

www.pibb.ac.cn



# 基于听觉刺激的意识障碍患者脑功能 连通性研究<sup>\*</sup>

 尹 宁<sup>1,2,3)\*\*</sup> 杨 帆<sup>1,2,3)</sup> 李中振<sup>4)</sup> 韩雅美<sup>1,2,3)</sup> 李济丞<sup>1,2,3)</sup> 徐桂芝<sup>1,2,3)</sup>

 (<sup>1)</sup>河北工业大学省部共建电工装备可靠性与智能化国家重点实验室,天津 300130;

 <sup>2)</sup>河北工业大学天津市生物电工与智能健康重点实验室,天津 300130; <sup>3)</sup>河北工业大学生命科学与健康工程学院,天津 300130;

 <sup>4)</sup>天津市环湖医院功能神经外科,天津 300350)

**摘要 目的** 目前对意识障碍(DOC)患者的分级评估仍是相关领域的重点和难点。因效性网络可以通过时间序列间的因 果关系直观地反映信息传递方向,帮助人们更好地理解患者大脑不同区域之间的信息交互作用。本文结合脑电图和因效性 网络探讨听觉刺激下无反应觉醒综合征(VS)患者与最低意识状态(MCS)患者的脑功能连通性差异。方法 共纳入23例 DOC患者,采集并分析唤名刺激下的脑电信号,通过多元格兰杰因果方法构建脑功能网络,利用脑网络节点度、聚类系 数、全局效率以及因果流向性等参量从脑区之间协同工作的角度对比研究听觉刺激下不同意识水平患者的网络特征。 结果 唤名刺激下MCS患者的脑功能连通性强于VS患者,且呈现出因果流向差异,MCS与VS患者四个脑区的信息传递方 向均不相同。结论 唤名听觉刺激下MCS患者的信息传递能力强于VS患者;与VS患者相比MCS患者为因果源的电极通 道数增多,对其他脑区的信息输出增多。本研究可为DOC患者意识水平的分级评估提供一定的理论依据。

关键词 意识障碍,听觉刺激,多元格兰杰因果,脑电图,脑功能网络 中图分类号 R318, R338 DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0372

意识障碍(disorders of consciousness, DOC) 指的是遭受颅脑损伤后机体对外界环境以及自身状 况失去感知能力的一种状态<sup>[15]</sup>。临床上根据DOC 患者意识水平的不同将其划分为两种状态:无反应 觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS/VS)和最低意识状态(minimally consciousness state, MCS)。DOC 的致伤机制复杂 多样,与颅脑外伤、脑出血、呼吸骤停等疾病的发 生发展均密切相关,其中颅脑外伤占主要因素。近 年来,随着急症医疗体系逐渐完善和重症监护技术 的快速发展,尽管颅脑损伤患者的死亡率逐年降 低,但多数患者仍存在预后不良且生存质量差,给 家庭和社会带来了巨大压力,对DOC患者进行分 级评估和精准促醒治疗仍然是相关研究领域的重点 和难点<sup>[6]</sup>。

脑电图(electroencephalogram, EEG)可以直接读取并持续反映大脑组织结构产生的头皮电活动,具有较高的时间分辨率<sup>[7-10]</sup>。脑功能网络是复

杂网络的一个重要分支,可以描述空间上分离神经 元功能活动的时间相关性。基于EEG的脑功能连 通性分析,有利于从复杂网络的角度研究DOC患 者其脑网络结构,更客观地对DOC患者的意识水 平进行分级。目前已有研究将脑网络与意识障碍相 结合,从脑网络连通性角度研究不同患者的脑电信 号特征,从而准确科学地进行意识评估。Naro 等<sup>[11]</sup>基于脑电图比较了20例DOC患者的网络标 记物,发现患者存在不同程度的网络连接受阻。陈 珊珊<sup>[12]</sup>提取了88名不同程度的临床DOC患者和 20名健康对照组脑功能网络特征,同时结合脑功 能连接分析、一般线性模型、聚类分析和主成分分 析提出了一种新的意识水平分类方法,对典型 MCS、VS患者的分类正确率高达90.2%,同时发

<sup>\*</sup>国家重点研发计划(2022YFC2402203)资助项目。

<sup>\*\*</sup> 通讯联系人。

Tel: 13920848186, E-mail: yinning@hebut.edu.cn 收稿日期: 2023-09-21, 接受日期: 2024-01-09

现典型MCS、VS患者默认模式网络功能连接强度 随意识受损程度的增加而降低。Zhuang等<sup>[13]</sup>基于 40名不同意识水平的DOC患者和24名健康受试者 脑电图数据构建了不同频带的功能性脑网络,并结 合最小支配集的控制架构框架研究了不同意识状态 的受试者功能性脑网络的控制模式,结果发现, DOC患者具有更高的控制成本并且控制架构抵御 网络攻击的能力与意识水平呈正相关。因效性脑功 能网络是基于不同节点、脑区之间的因果关系构建 形成的有向网络。相比于无向脑网络,因效性脑功 能网络可以通过节点间的因果流向性来反映大脑内 部信息的传递方向,对于进一步认识DOC患者脑 区之间的信息交互具有重要意义<sup>[1416]</sup>。格兰杰 (Granger)因果检验因其简单性和易于实现性而成 为计算时间序列之间因果关系的一种主流方法<sup>[17]</sup>。

