

神经反馈训练改善轻度认知障碍脑功能状态研究^①

李 昕^{②*} 苏 芮^{***} 史春燕^{***} 张 洁^{***} 李向东^{***} 丁欣悦^{***}

(* 燕山大学电气工程学院生物医学工程研究所 秦皇岛 066004)

(** 河北省测试计量技术及仪器重点实验室 秦皇岛 066004)

(*** 秦皇岛市惠斯安普医学系统股份有限公司 秦皇岛 066000)

摘 要 通过分析脑电信号特征变化情况,探讨神经反馈(NFB)训练对轻度认知障碍(MCI)患者认知能力的改善作用。使用 NFB 训练作为干预方法,对 40 例 MCI 患者进行两个周期共 10 d 的训练。提出了一种使数据更平稳、去除扰动的改进模糊熵,并以复杂度、近似熵及相干性作为脑电分析方法,对比其在训练前后的变化情况,同时辅助以阿尔茨海默病评定量表认知分量表(ADAS-Cog)。训练后,实验组脑电(EEG)信号复杂度、近似熵及改进模糊熵特征量均增加,前后差异均具有统计学意义($P < 0.05$),改进模糊熵增量最为明显。顶区、额区和颞区半球间的脑电相干性值增量最大;与认知功能联系紧密的 gamma、beta、alpha 和 theta 频带的脑电相干性在训练后增量明显。ADAS-Cog 得分普遍降低,表明认知能力提高。本研究证明了 NFB 训练对 MCI 患者的认知功能改善作用,及其作为 MCI 人群干预方法的可行性。

关键词 轻度认知障碍(MCI);神经反馈(NFB)训练;脑电(EEG);改进模糊熵;脑电相干性

0 引 言

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老和痴呆症之间的一种状态,具有明显记忆力损害的遗忘性。MCI 被认为是阿尔兹海默症(Alzheimer disease, AD)的先兆^[1-2]。MCI 病程发展缓慢,常被患者忽视,错过接受调控最佳时机,最终导致 AD^[3-4]。如果能够对 MCI 患者进行早期认知干预,将有效预防 AD 发生^[5]。

MCI 干预方法主要有药物治疗、认知训练和有氧运动等。其中认知训练主要针对患者的记忆、语言、注意力和执行能力进行指导性训练,可以改善患者认知功能,延缓疾病的发展^[6-7]。

神经反馈(neurofeedback, NFB)训练是一种有效的认知训练方法,它将神经生理信号转换为容易

被人们理解的形式,如声音、动画等。受试者通过训练能够增强或抑制某一频段脑电(electroencephalogram, EEG)信号^[8-9],进而提升记忆力、识别力^[10],达到改善认知的目的。Kober 等人^[11]通过实验发现,约 70% 的中风患者在神经反馈训练之后,语言方面的长期及短期记忆力有明显提升,效果优于传统认知训练。

认知能力下降与脑电活动减慢有关,脑电信号可作为客观反映认知功能的可靠指标^[12]。AD 患者脑电信号异常程度与认知功能减退程度相并行^[13]。魏玲等人^[14]对比正常人与 MCI 患者认知任务下的脑电熵,结果表明 MCI 患者认知过程中的脑电活动存在异常,其样本熵低于正常人。脑电信号相干性反映成对信号在某一频率范围上波动形式的一致程度,能够间接反映相应位点大脑皮质之间的联络程

① 中国博士后科学基金(2014M550582)和河北省自然科学基金(F2019203515)资助项目。
② 女,1970 年生,博士,教授;研究方向:医学信息处理;联系人,E-mail:scy95203@stumail.ysu.edu.cn
(收稿日期:2019-10-24)

度,可作为评估 MCI 患者脑认知功能的一项参数特征。Ieracitano 等人^[15]发现,与 MCI 患者相比,AD 患者的 theta、alpha 和 beta 频带的脑电信号相干性降低。蒋正言^[16]发现阿尔兹海默病患者与正常人群脑电图在左右前额叶间、中心间、顶间、颞间的相干系数有明显的差异。

本文针对 NFB 训练改善 MCI 患者脑功能状态展开研究,并结合复杂度、近似熵,提出一种改进模糊熵算法分析脑电非线性特征,观察脑电复杂性变化。同时进行受试者大脑半球间不同频带下的相干性分析,观察训练前后不同脑区的脑功能连接性改变情况,验证 NFB 训练对 MCI 患者的干预效果。

