

非流畅性失语症脑功能网络分析*

林 枫¹ 江钟立^{1,3} 程少强¹ 祁冬晴¹ 吴 婷² 向伟华¹ 高 婧¹

摘要

目的:为非流畅性失语症建立图片命名任务的脑功能活动网络模型并与健康对照比较,分析失语症患者的脑功能网络特征。

方法:非流畅性失语症患者和健康对照者各5例,接受图片命名任务下的脑磁图检测。以脑磁图的信号检测位点为节点,位点间的加权相延迟指数的去偏二乘估计值为连线权重,分别为命名任务的五个时间段构建脑网络。通过与基线水平进行比较,采用自举法重采样技术,在99%置信水平上进行检验,最终确定需要保留的连线。网络模型建成后,对患者和对照组进行参数计算和可视化分析。

结果:健康受试在显示与图片命名任务预期相符的双枕叶和左侧额颞叶网络结构以外,还在400—600ms的音声组阶段呈现的右脑为主的同步活动。失语症在命名任务的各个时间段,都呈现节点地位的扁平化和模块度下降,并且存在中线附近的联系强化和反应模式的迟滞。

结论:①右脑同步功能活动参与了常人的图片命名过程。②失语症患者的脑功能网络倾向于围绕中线部位发生重组。③以语言任务为基础的脑磁图网络建模方法可用于失语症脑功能重组研究。

关键词 失语症;脑功能网络;语言加工;图片命名;脑磁图

中图分类号:R492,R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2017)-03-0269-06

Functional brain network analyses of language functions in non-fluent aphasics/LIN Feng, JIANG Zhong-li, CHENG Shaoqiang, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017, 32(3): 269—274

Abstract

Objective: Modeling the functional brain networks of picture naming for non-fluent aphasics. To explore features of aphasics' brain networks by comparing with health control group.

Method: Five aphasics and five health subjects participated in this study. They received magnetoencephalography (MEG) scan with picture naming tasks. The study established brain models for five naming stages respectively. In the brain network models, MEG sensors were nodes, and synchronization activations were lines. Values of debiased estimator of the squared weighted phase lag index were weights of the lines. To decide whether a line should be accepted or not, this study used bootstrap method and tested the phase lag index on 99% confidence interval level by comparing the phase lag values with baseline ones. Based on the models, the study visualized the networks and analyzed their parameters.

Result: The health group showed expected network structures on their bilateral occipital lobes and left frontal-temporal lobes, while they also exhibited right brain synchronizations in phonetic processing stage of 400—600ms. Aphasics showed enhanced synchronization around middle line, delayed network patterns, and decreased network parameters in comparing with health controls, including hierarchical gradients and modularities.

Conclusion: For health subjects, picture naming evoked synchronizations in the right brain. For aphasics, func-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.03.005

*基金项目:江苏省科技支撑计划(BE2012675);国家自然科学基金项目(81171854);南京市科委项目(201503042);江苏省“六大人才高峰”资助项目

1 南京医科大学第一附属医院康复医学科,南京,210029; 2 南京医科大学附属南京脑科医院脑磁图室; 3 通讯作者

作者简介:林枫,男,博士,副主任医师,副教授; 收稿日期:2016-02-12

tional brain networks reorganized around middle line. Functional brain network modeling based on MEG scanning with language tasks are available for detecting mechanisms of functional brain reorganization in aphasics.

Author's address Rehabilitation Department, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210029

Key word aphasia; functional brain networks; language processing; picture naming; magnetoencephalography

人脑是一种神经网络结构。在实施某种认知行为时,神经网络的不同组成部分,例如各个脑区,既可能按序“上线”(历时关系),也可能同步“在线”(共时关系),从而形成功能层面上的网络^[1-2]。这种功能网络,是神经解剖与现实行为之间的接口。但是,功能网络并不提供一对一的“解剖-行为”衔接。同样的解剖结构损伤,可以呈现出多样的行为后果。这一方面使医生的临床神经定位诊断成为一种不断否定与自我否定的挑战,另一方面又使患者脑损伤后残存的神经网络,有可能发生功能重组,从而出现行为层面上的恢复。因此,如何观察脑功能网络,认识网络的一般特征和固有模式,阐明治疗手段之所以能改善患者行为的脑功能网络机制,就成为脑损伤的一个重要研究方向。

