLI}}<1$ 时,表示导联 a 的相位超前于导联 b。

3 结 果

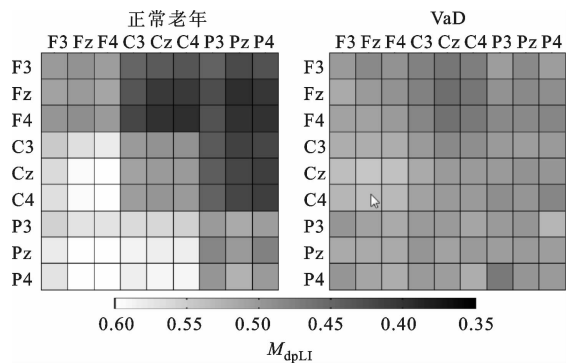
3.1 不同脑区间的 dPLI

计算每段脑电数据任意两导之间的 M_{dPLI} ,然后叠加平均得到效应连接矩阵,矩阵的每个元素代表

对应导联对间的 M_{dPLI} 值。两组人群的 δ 、 θ 频段的 M_{dPLI} 显示有差别,如图 1 所示,方向是指垂直方向的导联和水平方向的导联。由图 1 可以看出,两组受试者之间最大的差异分布在额、顶区和额、中央区之间。



(a) δ 频段两组受试者不同脑区间的 M_{dPLI} 值



(b) θ 频段两组受试者不同脑区间的 M_{dPLI} 值

图 1 正常老年和 VaD 组在 δ 和 θ 频段不同脑区间的 M_{dPLI} 值

3.2 统计检验

利用 SPSS 20.0 软件对各频段下两组被试的 M_{dPLI} 结果进行统计分析。对符合正态分布的数据进行独立 t 检验,对不符合正态分布的数据进行非参数秩和检验中的 U 检验,显著性水平设为 0.05。本研究中采用错误发现率(FDR)方法来进行检验校正。统计结果显示,显著性差异主要集中在 θ 频段, θ 频段的显著性水平经 FDR 校正后为 0.005。相对于正常老年人, VaD 患者主要是在顶区到中央区($Pz->C3$, $Pz->Cz$, $P4->C3$, $P4->Cz$)和顶区至额区($Pz->F3$, $Pz->Fz$, $Pz->F4$, $P4->F3$, $P4->Fz$, $P4->F4$)的连接强度显著下降, Theta 频段信息流方向如图 2 所示,方向是由较粗线端指向较细线端。

3.3 不同脑区间相位关系对比

本研究通过将每个导联到其他所有导联的

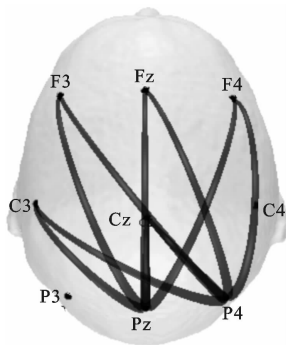


图 2 θ 频段 VaD 患者和正常老年人存在显著差异的导联($p<0.005$)

M_{dPLI} 进行叠加平均来探究脑区间相位超前或滞后关系,两组受试者不同脑区间的相位关系对比如图 3 所示。由图中可以看出:正常老年人存在明显的从后到前的相位关系,即顶区的相位超前于额区;在 VaD 患者中这种相位关系被打破, M_{dPLI} 值始终围绕 0.5 上下波动。

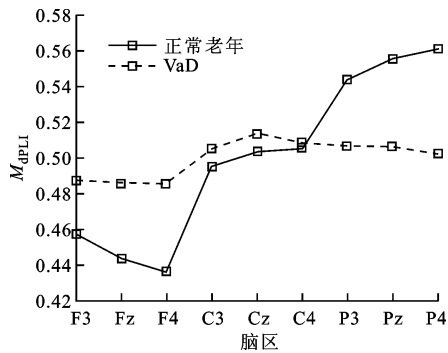


图 3 θ 频段 VaD 和正常老年组不同脑区间相位关系对比

4 结 论

研究结果显示,在执行颜色辨识任务的注意决策阶段,与正常老年组相比,VaD 组顶区到额区以及顶区到中央区的连接强度显著性降低,其中远距离脑区之间的差异更为显著。两组受试者远距离脑区之间的差异更为显著,这与被广泛认可的远距离脑区之间功能连接下降、缺失可作为认知功能障碍患者典型特征的观点相一致^[10]。其次,存在显著性差异的有向连接的出发点都是顶区,表明了顶区在颜色辨识任务中的核心地位。因此,VaD 患者顶区到其他脑区的连接强度下降,特别是顶区到额区的连接强度下降,反映出顶区核心地位的下降和缺失。