1 数据及方法

1.1 研究对象及实验设计

数据采自河北医科大学第一医院及河北省人民医院轻度认知功能障碍相关研究组,被试者资料如表 1 所示,所有被试者均被认知功能障碍早期筛查系统临床确诊为 MCI。受试者身体健康,右手利,无器质性神经系统疾病,无脑部损伤史,视力或矫正视力正常,均遵从自愿参与原则,实验方案通过医院道德伦理委员会批准。经统计学比较,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 被试者一般资料

	例数			年龄/岁
	总	男	女	
实验组	40	20	20	65.3 ± 5.2
对照组	8	4	4	65.7 ± 5.5

NFB 训练通过记忆力障碍训练系统 (Alzheimer’s disease training system, ADTS) 意念力游戏设备完成。训练基于脑电信号反馈,通过意念力游戏引导脑电波活动,完成大脑活跃度训练。在 NFB 训练中,实时脑电处理过程如图 1 所示。

在训练过程中,屏幕上随机出现不同的障碍物,被试者需要不断调整集中注意和深度放松两种状态,从而控制推动和升起物体,达到改善脑功能状态

的目的。训练分成两个周期,每个周期 5 d。实验采集被试者两个周期 NFB 训练前、后的脑电数据,共采集两次,分别为第 1 个训练周期前,第 2 个训练周期后。单个周期内的训练过程如图 2 所示。

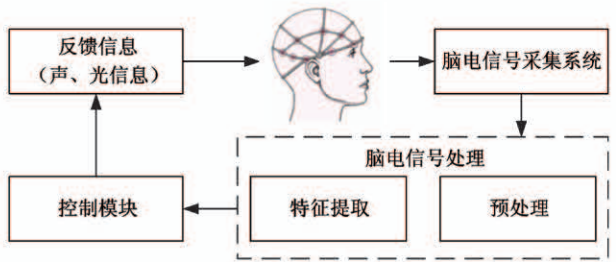


图 1 NFB 训练示意图

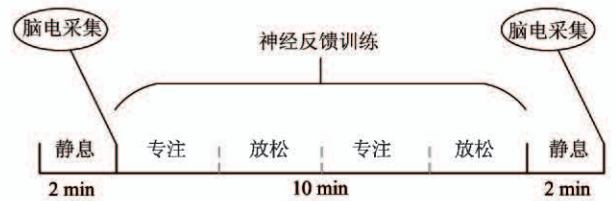


图 2 训练过程示意图

脑电信号采集采用 NT9200 系统,采样频率为 1 024 Hz。按照 10-20 国际导联电极系统放置法,记录 FP1、FP2、F3、F4、C3、C4、P3、P4、O1、O2、F7、F8、T3、T4、T5、T6 共 16 个通道的脑电数据。

两个训练周期前后,被试者进行 ADAS-Cog 评分测试。

1.2 复杂度

复杂度分析方法是一种非线性动力学的分析方法,它适用的对象是非线性、非平稳信号。本文基于 Lempel-Ziv 复杂度,它反映了某个时间序列随其长度的增长出现新模式的速率,表明序列接近随机的程度。

1.3 近似熵

Pincus^[17]将近似熵定义为相似向量在 m 维增加至 $m + 1$ 维时继续保持其相似性的条件概率。它是一种用于量化时间序列波动的规律性和不可预测性的非线性动力学参数。物理意义是当维数变化时时间序列中产生新模式的概率的大小,新模式的概率越大、序列越复杂,对应的近似熵就越大;时间序列越复杂,其对应的近似熵值越大。

