

文章编号 1006-8147(2014)06-0437-04

论 著

基于 Granger 因果分析研究颞叶癫痫脑电的网络特性

裴志军^{1,2}, 陈旨娟^{1,2}, 田 心¹

(1.天津医科大学生物医学工程学院, 天津 300070; 2.天津医科大学总医院神经内科, 天津 300052)

摘要 目的:从多通道脑电(EEG)的功能性连接和因果网络的角度,研究癫痫发作期过度放电的脑网络机制。方法:对16通道EEGs进行频域Granger因果分析,计算两个节点之间因果值 γ_{ij} ,平均后得到DTF值。应用 γ_{ij} 构建因果网络,计算BC度量值并进行K均值聚类分析,分析其变化趋势。计算发作期活跃节点因果流值以及间歇期、发作前期相对应节点的因果流值。结果:颞叶癫痫发作期能量分布优势频段是 δ 频段。 δ 频段DTF值:间歇期为 $7.340\ 4\pm 1.962\ 9$,发作前期为 $4.875\ 5\pm 1.054\ 1$,发作期为 $8.177\pm 1.697\ 8$,正常对照组为 $2.159\ 1\pm 0.556\ 1$ 。 δ 频段活跃节点BC度量值:间歇期为 $0.049\ 9\pm 0.014\ 9$,发作前期为 $0.046\ 9\pm 0.009\ 5$,发作期为 0.080 ± 0.020 。 δ 频段发作期活跃节点因果流值为 $0.686\ 4\pm 0.303\ 7$,间歇期、发作前期相对应的区域因果流值为 $0.149\ 5\pm 0.135\ 8$ 、 0.1174 ± 0.0648 。结论:颞叶癫痫组比正常对照组功能连接特性增强;颞叶癫痫发作期活跃节点BC度量值比间歇期、发作前期增大;颞叶癫痫发作期活跃节点属于因果源,非活跃节点属于因果汇。

关键词 颞叶癫痫;脑电;频域Granger因果分析;BC度量值;因果流

中图分类号 R742.1

文献标志码 A

Research on causal network characteristics of EEGs recording of patients with temporal lobe epilepsy by domain granger causality analysis

QIU Zhi-jun^{1,2}, CHEN Zhi-juan^{1,2}, TIAN Xin¹

(1.School of Biomedical Engineering, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2.Department of Neurology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract **Objective:** To analyze the excessive discharge of epilepsy by functional connectivity and causal network character of multi-channel EEGs. **Methods:** EEGs of 16 channels were analyzed by frequency domain Granger causality. The γ_{ij} of causal value between two nodes was calculated, and DTF value was obtained by average. Causal network was built to calculate the BC measurements. BC measurements were analyzed by K-means clustering to compare the change of BC measurements. Causal flow value of ictal periods was calculated, and causal flow values of the node corresponding in interictal and preictal period were compared. **Results:** The advantage of the energy distribution in ictal period of TLE was the delta frequency. The DTF value of delta frequency: interictal period $7.340\ 4\pm 1.962\ 9$, preictal period $4.875\ 5\pm 1.054\ 1$, ictal period $8.177\pm 1.697\ 8$, the normal group $2.159\ 1\pm 0.556\ 1$. Active nodes' BC measurements of delta frequency: interictal period $0.049\ 9\pm 0.014\ 9$, preictal period $0.046\ 9\pm 0.009\ 5$, ictal period 0.080 ± 0.020 . Active node's causal flow value of delta frequency: ictal period $0.686\ 4\pm 0.303\ 7$, interictal and preictal period of the corresponding region: $0.149\ 5\pm 0.135\ 8$, $0.117\ 4\pm 0.064\ 8$. **Conclusion:** The connecting function of TLE group is significantly enhanced, as compared to the normal control group. BC of active nodes in ictal period of TLE significantly increases, as compared to interictal and preictal period. Active nodes in ictal period of TLE are the causal source while inactive nodes in ictal period of TLE are the causal sinks.