听觉刺激具有简单易操作、无需患者主动配合 等优势,在DOC临床检测方面具有广泛应用前景。 Heine 等<sup>[18]</sup> 对健康受试者和 DOC 患者接受卷积和 非卷积声音刺激的脑电进行分析发现,卷积版本的 声音刺激增强了大脑的辨别反应以及对无关声音本 身的处理,同时发现空间属性支持语音辨别,由此 得出虚拟空间化的声音可能"唤起外界的注意", 并提高DOC患者大脑功能评估的敏感性。Tzovara 等[19] 采用交叉设计方法分析了缺血缺氧后昏迷 DOC 患者的失匹配负波引出情况,发现其预测意 识恢复的准确性为78%,表明尽管患者处于深度无 意识状态,但在神经层面上仍存在对全局规律的检 测。刘一凡<sup>[20]</sup>设计了一种双模诱发实验对DOC患 者进行了听觉和体感痛觉刺激,并将两种刺激下的 时频域特征、非线性特征通过线性组合的方式构造 了多域特征样本集合。实验结果表明,不同刺激模 式下听觉刺激的平均识别准确率比体感痛觉刺激高 出7.3%。临床上针对DOC患者常用的听觉刺激主 要有纯音刺激、唤名刺激、音乐刺激。针对DOC 患者进行唤名刺激更容易诱发出P300,并且唤名 刺激的治疗效果相对更好<sup>[21-23]</sup>。白璐等<sup>[24]</sup>利用小 波变换方法对比分析了DOC患者唤自名、唤他名 和音乐刺激前后的脑电小波能量比值差异性,结果 表明, MCS 患者对声音刺激的脑电响应整体强于 VS患者,并且相较于音乐刺激和唤他名刺激,患 者对唤自名刺激的脑电响应最明显。侯立群 [25] 在 严重DOC患者的脑电信号应激响应特征研究中也 发现唤名刺激的治疗效果最优。

目前对DOC患者任务态因果脑网络的研究尚

少,基于脑功能连通性的DOC患者评估尚待进一步研究。本研究对DOC患者进行听觉刺激并同步 采集刺激时的EEG信号,基于多元格兰杰因 果<sup>[26-27]</sup>构建脑功能网络,并基于脑网络拓扑特征 以及因果流向性对比研究VS患者与MCS患者脑功 能连接特性间的差异,为客观评估DOC患者的意 识水平提供理论依据。

## 1 实验方案

#### 1.1 被试

实验共纳入23例DOC患者,其中包括MCS患者11例,VS患者12例,男性10例,女性13例, 年龄介于16~71岁之间,均为右利手。所有受试者 均来自于天津市环湖医院,在实验前采用CRS-R 量表对患者进行意识水平评估,均无精神病或精神 病遗传病史,实验前未使用任何可能影响正常思维 判断的药品,所有患者都接受了OtoRead 耳声发射 听力测试,听力正常,发病期超过1个月且生命体 征平稳。相关实验内容已通过河北工业大学医学伦 理审查(编号:HEBUThMEC2021032)

#### 1.2 刺激方案

基于 Oddball 范式<sup>[28]</sup> 对 DOC 患者进行听觉唤 名刺激,刺激序列如图1所示,刺激间隔介于 700~ 1 000 ms,间隔随机。其中,标准刺激为 Sin1000 Hz 纯音,共出现 600 次,占全部刺激的 80%,偏差刺激为被试者的名字,共出现 150 次, 占全部刺激的 20%。

									•••	•••	•••	_								1
	1				I								I					I		
		Deviant stimuli					I			8	80%									
			St	anc	lar	d s	tim	uli					8	0%	6					



脑电数据采集实验采用博瑞康(常州)科技股份有限公司的无线干电极脑电设备分别同步采集 DOC患者唤名刺激下的脑电信号。电极按照10/20标准分布,记录FP1、FP2、Fz、F3、F4、F7、 F8、Cz、C3、C4、T3、T4、Pz、P3、P4、T5、 T6电极的EEG信号,参考电极为双侧乳突,电极 与头皮之间的阻抗保持在5kΩ以下,采样频率为 250 Hz。DOC患者的脑电采集在病房中进行,保 持环境安静,并于实验开始前对被试进行唤醒。

Prog. Biochem. Biophys.

对采集到的数据进行预处理来去除其中的噪声 信号<sup>[29]</sup>。具体步骤包括:剔除50 Hz工频干扰;选 择0.5~40 Hz进行带通滤波;进行全脑平均重参考; 利用独立成分分析去除眼电、心电、肌电等干扰噪 声。对预处理后的数据进行分段,每段以刺激起始 时刻作为0时刻,截取刺激前200 ms至刺激后 800 ms的脑电信号作为单次刺激数据。

## 2 脑功能网络分析

## 2.1 脑功能网络的构建

复杂网络是由大量网络节点与网络节点间的连 接边组成的模型,确定网络节点与定义节点间的连 接边是脑功能网络构建的关键要素。效应连接描述 的是某个神经单元施加在另一个单元的因果影响, 尝试获取神经元之间的定向因果关系来衡量不同区 间信息交流能力,在神经精神疾病领域应用广泛。 本文采用多元格兰杰因果关系方法计算多通道脑电 信号之间的因果关系。