1.4 改进模糊熵

模糊熵是一种改进近似熵的非线性时间序列分析方法^[18],它使用基于模糊隶属函数度量向量相似性的公式,为了确保改进模糊熵的连续性和有效性,

故选用指数函数。参数对熵值的影响减弱,即使在较小的参数值下也可以获取熵值,并保证熵值的平滑过渡。传统模糊熵及改进模糊熵的计算方法如图 3 所示。

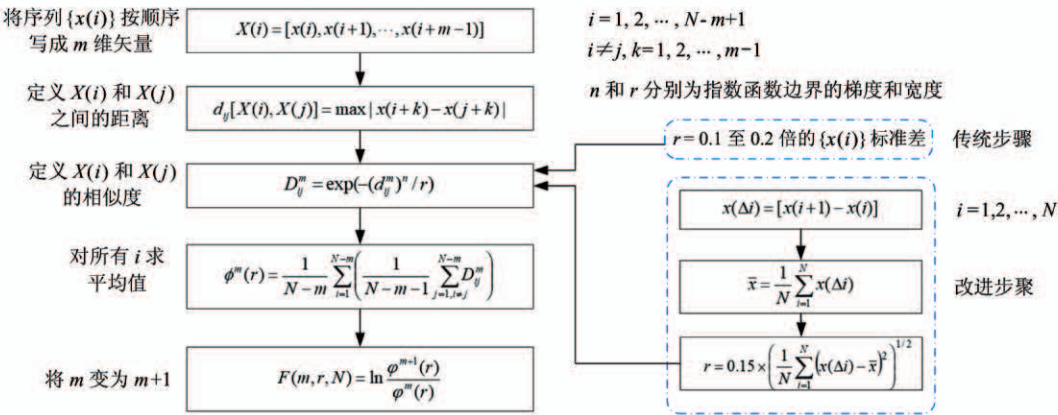


图 3 改进模糊熵计算过程

在传统的模糊熵计算中,指数函数边界的宽度 r 通常设置为 $0.1 \sim 0.2$ 倍的原始时间序列的长期标准差,这忽略了不同时期的序列的变化。而时间序列中的瞬时变化能更细致地反映脑功能状态的变

化,针对这一问题,本文将 r 设置为 0.15 倍一阶差分时间序列的标准差,相距一期的两个序列值之间的减法运算称之为“一阶差分运算”。脑电信号原始时间序列与差分后时间序列的波形如图 4 所示。

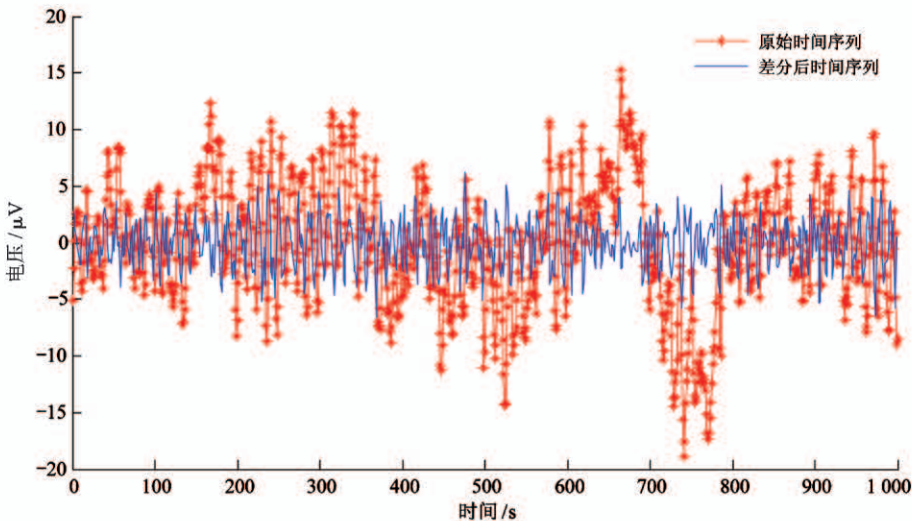


图 4 原始时间序列及差分后时间序列折线图

差分序列重新设置了模糊熵的指数函数宽度。从图 4 中脑电信号变化趋势可看出,经一阶差分计算后的数据集中在 0 点附近平稳波动,这样在后续的多通道特征分析中,数据的扰动因素更少。

1.5 脑电相干性

相干性体现了 2 个时域信号在频域下的线性相

关程度,反映信号间的同步性、相似性。两信号 x 与 y 的相干性计算公式如式(1)所示:

$$C_{xy}(f) = \frac{P_{xy}(f)}{\sqrt{P_{xx}(f)P_{yy}(f)}} \tag{1}$$

其中, $P_{xy}(f)$ 是 x 与 y 之间的互功率谱, $P_{xx}(f)$ 和 $P_{yy}(f)$ 分别是 x 、 y 两信号的功率谱, f 是离散频率。