Stam 等发现对视觉区进行刺激会导致大脑顶、枕区的相位超前,额区相位滞后^[11],这与本研究中正常老年组的结果一致。VaD 患者由于脑血管疾病和损伤的影响使得这种脑后部相位超前脑前部的

关系被打破,反映出 VaD 患者神经元、神经纤维连接被破坏,已无法正常维持大脑远距离脑区间的功能连接和耦合。因此,利用有向相位延迟指数算法计算两组受试者的效应连接,可以有效区分颜色辨识任务状态下的早期 VaD 患者和正常老年人,为 VaD 患者的发病机理研究和早期临床诊断研究提供了参考和依据。

参考文献:

[1] ROMAN G C. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment and prevention [J]. Medical Clinics of North American, 2002, 86(3): 477-499.

[2] 娄武涛,徐进,盛恒松,等. 血管性痴呆患者脑电信号的多通道线性描述符特征研究 [J]. 西安交通大学学报, 2011, 45(4): 121-125.

LOU Wutao, XU Jin, SHENG Hengsong, et al. Electroencephalogram feature extraction for vascular dementia patients based on multichannel linear descriptors [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University, 2011, 45(4): 121-125.

[3] RISTON K J, FRITH C D, FRACKOWIAK R S. Time-dependent changes in effective connectivity measured with PET [J]. Hum Brain Mapp, 1993, 1(1): 69-79.

[4] GRANGER C W. Investigating causal relations by econo-metric models and cross-spectral methods [J]. Econo-Metrica: Journal of the Econometric Society, 1969, 37(3): 424-438.

[5] KAMINSKI M, BLINOWSKA K. A new method of the description of the information flow in the brain structures [J]. Biological Cybernetics, 1991, 65(3): 203-210.

[6] BACCALA L A, SAMESHIMA K. Partial directed co-herence: a new concept in neural structure determination [J]. Biological Cybernetics, 2001, 84(6): 463-474.

[7] FRISTON K J, HARRISON L, PENNY W. Dynamic causal modelling [J]. NeuroImage, 2003, 19(4): 1273-1302.

[8] 杜占芳,徐进,郑崇勋. 颜色辨识状态下 ERP 时频特征与认知能力的相关性研究 [J]. 中国生物医学工程学报, 2009, 28(5): 658-661.

DU Zhanfang, XU Jin, ZHENG Chongxun. The study of relationship between cognitive ability and time-frequency characteristics of ERP during color identification [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2009, 28(5): 658-661.

- [9] VAN STRAATEN E C, DEN HAAN J, DE WAAL H, et al. Disturbed phase relations in white matter hyperintensity based vascular dementia: an EEG directed connectivity study [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2015, 126(3): 497-504.
- [10] TÓTH B, FILE B, BOHA R, et al. EEG network connectivity changes in mild cognitive impairment-preliminary results [J]. *International Journal of Psychophysiology Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 2014, 92(1): 1-7.
- [11] STAM C J, VAN STRAATEN E C. Go with the flow: use of a directed phase lag index (dPLI) to characterize patterns of phase relations in a large-scale model of brain dynamics [J]. *NeuroImage*, 2012, 62(3): 1415-1428.