多元格兰杰因果关系采用向量自回归模型 (vector autoregressive, VAR)进行计算<sup>[30]</sup>。已知 多元时间序列 $u_1, u_2, ..., u_m$ ,其中对于每个时间  $t, u_t$ 是具有分量为 $u_{1t}, u_{2t}, ..., u_m$ 的实值n维(列) 向量,它被认为是长度为m的离散时间平稳向量随 机过程 $U_1, U_2, ..., U_t$ 的实现。VAR过程的p阶形 式可表示为:

$$U_{t} = \sum_{k=1}^{p} A_{k} U_{t-k} + \varepsilon_{t}$$
(1)

p是模型阶数,  $A_k$ 为n个实值矩阵的回归系数,  $\varepsilon_i$ 为n维随机过程独立同分布且序列不相关的残 差, 模型的参数系数 $A_k$ 和残差协方差矩阵  $\sum cov(\varepsilon_i)$ 通过平稳性测试并不依赖于时间t,其中 回归系数代表可预测的数据结构, 残差代表不可预 测的数据结构。

条件格兰杰因果关系如下:假设*U*为三个共同 分布(即相互依赖)的多元过程:

$$\boldsymbol{U}_{t} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{X}_{t} \\ \boldsymbol{Y}_{t} \\ \boldsymbol{Z}_{t} \end{pmatrix}$$
(2)

为了消除Z对从Y到X的格兰杰因果关系的联合影响,VAR(p)考虑完全回归和限制回归的过程如下:

$$\boldsymbol{X}_{t} = \sum_{k=1}^{p} A_{xx,k} \cdot \boldsymbol{X}_{t-k} + \sum_{k=1}^{p} A_{xy,k} \cdot \boldsymbol{Y}_{t-k} + \sum_{k=1}^{p} A_{xz,k} \cdot \boldsymbol{Z}_{t-k} + \boldsymbol{\varepsilon}_{x,t}$$
(3)

$$\boldsymbol{X}_{t} = \sum_{k=1}^{p} A'_{xx,k} \cdot \boldsymbol{X}_{t-k} + \sum_{k=1}^{p} A'_{xz,k} \cdot \boldsymbol{Z}_{t-k} + \boldsymbol{\varepsilon}'_{x,t} \quad (4)$$

在两个回归中都包含条件变量 $Z_i$ ,以Z为条件的因果关系 $Y \rightarrow X$ 可写成 $F_{Y \rightarrow XZ}$ :

$$F_{\gamma \to \chi_{1Z}} \equiv \ln \frac{\left| \sum_{xx}^{'} \right|}{\left| \sum_{xx} \right|}$$
(5)

条件的因果关系可表示为:

$$G_{i,j}(U) \equiv F_{U_i \to U_i | U_{i,j}} \tag{6}$$

其中下标[ij]表示省略了U中的第i个和第j个变量,以所有剩余已知变量的联合依赖关系为条件计算因果关系 $U_j \rightarrow U_i$ 。 $G_{i,j}(U)$ , $i \neq j$ 即所得的因果关系。

而后采用 *F* 检验及 FDR 校正得到具有显著性 (*P*<0.05)的格兰杰因果矩阵。以电极通道所在位 置作为节点,以保证网络无孤立节点的最大可能值 为阈值,当格兰杰因果矩阵中元素的绝对值大于阈 值时即在对应节点之间建立一条连接边,从而得到 相应的脑功能网络。

## 2.2 脑功能网络拓扑特征

脑功能网络特征包括局部特征和全局特征两 类。其中,局部特征用于分析网络的单个节点或单 个脑区。常用的局部特征包含节点度和节点聚类 系数<sup>[31-32]</sup>。

节点度D指与该节点直接相连节点的个数,可以表示为:

$$D_i = \sum_{j=1}^{N} h_{ij} \tag{7}$$

式中, N为网络节点数, h<sub>i</sub>为邻接矩阵中的元素。

节点聚类系数*C*表示与节点相连的其他节点之间相互连接的可能性,*C*的定义式可表示为:

$$C_{i} = \frac{W_{i}}{M_{i}} = \frac{2E_{i}}{K_{i}(K_{i} - 1)}$$
(8)

式中, *W*<sub>i</sub>为与节点*i*相连的*K*<sub>i</sub>个节点间的实际连接 边数, *M*<sub>i</sub>为*K*<sub>i</sub>个节点间可能存在的最大连接边数。

全局特征用于分析网络中全部节点或全部脑区 的拓扑结构<sup>[33]</sup>。常用的全局特征主要有平均度、 平均聚类系数和全局效率。平均度为复杂网络中所 有节点度的平均值;平均聚类系数为复杂网络中所 有聚类系数的平均值;全局效率是用于衡量网络节 点间信息效率的全局特征。

全局效率的定义式可表示为:

$$E_{g} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j \in N, i \neq j} \frac{1}{d_{ij}}$$
(9)

式中,N表示节点个数,d<sub>ij</sub>表示节点*i*和*j*之间的最 短路径长度,即从节点*i*到*j*边数最少的通路所经 过的边的数目。

## 2.3 脑网络的因果流向性

在因效性脑网络中,节点的度包括出度和入 度,节点的出度表示信息流出该节点的总和,节点 的入度表示信息流入该节点的总和,即:

$$k_i^{\rm in} = \sum_{j=1}^{N} GC_{ij} \tag{10}$$

$$k_i^{\text{out}} = \sum_{j=1}^{N} GC_{ji} \tag{11}$$

其中, k<sub>i</sub><sup>in</sup>为入度, 表示其他通道对通道*i*有因果连接的通道数, k<sub>i</sub><sup>out</sup>为出度, 表示通道*i*对其他通道有因果连接的通道数。