Key words temporal lobe epilepsy; EEG; frequency domain Granger causality analysis; Betweenness Centrality; causal flow

癫痫是神经系统常见的慢性疾病之一,由于大脑皮层神经元锥体细胞异常放电导致临床症状重复性发作,可能会继发引起患者认知、心理等改变^[1]。颞叶癫痫属于部分性发作,可以细分为4种类型:外侧型、内侧型、后部型、复合型。外侧型和内侧型位于前颞叶,又称为前颞叶型。其头皮脑电(EEG)显示一侧或双侧颞区慢波或尖波发放,可以扩散至其

它脑区。视频脑电是临床中无创的检查手段,在颞叶癫痫的诊断、治疗和发病机制研究中具有重要的价值。1969年Granger基于线性自回归模型提出了因果连接的数学公式。2014年Sysoeva^[2]基于非线性自适应模型的Granger因果关系,揭示了在鼠的失神发作前和发作期,皮层之间、皮层与丘脑之间、丘脑里的LEPs网络均存在变化。1991年Kaminski和Blinowska提出了多变量数据的频域Granger因果分析,即定向传递函数(directed transfer function),可以确定多通道数据中两两通道之间定向传递关

基金项目 国家自然科学基金资助项目(91132722)

作者简介 裴志军(1982-),男,硕士在读,研究方向:神经工程;通信

作者:田心, E-mail: tianx@tmu.edu.cn。

系。2012年Lu^[3]应用时空偶极子和定向传递函数对部分性癫痫进行致痫灶定位,研究癫痫发作期各个脑区之间神经活动,确定各个脑区神经电活动传递的方向和起始区。BC度量值(Betweenness Centrality)能体现出节点在网络中的负荷和重要性,也能体现网络全局的信息^[4]。2011年Wilke等^[5]证实经过部分性癫痫术后预后良好的患者,发作期高BC度量值的分布区域与切除大脑皮层区域正相关,并且具有频率依赖性。本研究从多通道脑电的功能性连接和因果网络的角度,以颞叶癫痫间歇期、发作前期、发作期和正常对照组脑电为研究对象,研究癫痫发作期过度放电的脑网络机制。

1 原理与方法

1.1 试验数据 本研究数据来自天津医科大学总医院神经外科。颞叶癫痫组(年龄19~47岁)和正常对照组(年龄24~30岁)各8例,颞叶癫痫致痫灶均位于前颞区(F7、F8)。颞叶癫痫纳入标准:癫痫发作类型与临床症状符合1989年国际抗癫痫联盟的诊断标准与分类标准。MR检查显示单侧或双侧海马硬化、颞叶皮层局灶性发育不良。EEG标准:发作期重复性发作2次以上并且痫样放电至少持续3s以上的时间;间歇期选择散在一过性痫性放电;发作前期选择发作前并且蝶骨电极开始持续性慢波或者尖波放电。颞叶癫痫组间歇期、发作前期、发作期以及正常对照组的16导EEGs,各组10个EEGs数据段,每个数据段为10s,采样率 $f_s=512$ Hz。EEGs数据采用美国尼高力(Nicolet)视频脑电图仪记录,按国际10/20系统安装导联,常规加蝶骨电极描记,滤波的频率范围为0.3~70 Hz。

1.2 方法

1.2.1 EEGs数据的预处理 对伪差进行处理,采用Fast ICA算法,根据伪迹特征分析各个分量,对相应分量置零去除伪迹。

1.2.2 EEGs时频分析 选用短时傅里叶变换对EEGs进行时频分析,汉明窗的窗函数为50 ms,移动步长为25 ms,计算EEGs数据的能量分布。计算颞叶癫痫发作期能量分布的优势频带,对优势频带进一步分析功能连接和因果网络特性。

1.2.3 频域Granger因果分析 DTF(directed transfer function)可以计算多通道中两两脑区之间信号的传导关系,并只需要一个多变量自回归模型;两个脑区的信号之间因果关系的强弱可以通过DTF值的高低进行判断,高DTF值表明两个脑区信号的传递存在因果关系^[6]。He教授等^[7]开发工具包e-Connectome可以计算因果关系矩阵。