语言任务是脑损伤后认知检测和治疗的重要手段。失语症是脑损伤后功能恢复研究的重要对象,也是功能恢复理论的研究焦点之一。目前认为失语大脑主要有三条功能重组途径:①损伤周边区域代偿,②损伤区对侧镜像区代偿;③左侧半球损伤,对右侧半球抑制作用消失,并继而因右侧区域过度激活而反过来抑制左脑损伤区周边的代偿。Geranmayeh等指出^[3],如果把三条路径结合起来,反而会造成临床实践指导思想的矛盾:假如要使用经颅磁/电刺激,到底需要激活/抑制哪一侧呢?人脑是紧密联系的功能网络,而非零散的脑区集合。对任何部位的干预,都会产生局部构造和整体模式的改变。考察上述失语症脑功能重组途径,可以发现矛盾的关键方面可能并不在于半球之分,而在于半球间交

互作用,以及与这种交互相关的左右半球内的功能联系。如何观测和描述这种联系呢?基于功能影像检测的脑网络建模已经可以为此提供工具。本研究利用脑磁图检测技术,分别为失语症患者和健康对照建立脑网络模型,考察脑功能联系结构,为今后失语症脑功能重组研究提供模型工具。

1 资料与方法

1.1 对象

选取2012年6月—2013年6月入住南京医科大学第一附属医院康复医学中心的非流畅性失语症患者5例,其中男性4例,女性1例。入组标准:①首发左侧大脑半球卒中,病程大于3个月;②西方失语症成套测试(WAB)诊断失语症(AQ<93.8)且属于非流畅性失语;③母语为汉语;④右利手;⑤未经言语治疗。排除标准:①构音障碍;②严重视觉和听觉障碍;③严重精神障碍;④存在失认、偏侧忽略和偏盲等障碍而无法执行图片命名任务;⑤存在MRI检查禁忌证。另选取健康受试者五名作为对照组,均为右利手,男性4名,女性1名,以汉语为母语。两组在年龄和受教育时间无显著差异(表1, $P>0.05$)。本实验经南京医科大学伦理委员会批准。两组基线情况见表1—2。

表1 健康对照组与失语症组基线数据比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	性别(例)		年龄(岁)	受教育时间(年)	WAB(AQ)
	男	女			
健康对照组	4	1	60.4±7.89	9.2±1.64	99.14±0.65
失语症组	4	1	54±18.29	11±3.41	49.36±14.96 ^①

①与对照组相比 $P<0.01$

表2 失语症组患者一般资料 ($\bar{x}\pm s$)

失语症组	P1	P2	P3	P4	P5
性别	男	男	男	女	男
年龄(岁)	55	19	65	60	71
受教育时间(年)	16	9	9	14	7
WAB(AQ)	53.5	58.3	62	52.8	20.2
病程(月)	42.7	9.4	6	5	8
失语诊断	Broca失语	Broca失语	经皮质运动性失语	经皮质运动性失语	完全性失语
损伤性质	出血性	缺血性	缺血性	出血性	出血性
损伤部位	左基底核	左额颞顶	左额颞顶枕	左丘脑脑干	左额颞顶枕

1.2 脑磁图检测和数据预处理

采用CTF-275全头型MEG系统(加拿大VSM公司)和Brain X刺激软件(美国辛辛那提儿童医院脑磁图中心)采集磁源信号。选取45张黑白简笔画图片作为刺激图片。每个测次(trial)的刺激程序如下:首先出现“+”号500ms,随后图片呈现2000ms,最后出现“?”号1000ms。在图片呈现期间要求受试者执行不出声命名,在“?”呈现期间执行出声命名。共100测次,测次之间相隔2000ms。以图片呈现为零时点,截取-1000—1000ms时间窗。原始数据的采样频率为1200Hz,重采样为300Hz。使用FieldTrip内置的独立成分分析法(ICA)和Z值法提供信号解析结果,用于人工判断和滤除肌电活动等干扰信号。在获取每个患者的粗加工数据后,将各组检次融合用于脑功能网络建模。