因果流(causal flow, CF)<sup>[34]</sup>用于定量描述多 通道信号之间的因果流入和流出特征。在因果关系 网络中某个节点的因果流可以反映该节点影响其余 节点,或者被其他节点影响的大小程度。因果流向 性是复杂网络连接中的一个重要性质,网络节点的 因果流向定义为其出度和入度之间的差值,用*CF<sub>i</sub>* 表示:



## $CF_i = k_i^{\text{out}} - k_i^{\text{in}} \tag{12}$

若某节点的*CF*;值大于0,则该节点为因果源, 代表该节点影响其他节点,反之则表示该节点为因 果汇,即该节点受其他节点的影响。脑区的因果流 定义为该脑区所包含节点的因果流的平均数<sup>[35]</sup>。

## 2.4 统计分析

本文对计算得到的多元格兰杰因果关系矩阵进 行F检验及FDR校正,从而得到具有显著性的格 兰杰因果矩阵。采用独立样本t检验对两组患者脑 网络拓扑特征参数进行统计学分析,其中P<0.05 代表具有显著性差异。在进行独立样本t检验前对 两组患者的网络特征参数进行夏皮洛-威尔克 (Shapiro-Wilk, S-W)检验,样本数量符合要求且 样本符合正态分布。

## 3 结 果

### 3.1 脑功能网络构建结果

唤名刺激下VS患者与MCS患者全频段全部被 试的平均多元格兰杰因果矩阵如图2所示,图中横 纵坐标为电极通道编号。由图中结果可以看出,唤 名刺激下MCS患者大部分电极通道之间的因果关 系值大于VS患者,即MCS患者大部分脑区之间的 因果连接性强于VS患者。



Fig. 2 Full frequency band multivariate Granger causality matrix under naming stimuli (a) VS patients; (b) MCS patients.

根据全部被试的平均多元格兰杰因果关系矩阵 在对应节点间建立连接边,从而分别构建了唤名刺 激下VS患者与MCS患者因效性脑功能网络,发现 唤名刺激下 MCS 患者的脑区功能连接强于 VS 患者,其中 MCS 患者和 VS 患者的脑网络连接边数分别为123 和75(图3)。

(a)



(a) VS patients; (b) MCS patients.

#### 3.2 脑网络拓扑特征分析结果

而后对唤名刺激下患者脑功能网络的平均度、

平均聚类系数以及全局效率3个拓扑特征参数进行 对比分析,从而探究VS患者与MCS患者网络拓扑 结构特征的差异(图4)。由结果可知,唤名刺激 下MCS患者的平均度(P<0.05)、平均聚类系数、 全局效率(P<0.05)均高于VS患者。

## 3.3 脑网络因果流向性分析结果

为了进一步研究不同 DOC 患者不同脑区脑电 信号的因果流向性差异,进一步对全频段脑网络节 点的出度和入度进行了对比分析。唤名刺激下全部 被试各个脑区平均出度和平均入度的变化结果如图 5 所示。VS 患者各个节点间出度差值较大,入度 差值较小,并且 Fp1、F7、T3、Pz的出度值高于其 他节点;MCS 患者各个节点之间的入度值差异较 VS 患者更为明显,且MCS 患者出度值与入度值较 VS 患者有所提高。并且 F3、Cz、C3、C4、T4、 Pz、T6 出度值高于其他节点出度值。



Fig. 4 Comparison of full frequency topological feature parameters between VS patients and MCS patients under naming stimulation

(a) Average degree; (b) average clustering coefficient; (c) global efficiency. \*P < 0.05.





Fig. 5 Comparison of full frequency band outgoing and entering results under naming stimulation (a) VS patients; (b) MCS patients.

根据全部被试各个脑区的平均出度和平均入度 结果进一步计算得到了不同脑区的因果流向性。唤 名刺激下VS与MCS患者4个脑区的平均因果流向 性分析结果如表1所示。VS患者额叶区、颞叶区、 顶叶区均为因果源,中央区为因果汇;而MCS患者的额叶区、颞叶区、顶叶区均为因果汇,中央区为因果源。

Brain area		VS	MCS			
	Difference between	Causal flow	Difference between	Causal flow		
	out-degree and		out-degree and			
	in-degree		in-degree			
Frontal lobe	5	Causal source	-5	Causal congruence		
Temporal lobe	1	Causal source	-7	Causal congruence		
Parietal lobe	5	Causal source	-3	Causal congruence		
Central	-12	Causal congruence	15	Causal source		

 Table 1
 Causal flow of various brain regions in the full frequency band under naming stimulation

综上,唤名刺激下与MCS患者相比,VS患者 的额叶、颞叶、顶叶以及中央区的因果流向性均发 生改变。对以上4个脑区内各个节点的信息传递方 向进行进一步分析(表2)。VS患者额叶区Fp1、 F7为因果源, Fp2、Fz、F3、F4、F8为因果汇, 而 MCS患者Fp2、Fz、F3为因果源, Fp1、F4、F7、 F8为因果汇。MCS患者额叶区Fp2、Fz、F3、 Fp1、F7信息传递方向与VS患者相比均相反。颞