相干值 $C_{xy}(f)$ 介于 0 与 1 之间,若 $C_{xy}(f) = 0$,则两信号不相关;若 $C_{xy}(f) = 1$,则完全相关。

1.6 ADAS-Cog 量表

神经心理量表采用目前运用最广泛的 AD 认知功能评价工具之一,即阿尔茨海默病评定量表认知分量表 (Alzheimer disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-Cog)^[19]。ADAS-Cog 分 12 个条目,即语词回忆、命名、执行指令、结构性练习、意向性练习、定向力、词语辨认、回忆测验指令、口头语言表达能力、找词能力、语言理解力和注意力,从记忆、语言、操作能力和注意力 4 个方面评估认知能力,评分范围为 0 ~ 75 分,分数越高认知受损越严重。

1.7 统计学分析

本文所得脑电数据及计算所得特征参数值,取平均后以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据比较采用 SPSS17.0 的 t 检

验, $P < 0.05$ 表示具有统计学差异。

2 结果及分析

2.1 复杂度、近似熵和改进模糊熵

首先比较了训练完成后与训练前的实验组与对照组的特征量变化情况。所有被试者脑电信号的复杂度、近似熵和改进模糊熵均值以柱状图的形式展示。

实验组训练前后脑电特征的复杂度、近似熵和改进模糊熵分别如图 5(a)、(c)和(e)所示,16 个通道训练后的 3 种特征量均高于训练前,且具有显著性差异 ($P < 0.05$)。对照组特征值如图 5(b)、(d)和(f)所示,所有通道的特征值有增大有减小,没有规律性,经 t 检验,3 种特征值差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。

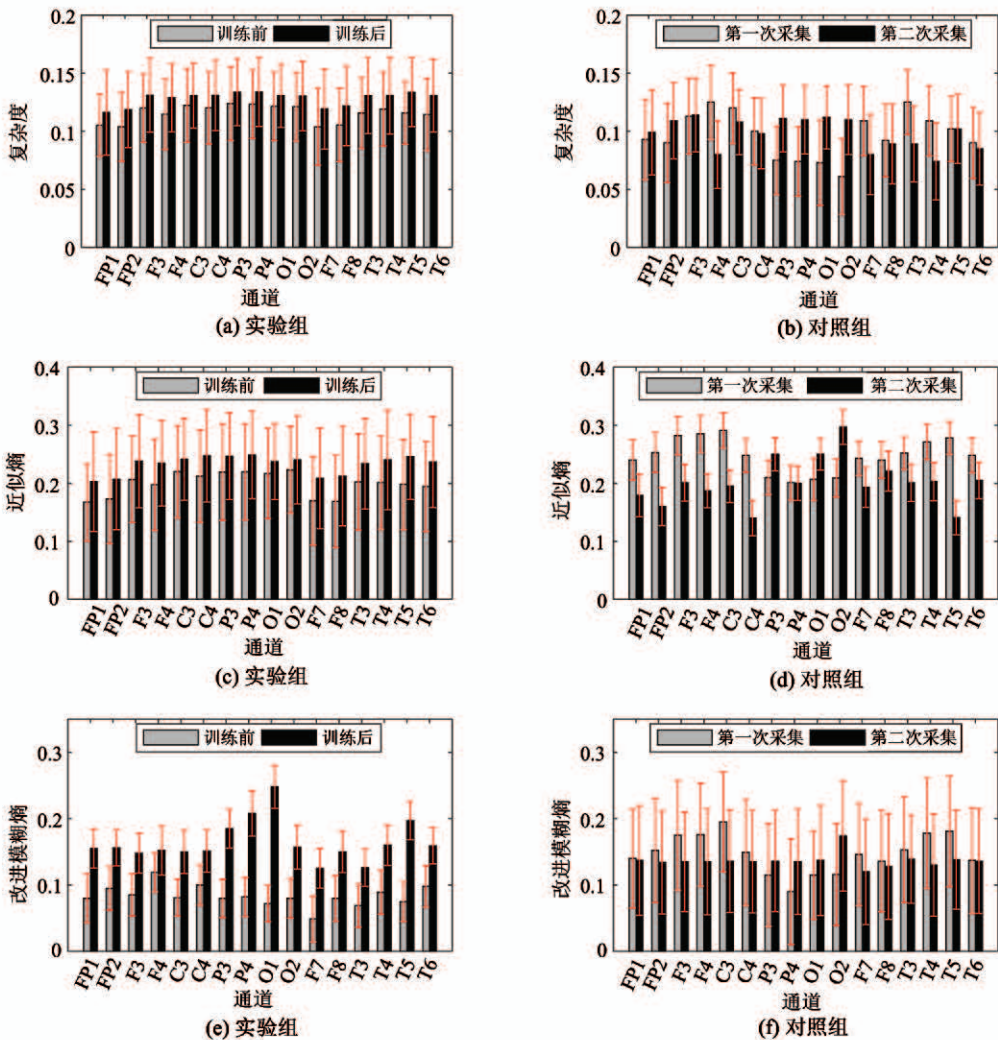


图 5 训练前后脑电特征变化情况

所有通道取平均值,训练前后 3 种特征的数值均值及显著性如表 2 所示,训练后脑电特征的复杂度、近似熵和改进模糊熵均高于训练前,且差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