1.2.4 BC度量值和K均值聚类分析 BC度量值是分析因果网络中个体重要性的一个参数。一个节点的BC表示所有节点通过该节点最短路径条数的总和,如果一个节点的BC越大,即表示这个节点在因果网络中越重要。因果网络记为 $G=(V,E)$, V 表示节点的集合, E 表示节点之间路径条数的集合。假如网络中任意经过两点 i,j 之间的最短路径条数记为 $\sigma_{i,j}$,那么最短路径中经过节点 v 的条数为 $\sigma_{i,j}(v)$ ^[8],BC记为:

$$BC(v) = \sum_{i \neq j, v \in N} \frac{\sigma_{i,j}(v)}{\sigma_{i,j}}$$

将BC度量值进行K簇聚类分析,各节点被分成两类:活跃节点和不活跃节点,比较BC度量值在间歇期、发作前期与发作期的变化。

1.2.5 因果流 因果流(causal flow, CF)表示在因果网络里一个节点影响其余节点,或者被其他节点影响的程度。因果流值为从该节点输出的因果连接数值与输入该节点的因果连接数值的差。如果因果流值为负数且数值较低,则称节点为因果汇。如果节点因果流值为正数且数值较高,则称节点为因果源^[9]。

1.3 统计学方法 颞叶癫痫组间歇期、发作前期、发作期以及正常对照组DTF值作为独立样本,先用方差分析,检验是否至少两组有统计学差别,再两两比较。验证是否符合正态分布,如数据符合正态分布,则继续进行 t 检验,若不符合,则进行相应的非参检验,比较是否存在显著差异。颞叶癫痫组发作间期、发作前期和发作期活跃节点的BC度量值作为独立样本,进行上述检验。

2 结果

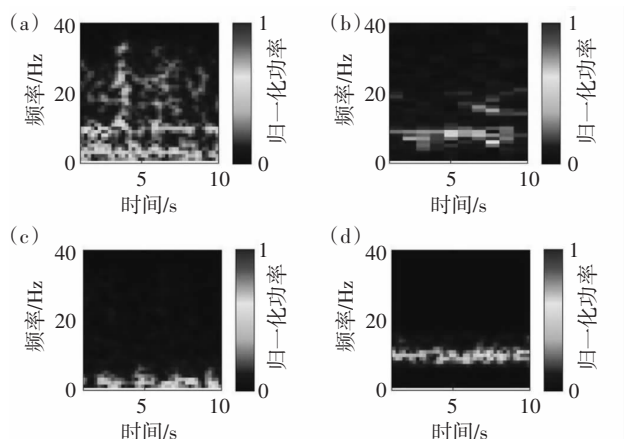
应用频域Granger因果分析方法,计算了颞叶癫痫组间歇期、发作前期、发作期和正常对照组EEGs数据,分析癫痫过度放电的功能连接和脑网络特性。

2.1 颞叶癫痫组和正常对照组的EEGs时频分析

对颞叶癫痫组间歇期、发作前期、发作期和正常对照组EEGs数据分别进行时频分析,见图1。

2.2 计算 δ 频段EEGs因果关系矩阵 颞叶癫痫发作期优势频带分布在 δ 频段,对颞叶癫痫组和正常对照组的 δ 频段进行Granger因果分析。对颞叶癫痫组间歇期、发作前期、发作期和正常对照组EEGs数据,分别计算 δ 频段的因果关系连接矩阵,见图2。

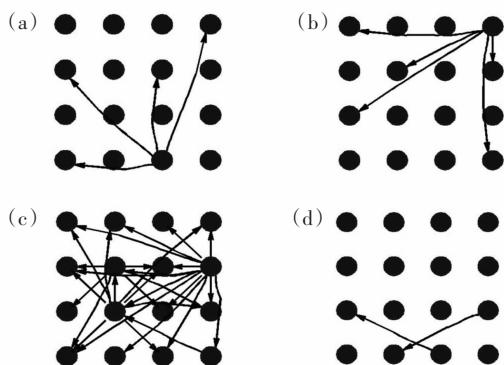
图2(a)颞叶癫痫间歇期的因果连接图,从T5



(a) 颞叶癫痫间歇期的时频分析图, 能量分布分散; (b) 颞叶癫痫发作前期的时频分析图, 能量分布在 α (8~13Hz) 和 β (14~25Hz) 频段为主; (c) 颞叶癫痫发作期时频分析图, 能量主要集中分布在 δ (0.5~3Hz) 频段; (d) 为 1 例正常对照组的时频分析图, 能量集中分布在 α 频段