 Table 2
 The direction of information transmission in the frontal, temporal, parietal, and central regions under naming stimulation

Brain area	Causal flow	VS	MCS
Frontal lobe	Causal source	Fp1, F7	Fp2, Fz, F3
	Causal congruence	Fp2, Fz, F3, F4, F8	Fp1, F4, F7, F8
Temporal lobe	Causal source	Т3	T4, T6
	Causal congruence	T4, T5, T6	T3, T5
Parietal lobe	Causal source	Pz	Pz, P4
	Causal congruence	P3, P4	Р3
Central	Causal source	—	Cz, C3, C4
	Causal congruence	Cz, C3, C4	_

叶区 VS 患者 T3 为因果源, T4、T5、T6 为因果汇, MCS 患者 T4、T6 为因果源, T3、T5 为因果汇。 两组患者相比 T3、T4、T6 的信息传递方向相反。 顶叶区 VS 患者与 MCS 患者的 P4 信息传递方向相 反,其余均相同。中央区的 VS 患者与 MCS 患者所 有节点的信息传递方向发生变化。与 VS 患者相比 MCS 患者为因果源的电极数增加,说明 MCS 患者 向其他电极输出信息增多。

## 4 讨 论

有研究表明,意识障碍与大脑各个脑区之间的 连接功能失调相关<sup>[36]</sup>。通过计算通道间的相位同 步指标构建连通网络,能够在一定程度上表征大脑 的功能连接特点<sup>[37-38]</sup>。脑功能连通性的增强表明 意识水平的提高<sup>[39-42]</sup>,从神经电生理学的角度有 望客观准确地对DOC患者的意识水平进行分级。

有研究者发现, VS组相较于MCS组的局部一 致性(ReHo)出现显著性降低<sup>[43]</sup>。与VS患者相 比, MCS 患者具有情绪识别和命令跟随能力, 且 离线准确率显著高于偶然水平[44]。另外,预后良 好患者度的最大半径、密变异性以及区域密度等特 征值均优于预后不良患者<sup>[45]</sup>。本文基于格兰杰因 果关系算法,对DOC患者听觉刺激下的脑电信号 进行因果网络构建与分析,并引入节点度、聚类系 数、全局效率以及因果流向性等特征参数对不同意 识水平的 DOC 患者进行对比分析,讨论了唤名刺 激下 VS 患者与 MCS 患者的因果网络特性差异。结 果显示,唤名刺激下 MCS 患者因果网络的脑功能 连通性强于 VS 患者且唤名刺激时 VS 患者与 MCS 患者的因果流向性在4个脑区均不相同。结果表 明, DOC 患者脑功能连接的复杂程度与意识水平 有关,根据脑功能网络拓扑特征以及因果流向性有 望进一步区分DOC患者的意识状态。

基于因果流向性的脑功能网络能够直观地反映 大脑不同脑区之间的信息传递能力。本文结果显 示,唤名刺激时,MCS患者脑功能网络的信息流 入与流出均强于VS患者,MCS患者节点间的信息 流入差异与信息流出差异均较大,而VS患者仅在 节点的信息流出方面表现出较大差异。MCS患者 与VS患者额叶区Fp1、Fp2、Fz、F3、F4,颞叶区 T3、T4、T6,顶叶区P4以及中央区Cz、C3、C4 的信息传递方向均不相同。相关结果表明,不同意 识水平的DOC患者在大脑信息传递方面具有较大 差异。大脑间的信息流动与DOC患者的意识水平 密切相关,神经递质在大脑信息传递中起关键作 用,脑神经递质的指标水平会随着意识水平的上升 而有所提高<sup>[46-47]</sup>,提示DOC患者的脑因果流向性 可能与不同意识水平患者的神经递质水平差异性有 关。因效性脑功能网络中的因果源节点主要负责将 信息传递给其他节点,表示该节点对脑网络中其他 节点的影响程度<sup>[35]</sup>。本文唤名刺激下MCS患者的 因果源电极通道数多于VS患者,因果源的增多可 能预示着患者意识水平转好。已有研究表明、额叶 为工作记忆信息传递的因果源, DOC 患者的额叶 区与意识水平关系密切,并且脑功能连接随着意识 水平的提高而增强, MCS 患者在额叶区的脑功能 连通性强于VS患者<sup>[35, 48-49]</sup>。此外, DOC患者皮质 下和皮质葡萄糖摄取之间的关系在顶下皮质和外额 叶皮质中最为突出,它们与丘脑一起形成额顶网 络<sup>[50]</sup>。DOC患者意识转好过程中额叶区电极的光 谱能量也有所增加<sup>[51]</sup>。本文MCS患者额叶区输出 信息的电极通道数多于VS患者,并且额叶区信息 传递方向改变的电极通道数最多,进一步验证了额 叶区与意识障碍患者的意识水平密切相关。

## 5 结 论

本研究将听觉刺激、脑电以及复杂网络应用于 意识障碍评估研究中,采用格兰杰关系算法构建并 分析了唤名听觉刺激下VS患者与MCS患者脑功能 连通性差异,探究了VS患者与MCS患者脑功能连 接拓扑以及脑区间因果流向性的异同。研究结果表 明,唤名听觉刺激下,MCS患者脑功能连通性强 于VS患者,表明脑功能连通性与DOC患者的意识 状态水平相关。且唤名刺激下MCS患者输出信息 的电极数增多,脑区内信息输出增多可能预示患者 意识状态转好。本研究从脑功能连通性角度为客观 评估DOC患者的意识水平提供了一定的理论参考。