复杂度和熵均是衡量时间序列复杂性的特征值,其数值越大,序列越复杂,大脑处理信息的能力越强,认知能力越强。纪道文等人^[20]对比分析 MCI 患者和健康老年志愿者的脑电信号,发现 MCI 患者在安静状态下,脑电动力学特性更复杂的左半球的复杂度低于正常人,推测复杂度可用作 MCI 早期功

能改变的客观研究工具。张美云等人^[21]提取 97 例不同程度 AD 患者及 34 名对照者的脑电信号的子波熵,结果表明 AD 患者自发状态下脑电信号的子波熵明显低于正常组,该熵有可能成为 AD 诊断和病情评估的电生理指标。对比可以发现,经 NFB 训练后,MCI 患者的脑电序列的复杂性提高,说明 NFB 训练可以改善患者大脑认知功能状态。结合图 5 和表 2 可知,神经反馈训练提高了脑电的复杂性,有利于改善 MCI 患者的认知能力和功能状态。

表 2 训练前后脑电特征值

平均值	实验组			对照组		
	训练前	训练后	<i>P</i>	训练前	训练后	<i>P</i>
复杂度	0.12 ± 0.031	0.13 ± 0.031	0.00 *	0.10 ± 0.020	0.10 ± 0.030	0.18
近似熵	0.20 ± 0.080	0.23 ± 0.079	0.00 *	0.15 ± 0.059	0.10 ± 0.060	0.07
改进模糊熵	0.10 ± 0.029	0.17 ± 0.026	0.00 *	0.15 ± 0.031	0.14 ± 0.029	0.82

注: * 为 $P < 0.05$

2.2 相干性

对所有被试者训练前后脑半球间的 5 个脑电频段(γ 、 β 、 α 、 θ 和 δ)的相干性进行计算,将 16 个电极按照 5 个脑区划分:额区(FP1-FP2、F3-F4、F7-F8)、顶区(P3-P4)、中央区(C3-C4)、

枕区(O1-O2)、颞区(T3-T4、T5-T6)。结果表明,额区、顶区和颞区在 γ 、 β 、 α 、 θ 频段的脑电相干性差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

从频带来看,不同频带脑电相干性增量最大的脑区如图 6 所示。

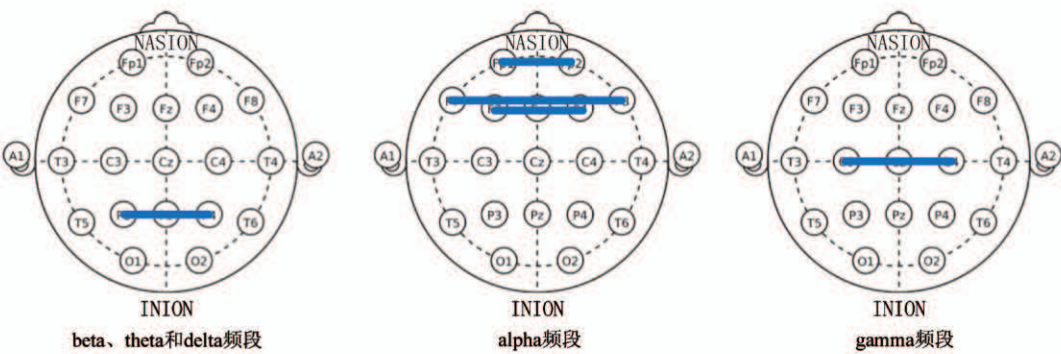


图 6 不同频带下脑电相干性增长显著脑区

Beta、theta 和 delta 频段相干性变化最大的电极点位于顶区,分别增加了 0.11、0.14 和 0.09;alpha 频段相干性变化最大的电极点位于额区,增加了 0.09;gamma 频段相干性变化最大的电极点位于中央区,增加了 0.07。对所有频带相干性取平均,相干性