图 1 1 例颞叶癫痫间歇期、发作前期、发作期和 1 例正常对照组的平均时频分析图

Fig 1 The average time-frequency analysis of 1 case of TLE interictal, preictal, ictal periods, and 1 case of normal control group



第 1、2、3、4 行从左到右依次对应为第 1~16 通道 (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6)

图 2 δ 频段的功能连接图, 图中显示的连接均为 γ_{ij} 值 > 0.055

Fig 2 The delta spectrum function connection diagram, connections are shown in the figure $\gamma_{ij} > 0.055$

传出到 F4, C3, P3, T3; 图 2(b) 颞叶癫痫发作前期的因果连接图, 从 F4 传出到 Fp1, C4, O1, T6; 图 2(c) 颞叶癫痫发作期的因果连接图, 因果连接最多, 主要传出通道为 C4, P4, O2; 图 2(d) 正常对照组的因果连接图, F8 传到 T4, T5 传到 O1, 传出通道分散。 δ 频段颞叶癫痫组发作期因果连接数目最多; 颞叶癫痫组间歇期和发作前次之, 传出通道集中; 正常对照组因果连接数目最少, 传出通道分散。颞叶癫痫组间歇期 DTF 均值为 7.3404 ± 1.9629 ; 发作前期 DTF 均值为 4.8755 ± 1.0541 ; 发作期 DTF 均值为 8.177 ± 1.6978 ; 正常对照组 DTF 均值为 $2.1591 \pm$

0.5561 。经过 t 检验, δ 频段颞叶癫痫组间歇期、发作前期和发作期 DTF 值比正常对照组在 $P < 0.05$ 水平上均有显著增长。

2.3 计算颞叶癫痫组发作期的因果网络特性 通过 δ 频段颞叶癫痫组和正常对照组的 DTF 分析可以得到, 两组的 DTF 值具有显著性差异。

2.3.1 颞叶癫痫组 BC 度量值的 K 均值聚类分析 颞叶癫痫组间歇期、发作前期和发作期各个节点 BC 度量值根据 K 均值聚类分析, 将各节点分成两类: 活跃节点和非活跃节点, 活跃节点对应的 BC 度量值较高, 非活跃节点对应的 BC 度量值较低, 见图 3。

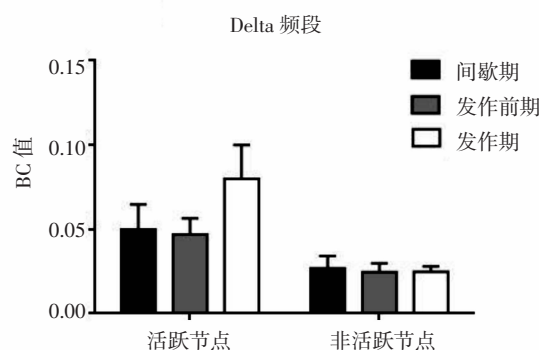


图 3 δ 频段颞叶癫痫组间歇期、发作前期和发作期活跃节点/非活跃节点 BC 度量值比较分析

Fig 3 BC measurement comparison analysis of active/inactive nodes in TLE interictal, preictal, ictal periods of the delta frequency

δ 频段活跃节点, 间歇期的 BC 度量值为 0.049 ± 0.0149 、发作前期活跃节点的 BC 度量值为 0.047 ± 0.0095 、发作期 BC 度量值为 0.080 ± 0.020 , 分别经 F 检验, $P < 0.05$, 存在显著性差异。发作期活跃节点的 BC 度量值有显著性增大, 因果网络特性发生了改变。其次, 发作前期与间歇期比较, BC 度量值没有显著改变。

2.3.2 计算颞叶癫痫发作期的因果流值 将发作期 BC 度量值 K 均值聚类分析得到的活跃节点进行因果流值计算, 见图 4。

发作期活跃节点的因果流值 > 0.5 , 非活跃节点的因果流值 < 0 。发作期活跃节点因果流值为 0.6864 ± 0.3037 , 间歇期因果流值为 0.1495 ± 0.1358 , 发作前期因果流值为 0.1174 ± 0.0648 , 经过验证皆符合正态分布, 发作期分别与间歇期、发作前期 t 检验, $P < 0.05$, 均有显著性差异。因此, 发作期活跃节点属于因果源, 非活跃区属于因果汇; 发作期活跃节点与间歇期、发作前期相对应节点比较, 因果流值明显增大, 对网络中其余节点具有较强因果影响。