本研究尚存在一些不足之处,如样本量还不够 大,未来还需要增大样本进一步完善研究。此外, 本研究针对全频段进行了分析,未来可以从特定频 段展开深入分析。

## 参考文献

- Thurman D, Guerrero J. Trends in hospitalization associated with traumatic brain injury. JAMA, 1999, 282(10): 954-957
- [2] Colantonio A, Croxford R, Farooq S, et al. Trends in hospitalization associated with traumatic brain injury in a publicly insured population, 1992-2002. J Trauma, 2009, 66(1): 179-183
- [3] Fu T S, Jing R, McFaull SR, et al. Recent trends in hospitalization

and in-hospitalmortality associated with traumatic brain injury in Canada: a nationwidepopulation-based study. J Trauma Acute Care Surg, 2015, **79**(3): 449-454

- [4] Greenwald B D, Burnett D M, Miller M A. Congenital and acquired brain injury. Brain injury: epidemiology and pathophysiology. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84(11): S3-S7
- [5] Bernat J. Chronic disorders of consciousness. Lancet, 2006, 367: 1181-1192
- [6] 赵继宗. 意识障碍临床诊疗的现状与进展. 临床神经外科杂 志, 2020, **17**(1): 1-3

Zhao J Z. J Clinical Neurosurg, 2020, 17(1): 1-3

- [7] Wang F, Zhang X, Hu F, et al. Quantitative electroencephalography analysis for improved assessment of consciousness in cerebral hemorrhage and ischemic stroke patients. IEEE Access, 2019, 7: 63674-63685
- [8] Heine L, Corneyllie A, Gobert F, et al. Virtually spatialized sounds enhance auditory processing in healthy participants and patients with a disorder of consciousness. Sci Rep, 2021, 11(1): 3702
- [9] Liu Y, Zeng W, Pan N, et al. EEG complexity correlates with residual consciousness level of disorders of consciousness. BMC Neurol, 2023, 23(1): 140
- [10] Liu Y, Li Z, Bai Y. Frontal and parietal lobes play crucial roles in understanding the disorder of consciousness: a perspective from electroencephalogram studies. Front Neurosci, 2023, 16: 1024278
- [11] Naro A, Leo A, Manuli A, et al. How far can we go in chronic disorders of consciousness differential diagnosis? The use of neuromodulation in detecting internal and external awareness. Neuroscience, 2017, 349: 165-173
- [12] 陈珊珊.基于脑功能特征的意识障碍分类研究[D].北京:军事 科学院,2018
   Chen S S. Classification of Consciousness Disorders Based on Brain Functional Features[D]. Beijing: Academy of Military
- [13] Zhuang W, Wang J, Chu C, *et al.* Disrupted control architecture of brain network in disorder of consciousness. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2022, **30**: 400-409

Sciences, 2018

- [14] Horwitz B. The elusive concept of brain connectivity, Neuroimage, 2003, 19(2): 466-470
- [15] Chen R, Herskovits E H. Network analysis of mild cognitive impairment. Neuroimage, 2006, 29(4): 1252-1259
- [16] Sporns O. Structure and function of complex brain networks. Dialogues Clin Neurosci, 2013, 15(3): 247-262
- [17] Gao Q, Duan X, Chen H. Evaluation of effective connectivity of motor areas during motor imagery and execution using conditional Granger causality. Neuroimage, 2011, 54(2): 1280-1288
- [18] Heine L, Corneyllie A, Gobert F, et al. Virtually spatialized sounds enhance auditory processing in healthy participants and patients with a disorder of consciousness. Sci Rep, 2021, 11(1): 13702
- Tzovara A, Simonin A, Oddo M, *et al.* Neural detection of complex sound sequences in the absence of consciousness. Brain, 2015, 138(Pt5): 1160-1166
- [20] 刘一凡.基于双模诱发方式的严重意识障碍分类识别研究

[D].长春:长春理工大学,2021

Liu Y F. Research on Classification and Recognition of Severe Consciousness Disorders Based on Dual Mode Induction Method [D].Changchun: Changchun Univ of Sci and Technol, 2021

·1441·

- [21] Schnakers C, Monti M. Disorders of consciousness after severe brain injury: therapeutic options. Curr Opin Neurol, 2017, 30(6): 573-579
- [22] 李冉,杜巨豹,张晔,等.唤名相关P300在非急性期意识障碍评 估及预后预测中的临床价值.中国康复医学杂志,2018, 33(3):292-296

Li R, Du J B, Zhang Y, *et al*. Chin J Rehabil Med, 2018, **33**(3): 292-296

- [23] 褚剑涛.意识障碍患者全脑和局部脑区脑电特征差异分析及 分类研究[D].杭州:杭州电子科技大学,2022 Chu J T. Analysis and Classification of Differences in EEG Characteristics Between The Whole Brain and Local Brain Regions in Patients With Consciousness Disorders[D].Hangzhou: Hangzhou Univ of Electronic Sci and Technol, 2022
- [24] 白璐,杨文伟,李轶,等.严重意识障碍患者对唤名和音乐刺激的脑电反应研究.中国生物医学工程学报,2013,32(4):
   440-447