变化最大的脑电采集电极位于顶区,增加了 0.11。

从脑区来看,5 个脑区训练前后相干性变化情况如图 7 所示。实验组变化情况如图 7(a)、(e)、(g)、(i)所示。除 delta 频段,其余频带训练前后的相干性差异均有统计学意义($P < 0.05$)。顶区、

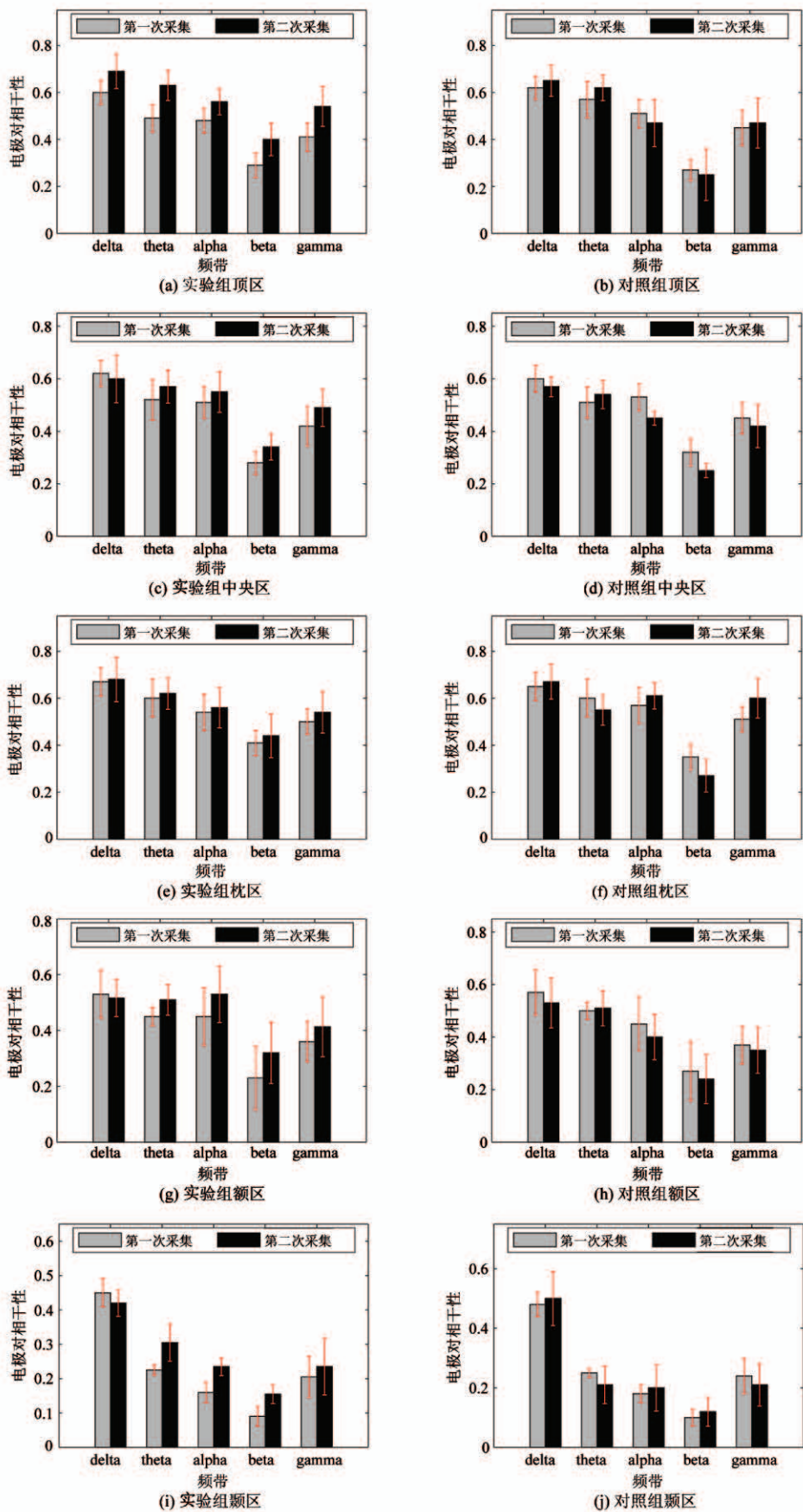


图 7 不同脑区脑电相干性变化

枕区和中央区的 gamma 频段相干性变化最大,分别增加了 0.03、0.14、0.07;额区和颞区训练前后的 alpha 频段相干性变化最大,分别增加了 0.09、0.08。对所有脑区相干性取平均,相干性变化最大的频带为 beta 频带,增加了 0.08,而 delta 频带的相干性基本无变化。对照组相干性变化情况如图 7(b)、(d)、(f)、(h)、(j)所示,与实验组相比,训练前后相干性的数值变化不明显。Hanouneh 等人^[22]使用频谱分析和功能连接研究了脑电和长期语义记忆能力的关系,结果显示,delta 频带下,额顶叶和额中央部的脑电相干性与记忆认知训练任务表现呈负相关;gamma 频带下,广泛区域的脑电相干性与训练任务表现呈正相关。Jeong 等人^[23]研究发现,与正常人

相比,AD 患者的小波相干性更低,特别集中在 gamma 频带。结合本文相干性计算结果可知,神经反馈训练使 MCI 患者脑半球间功能连接性增强,对应电极对相干性增大,从而提升了认知能力,因此,神经反馈训练对 MCI 的干预具有显著效果。

2.3 量表评估

实验组 40 名被试者中,2 人评分为无改善认知效果,11 人评分为改善认知效果显著,其余 27 人评分为具有改善认知效果;对照组 8 名被试者中 7 人评分为无改善认知效果,1 人评分为具有改善认知效果,无显著改善的情况。量表统计结果表明,实验组被试者经过 NFB 训练后,脑认知功能得以改善。训练前后的 ADAS-Cog 评分变化如表 3 所示。

表 3 训练前后 ADAS-Cog 评分比较

	例数			训练前 得分	训练后 得分	P
	改善显著	有所改善	无改善效果			
实验组	11	27	2	14.73 ± 5.312	12.15 ± 5.149	0.02 *
对照组	0	1	7	14.37 ± 5.095	14.07 ± 4.934	0.11

注: * 为 P < 0.05

3 结 论

由于对中重度 AD 尚缺乏有效的治疗手段,目前治疗策略只针对症状的改善,故迫切需要 AD 的早期诊断和治疗方法,以期减缓或逆转 AD 的脑功能损害,在此背景下,MCI 这一过渡阶段的研究逐渐被人们重视。通过学习和训练,建立自主神经系统的操作性条件反射实现自我调节的 NFB 已应用于临床 30 多年。本文针对 NFB 训练改善 MCI 脑功能状态展开研究,基于脑电信号特征,即近似熵、复杂度及改进模糊熵分析 MCI 脑功能改善效果。