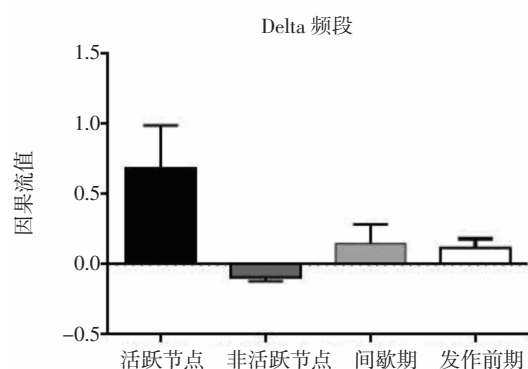


图4 颞叶癫痫组发作期活跃节点、非活跃节点以及间歇期、发作前期(与活跃节点相对应的节点)因果流值分析

Fig 4 Cause flow value analysis of active node, non active episodes in ictal periods, and the corresponding nodes in interictal, preictal periods

3 讨论

3.1 发作期活跃节点 BC 度量值曲线升高 颞叶癫痫间歇期、发作前期和发作期的 BC 值经过 K 均值聚类分析,发作期活跃节点的 BC 值显著增加,而有报道证实发作期活跃节点 BC 值是下降的。原因可能是其的脑电数据是从皮层直接采集的 iEEG,对发作期 BC 值进行 K 均值聚类分析,即开始前 5 min 至发作结束后 5 min 的 BC 值进行 K 均值聚类分析;而本试验直接从头皮采集经过衰减的 EEGs,对间歇期、发作前期和发作期的 BC 值进行 K 均值聚类分析。

3.2 功能连接图参数的选择 本文 δ 频段的功能连接图,图中显示的连接均为 γ_{ij} 值 >0.055 ($\gamma=0.055$)。选取不同的 γ 值,会得到不同的功能连接图。如果 γ 值过小,各组的功能连接图显示的连接较多,不能区别颞叶癫痫组间歇期、发作前期、发作

期和正常对照组的功能连接特性。如果 γ 值过大,各组的功能连接图显示的连接较少,甚至正常对照组没有显示连接,也不利于比较分析各组的功能连接特性。因此选择合适的 γ 值非常关键,本文中,经过多次试验获得合适的 γ 值。

参考文献:

- [1] Elger C E, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition[J]. Lancet Neurol, 2004, 3(11):663
- [2] Sysoeva M V, Sitnikova E, Sysoev I V, et al. Application of adaptive nonlinear Granger causality: disclosing network changes before and after absence seizure onset in a genetic rat model[J]. J Neurosci Methods, 2014, 226:33
- [3] Lu Y F, Yang L, Worrell G A, et al. Seizure source imaging by means of FINE spatio-temporal dipole localization and directed transfer function in partial epilepsy patients[J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123(7):1275
- [4] Gilsing V, Nooteboom B, Vanhaverbeke W, et al. Network embeddedness and the exploration of novel technologies: Technological distance, betweenness centrality and density[J]. Res Policy, 2008, 37(10):1717
- [5] Wilke C, Drongelen W V, Kohrman M. Neocortical seizure foci localization by means of a directed transfer function method[J]. Epilepsia, 2010, 51(4):564
- [6] Babiloni F, Cincotti F, Babiloni C, et al. Estimation of the cortical functional connectivity with the multimodal integration of high-resolution EEG and fMRI data by directed transfer function[J]. Neuroimage, 2005, 24(1):118
- [7] He B, Yakang D, Laura A. A MATLAB toolbox for mapping and imaging of brain functional connectivity[J]. Neuroscience Methods, 2011, 195(2):261
- [8] Newman M J. A measure of betweenness centrality based on random walks[J]. Soc Networks, 2005, 27(1):39
- [9] Yamashita Y, Harada T, Kuniyoshi Y. Causal flow[J]. IEEE Transactions on Multimedia, 2012, 14(3):619

(2014-06-17 收稿)