Bai L, Yang W W, Li Y, *et al.* Chin J Biomed Eng, 2013, **32**(4): 440-447

- [25] 侯立群.严重意识障碍患者嗜好刺激的脑电特征研究[D].杭州:杭州电子科技大学,2017
   Hou L Q. Study on EEG Characteristics of Preference Stimuli in Patients With Severe Consciousness Disorders[D]. Hangzhou: Hangzhou Univ of Electronic Sci and Technol, 2017
- [26] Ding M, Chen Y, Bressler S L. Granger Causality: Basic Theory and Application to Neuroscience//Schelter S, Winterhalder M, Timmer J. Handbook of Time Series Analysis. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2006, 17: 437-460
- [27] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. Neuroimage, 2010, 52: 1059-1069
- [28] Hajcak G, Foti D. Significance? Significance! Empirical, methodological, and theoretical connections between the late positive potential and P300 as neural responses to stimulus significance: an integrative review. Psychophysiology, 2020, 57(7):e13570
- [29] 王小宇,杨艺,李凡,等.基于被动听觉ERP范式的慢性意识障碍患者个体评估研究.中国生物医学工程学报,2022,41(2): 129-139
  Wang X Y, Yang Y, Li F, *et al.* Chin J Biomed Eng, 2022, 41(2): 129-139
- [30] Hoehn M M, Yahr M D. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology, 1967, 17(5): 427-442
- [31] Hoy K E, Bailey N, Michael M, et al. Enhancement of working memory and task-related oscillatory activity following intermittent theta burst stimulation in healthy controls. Cereb Cortex, 2016, 26(12): 4563-457
- [32] 王雪玲,王伊萌,杨佳佳,等.记忆水平依赖的海马-前额叶神经

节律交互. 生物化学与生物物理进展, 2021, **48**(8): 907-921 Wang X L, Wang Y M, Yang J J, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2021, **48**(8): 907-921

- [33] 魏珑,杨澄,王丽嘉,等.轻度认知障碍的全脑网络研究进展: 来自图论的证据.生物医学工程学杂志,2017,34(1):140-144
   Wei L, Yang C, Wang L J, *et al.* J Biomed Eng, 2017, 34(1): 140-144
- [34] Yamashita Y. Causal Flow. IEEE Trans Multimedia, 2012, 14(3): 619-629
- [35] 窦萌萌, 田心, 张丹, 等. 健康人工作记忆脑电 theta 网络因果流研究. 航天医学与医学工程, 2017, 30(3): 198-202
   Dou M M, Tian X, Zhang D, *et al.* Space Med Med Eng, 2017, 30(3): 198-202
- [36] Di Perri C, Stender J, Laureys S, et al. Functional neuroanatomy of disorders of consciousness. Epilepsy Behav, 2014, 30: 28-32
- [37] Michel C M, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: a review. Neuroimage, 2018, 180(Pt B): 577-593
- [38] Zhang L, Zhang R, Guo Y, et al. Assessing residual motor function in patients with disorders of consciousness by brain network properties of task-state EEG. Cogn Neurodyn, 2022, 16(3): 609-620
- [39] 梁振虎,任娜,王勇,等.基于互样本熵脑网络的脊髓电刺激下 微意识状态患者脑功能评估.中国科学:信息科学,2021, 51(6):940-958
  Liang Z H, Ren N, Wang Y, *et al.* Chin Sci Inf Sci, 2021, 51(6): 940-958
- [40] 王宇, 谭乔芮, 张元, 等. 动态功能连接分析在脑卒中近5年的应用现状. 分子影像学杂志, 2021, 44(4): 714-717
   Wang Y, Tan Q R, Zhang Y, et al. J Mol Imaging, 2021, 44(4): 714-717
- [41] 张娜,孙炎珺,李明爱.一种个性化动态脑功能网络的构建与
   特征提取方法.北京生物医学工程,2020,39(6):551-560
   Zhang N, Sun Y J, Li M A. Beijing Biomed Eng, 2020, 39(6):551-560
- [42] 倪黄晶,秦姣龙.个体脑功能网络在长时间尺度上的动态复杂 度分析.陕西师范大学学报(自然科学版),2020,48(6):56-62 Ni H J, Qin J L. J Shaanxi Norm Univ (1996-) (Nat Sci Ed), 2020,

**48**(6): 56-62

- [43] 郝学良. 基于 EEG和 fMRI 的严重意识障碍患者意识状态及 恢复评估研究[D]. 杭州:杭州电子科技大学, 2015
   Hao X L. A Study on Consciousness Status and Recovery Assessment of Patients With Severe Consciousness Disorders Based on EEG and fMRI[D]. Hangzhou: Hangzhou Univ of Electronic Sci and Technol, 2015
- [44] Pan J, Xie Q, Huang H, et al. Emotion-related consciousness detection in patients with disorders of consciousness through an EEG-based BCI system. Front Hum Neurosci, 2018, 12: 198
- [45] 程雅楠.一种新的基于脑电信号的意识障碍预后自动评估方法[D].西安:西北大学,2022
   Cheng Y N. A New Automatic Prognostic Evaluation Method for Consciousness Disorders Based on EEG Signals[D]. Xi'an: Northwest Univ, 2022
- [46] 张春云.基于脑电图的意识障碍时空动力学分析与神经调控 评估[D].长春:吉林大学,2023
   Zhang C Y. Spatiotemporal Dynamics Analysis and Neural Regulation Evaluation of Consciousness Disorders Based on Electroencephalography[D].Changchun: Jilin Univ, 2023
- [47] 段艳利. 醒神开窍针刺法结合正中神经电刺激治疗慢性意识 障碍的疗效观察. 航空航天医学杂志, 2023, 34(8): 969-971+ 1024