结果表明,NFB 训练可以有效改善 MCI 人群脑认知功能。NFB 训练作用于 MCI 患者顶区、额区和颞区半球间的脑电相干性效果显著;与认知功能联系紧密的 gamma、beta、alpha 和 theta 频带的脑电相干性在训练后增量明显,说明 NFB 训练可提高 MCI 患者的大脑神经元兴奋性,改善记忆及注意力等认知功能,为临床提供了 NFB 训练作为 MCI 干预手段的有效证明。

参考文献

[1] Li X, Zhang Z J. Neuropsychological and neuroimaging characteristics of amnesic mild cognitive impairment subtypes: a selective overview[J]. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 2015, 21(10):776-783

[2] Petersen R C, Caracciolo B, Brayne C, et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2014, 275(3):214-228

[3] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment[J]. *Lancet*, 2006, 367(9518):1262-1270

[4] Petersen R C, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. *Archives of Neurology*, 2001, 58(12):1985-1992

[5] Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer's disease[J]. *Psychiatric Clinics of North America*, 1991, 14(2):251-65

[6] 张路得, 张彩华. 记忆训练对轻度认知功能障碍患者的影响[J]. *上海护理*, 2010, 10(6): 48-51

[7] 何冰, 卢国华, 杨增云, 等. 认知干预训练对轻度认知功能障碍患者认知功能和事件相关电位 P300 的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 28(11): 1006-1009

[8] Lecomte G, Juhel J. The effects of neurofeedback training on memory performance in elderly subjects[J]. *Psychology*, 2011, 2(8):846-852