[本刊相关文献链接]

- 徐光华, 张锋, 谢俊, 等. 稳态视觉诱发电位的脑机接口范式及其信号处理方法研究. 2015, 49(6): 1-7. [doi: 10. 7652/xjtuxb201506001]
- 郑杨, 王刚, 徐进, 等. 大脑皮层-肌肉交互作用与注意力关系的实验研究. 2014, 48(6): 134-138. [doi: 10. 7652/xjtuxb2014

06023]

- 董渊哲, 李晓玲, 姚磊, 等. 面向神经工效学的触控显示系统人机交互评价方法. 2014, 48(5): 123-128. [doi: 10. 7652/xjtuxb201405022]
- 赵梦琰, 李扩, 鲍刚, 等. 利用小波包的脑电源定位算法仿真研究. 2013, 47(12): 130-136. [doi: 10. 7652/xjtuxb201312022]
- 盛恒松, 田洪君, 郑崇勋, 等. 去除脑电信号眨眼伪差的独立成分时域相关算法. 2013, 47(10): 127-131. [doi: 10. 7652/xjtuxb201310022]
- 娄武涛, 徐进, 盛恒松, 等. 血管性痴呆患者脑电信号的多通道线性描述符特征研究. 2011, 45(4): 121-125. [doi: 10. 7652/xjtuxb201104022]
- 赵敏, 郑崇勋, 赵春临, 等. 利用 Fisher 判别式和事件相关电位的心理意识真实性识别. 2010, 44(8): 132. [doi: 10. 7652/xjtuxb201008026]
- 高军峰, 郑崇勋, 王沛. 脑电信号中肌电伪差的实时去除方法研究. 2010, 44(4): 114-118. [doi: 10. 7652/xjtuxb201004024]
- 赵敏, 郑崇勋, 赵春临. 利用小波分解和支持向量机的心理意识真实性识别研究. 2010, 44(4): 119-124. [doi: 10. 7652/xjtuxb201004025]

(编辑 赵炜 杜秀杰)

(上接第 145 页)

- LI Wei, XU Wei, ZHAO Junfeng. The stability and approximate solution of a business cycle model [J]. *Mathematics in Practice and Theory*, 2008, 38(12): 120-124.
- [12] WANG Nan, SONG Aiguo. Set-reset latch logical operation induced by colored noise [J]. *Physics Letters: A*, 2014, 378(22/23): 1588-1592.
- [13] NAKANISHI T, TSURUHA K. Simulation study of beam extraction from a synchrotron using colored noise with digital filter [J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section: A Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 2009, 608(1): 37-41.
- [14] KANG Yanmei, JIANG Yaolin. A semi-analytic method for computing the long-time order parameter dynamics in mean-field coupled overdamped oscillators with colored noises [J]. *Physics Letters: A*, 2008, 372(46): 6826-6832.
- [15] HU D L, HUANG Y, LIU X B. Moment Lyapunov exponent and stochastic stability of binary airfoil driven by non-Gaussian colored noise [J]. *Nonlinear Dynamics*, 2012, 70(3): 1847-1859.
- [16] PUU T, SUSHKO I. A business cycle model with cubic nonlinearity [J]. *Chaos, Solitons and Fractals*,

2004, 19(3): 597-612.

- [17] HUANG Yong, TAO Gang. A feedback control strategy for the airfoil system under non-Gaussian colored noise excitation [J]. *An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 2014, 24(3): 03311.
- [18] JUNG P, HANGGI P. Dynamical systems: a unified colored-noise approximation [J]. *Physical Review*, 1987, 35(1): 4464-4466.
- [19] 胡岗. 随机力与非线性系统 [M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1994: 197-198.
- [20] 朱位秋. 非线性随机动力学与控制: Hamiltonian 理论体系框架 [M]. 北京: 科学出版社, 2003: 286-295.
- [21] OSELEDEC V I. A multiplicative ergodic theorem; Lyapunov characteristic number for dynamical systems [J]. *Transaction of Moscow Mathematical Society*, 1968, 19(19): 197-231.
- [22] YAN Huiyun, SHI Yimin. Nonlinear dynamical analysis and demonstration on Chinese business cycle [J]. *Applied Mathematics and Computation*, 2011, 218(5): 1547-1552.
- [23] 王灏. 中国财政货币政策协调研究 [D]. 天津: 南开大学, 2009: 120-149.

(编辑 苗凌)