Duan YL. JAerosp Med, 2023, 34(8): 969-971+1024

- [48] Bai Y, Xia X, Wang Y, et al. Fronto-parietal coherence response to tDCS modulation in patients with disorders of consciousness. Int J Neurosci, 2018, 128: 587-594
- [49] Vorobyev A N, Varyukhina M D, Mayorova L A, et al. The use of epidural spinal cord stimulation in patients with chronic disorders of consciousness-neuroimaging and clinical results. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(2): 681-686
- [50] Jitka A, Gianluca F, Glenn J, *et al.* Cerebral electrometabolic coupling in disordered and normal states of consciousness. Cell Rep, 2023, 42(8): 2211-1247
- [51] Zhang C, Han S, Li Z, *et al.* Multidimensional assessment of electroencephalography in the neuromodulation of disorders of consciousness. Front Neurosci, 2022, 16: 903703

## A Study on Brain Functional Connectivity in Patients With Disorders of Consciousness Based on Auditory Stimulation<sup>\*</sup>

YIN Ning<sup>1,2,3)\*\*</sup>, YANG Fan<sup>1,2,3)</sup>, LI Zhong-Zhen<sup>4)</sup>, HAN Ya-Mei<sup>1,2,3)</sup>, LI Ji-Cheng<sup>1,2,3)</sup>, XU Gui-Zhi<sup>1,2,3)</sup>

(<sup>1)</sup>State Key Laboratory for Reliability and Intelligentization of Electrical Equipment, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;
<sup>2)</sup>Tianjin Key Laboratory of Bioelectromagnetic Technology and Intelligent Health, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;
<sup>3)</sup>School of Health Sciences and Biomedical Engineering, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;
<sup>4)</sup>Functional Neurosurgery Department of Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China)

## **Graphical abstract**



**Abstract Objective** At present, the grading evaluation of patients with disorders of consciousness (DOC) is still a focus and difficulty in related fields. Electroencephalogram (EEG) can directly read and continuously reflect scalp electrical activity generated by brain tissue structure, with high temporal resolution. Auditory stimulation is easy to operate and has broad application prospects in clinical detection of DOC. The causal network can intuitively reflect the direction of information transmission through the causal relationship between time series, helping us better understand the information interaction between different regions of the brain of patients. This paper combines EEG and causal networks to explore the differences in brain functional connectivity between patients with unresponsive arousal syndrome (VS) and those with minimum state of consciousness

<sup>\*</sup> This work was supported by a grant from the National Key Research and Development Program of China (2022YFC2402203).

<sup>\*\*</sup> Corresponding author.

Tel: 86-13920848186, E-mail: yinning@hebut.edu.cn

Received: September 21, 2023 Accepted: January 9, 2024

(MCS) under auditory stimulation. Methods A total of 23 DOC patients were included, including 11 MCS patients and 12 VS patients. Based on the Oddball paradigm, auditory naming stimulation was performed on DOC patients and EEG signals of DOC patients were synchronously collected. The brain functional networks were constructed using multivariate Granger causality method, and the differences in node degree, clustering coefficient, global efficiency, and causal flow of the brain networks between MCS patients and VS patients were calculated. The differences in network characteristics of patients with different levels of consciousness under auditory stimulation were compared from the perspective of cooperation between brain regions. Results The causal connectivity between most brain regions in MCS patients was stronger than that in VS patients, and MCS patients had more brain network connectivity edges than VS patients. The average degree (P < 0.05), average clustering coefficient, and global efficiency (P < 0.05) of MCS patients under naming stimulation were higher than those of VS patients. The difference in out-degree between each node of VS patients was larger, and the difference in in-degree between each node of MCS patients was smaller. The difference in in-degree of MCS patients was more significant than that of VS patients, and the inflow and outflow of information in the brain functional network of MCS patients were stronger than those of VS patients. MCS and VS patients had differences of causal flow in the frontal and temporal lobes, the direction of information transmission in the parietal lobe and central region was not the same, and MCS patients had more electrodes as causal sources than VS patients. Conclusion The information transmission ability of MCS patients is stronger than that of VS patients under auditory naming stimulation. Compared with VS patients, MCS patients have an increase in the number of electrode channels as the causal source, an increase in information output to other brain regions, and also an increase in the information output within brain regions, which may indicate a better state of consciousness in patients. MCS patients have more electrode channels for information output in the frontal lobe than VS patients, and the number of electrode channels for changing the direction of information transmission in the frontal lobe is the highest. The frontal lobe is closely related to the level of consciousness in patients with consciousness disorders. This study can provide a theoretical basis for the grading evaluation of consciousness levels in DOC patients.

**Key words** disorders of consciousness, auditory stimulation, multivariate Granger causality, electroencephalogram, brain functional network **DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0372