[9] Herrmann C S, Sensowski D, Röttger S. Phase-locking

- and amplitude modulations of EEG alpha: two measures reflect different cognitive processes in a working memory task[J]. *Experimental Psychology*, 2004, 51(4):311-318
- [10] Luijmes R E, Pouwels S, Boonman J. The effectiveness of neurofeedback on cognitive functioning in patients with Alzheimer's disease: preliminary results[J]. *Neurophysiologie Clinique*, 2016, 46(3):179-187
- [11] Kober S E, Schweiger D, Witte M, et al. Specific effects of EEG based neurofeedback training on memory functions in post-stroke victims[J]. *Journal of Neuro Engineering and Rehabilitation*, 2015, 12(1):107-120
- [12] Wang J R, Hsieh S. Neurofeedback training improves attention and working memory performance[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2013, 124(12):2406-2420
- [13] 王文娣, 吕玉丹, 牟静静, 等. 44 例阿尔茨海默病患者认知功能与脑电图特点分析[J]. *中风与神经疾病*, 2014, 31(12):1107-1110
- [14] 魏玲, 赵建强, 施俊, 等. 老年轻度认知障碍患者的脑电熵分析[J]. *应用科学学报*, 2014, 32(6):631-638
- [15] Ieracitano C, Mammone N, Foresta F L, et al. Investigating the brain connectivity evolution in AD and MCI Patients through the EEG signals' wavelet coherence[M]. Cham: Springer Cham Publishers, 2018, 259-269
- [16] 蒋正言. 基于脑电信号相干性分析的阿尔茨海默病诊断的研究[J]. *传感技术学报*, 2004, 17(3):363-366
- [17] Pincus S. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure[J]. *Chaos*, 1995, 5(1):110-117
- [18] Chen W, Wang Z, Xie H, et al. Characterization of surface EMG signal based on fuzzy entropy[J]. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 2007, 15(2):266-272
- [19] Wang Y, Li Y, Wang Q, et al. Computational identification of human long intergenic non-coding RNAs using a GA-SVM algorithm[J]. *Gene*, 2014, 533:94-99
- [20] 纪道文, 张静, 陶华英. 轻度认知功能障碍在脑活动状态下的脑电研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018(5):512-516
- [21] 张美云, 张本恕, 陈英. 阿尔茨海默病患者自发脑电信号子波熵的研究[J]. *生物医学工程学报*, 2014(4):755-761
- [22] Hanounch S, Amin H U, Saad N M, et al. EEG power and functional connectivity correlates with semantic long-term memory retrieval[J]. *IEEE Access*, 2018, 6:8695-8703
- [23] Jeong D H, Kim Y D, Song I U, et al. Wavelet energy and wavelet coherence as EEG biomarkers for the diagnosis of Parkinson's disease-related dementia and Alzheimer's disease[J]. *Entropy*, 2016, 18(1):8-25

Research on the brain function state improvement of MCI based on neural feedback training

Li Xin^{***}, Su Rui^{***}, Shi Chunyan^{***}, Zhang Jie^{***}, Li Xiangdong^{***}, Ding Xinyue^{***}

(* Institute of Biomedical Engineering, College of Electrical Engineering, Yanshan University, Qinhuangdao 066004)

(** Measurement Technology and Instrumentation Key Laboratory of Hebei Province, Qinhuangdao 066004)

(*** Huisianpu Medical Instruments Co. Ltd., Qinhuangdao 066000)

Abstract

The changes of electroencephalogram (EEG) characteristics are analyzed to explore the effect of neurofeedback (NFB) training on mild cognitive impairment (MCI) patients' cognitive ability. NFB training is utilized in 40 MCI patients in order to explore its role in cognitive function for 10 days in two cycles. An improved fuzzy entropy that removes noise and smoothes the data is proposed to analyze EEG, accompanied by complexity, approximate entropy and hemispherical coherence, and supported by Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog). After training, the complexity, approximate entropy and improved fuzzy entropy are statistically significant ($P < 0.05$), and improved fuzzy entropy has the most obvious change. The increment values of inter-hemispheric EEG coherence in the parietal, frontal, and temporal regions are the largest; coherence of the gamma, beta, alpha, and theta bands, which are closely related to cognitive function, increases significantly after training. On average, ADAS-Cog scores decrease, which means cognitive function has improved. It's proved that NFB training can improve the cognitive function and demonstrates the feasibility of NFB as an intervention method for MCI patients.

Key words: mild cognitive impairment (MCI), neurofeedback (NFB) training, electroencephalogram (EEG), improved fuzzy entropy, EEG coherence