1.3 脑功能网络建模

1.3.1 脑功能网络模型设计:本研究拟建立探头水平的脑功能网络模型,以275个磁源信号探测位点为网络节点(检测仪“RT12”探头故障,实际为274导联),以检测位之间的同步活动关系为连线,连线的权重则与同步关联程度成正比。本研究未采用信号溯源技术构建以感兴趣区为节点的功能网络,一方面是由于临床治疗需要关注头皮表面的刺激位点,另一方面是因为探头水平的网络建模在计算操作上更易实现,且不影响对本研究假设的论证。但是,探头信号是由大量皮质信号源叠加而成。由于磁源信号有容积传导效应,任意两个探头之间,都有可能共享相同信号源,而产生伪相关,因此在关系指标的选取上需要慎重考虑^[4]。对于两个实数时间序列信号 $x(t)$ 和 $y(t)$,经过傅里叶变换到频域后,可以形成两个虚数序列 $X(f)$ 和 $Y(f)$,区分实部的能量信息和虚部的相位信息。Vinck等研究发现^[5],在诸多关系指标中,加权相位延迟指数(weighted phase lag index, WPLI)能够较好地滤除伪相关。该指标仅采用虚部相位信息,绝对值范围为0—1,可用于基于脑磁或脑电信号的脑功能网络建模^[6-7]。如果两位点不相关,WPLI=0。如果两处信号的相位差为90度(或-90度)时,WPLI达到最大值1.0。Vinck等还发现,只要测次数>30,WPLI的去偏二乘估计值(debiased WPLI-squared estimator, DWPLI)的计算误差

要比WPLI更小^[5]。因此,本研究拟采用DWPLI作为脑功能网络的关系测度,表示两个检测位点之间的相位同步关联强度。

1.3.2 统计检验和网络建模:Levelt等把图片命名任务的脑磁源信号划分为四个时间段^[8-9]。①0—150ms:视觉信号处理和概念语义检索。②150—275ms:概念-词汇表征。③275—400ms:音韵动作代码检索。④400—600ms:音声结构和发声命名。本研究把不出声命名阶段的1000ms参照上述时间段进行划分,并增加600—800ms段,划分五个激活窗。以-1000—0ms的相应时间段作为基线窗。分别为激活窗和基线窗计算DWPLI。由于时间窗长度分别为200ms和150ms,因而频率分辨率为5—8Hz。最终在每个时间窗内,为8—47Hz频带的各个频率分别计算DWPLI。为排除随机效应,本研究采用以下统计建模方法,为每个时间窗筛选有显著意义的DWPL。

设若激活窗的某个频率上的某条连线A的值为 A_{En} ,而相应频率点上的基线窗的同样两个顶点间连线B的线值为 B_{En} ,它们之间测差值为 AB_{real} 。在激活窗的所有线值中为A进行一次有放回的重采样得到 A_{rsamp} ,为B进行同样的操作得到 B_{rsamp} ,并计算 $A_{rsamp}-B_{rsamp}$ 。上述过程进行一千次,得到一个 AB_{rsamp} 样本,计算其置信区间。如果 AB_{real} 超过 AB_{rsamp} 的99%置信区间上限,并且大于0,那么A线就可以携带线值纳入最终网络模型,否则置为0,即删除该线。经过该检验,可以99%的置信水平排除因随机因素影响而出现的同步关系。每个时间窗都会在多个频率上获取上述检验结果,本研究将同一条连线在不同频率上的DWPLI值进行基于最大值的归一化计算,然后取均值作为最终的功能网络连线权值,即表示在1—47Hz频段内的平均同步关联强度。

1.3.3 网络参数分析:本研究为脑功能网络计算以下指标^[10-12]。

①密度(density, Den):连线稠密程度取值范围0—1。

②点度中心势(degree centralization, DegC):点度是网络节点所持连线数。点度中心势是指网络节点所持连线数的梯度差异程度,取值范围0—1。值

越大,说明越有可能存在调整众多节点活动的关键节点。

③ 中介中心势 (betweenness centralization, BetC):介数衡量的是一个网络节点在多大程度上控制了其他节点之间的信息流通。中介中心势是介数的梯度差异程度,取值范围0—1。值越高,说明越有可能存在控制信息流通的关键节点。

④ 模块度(modularity, Mod)网络的模块化程度,即在多大程度上能确定网络中的模块来自非随机因素,取值范围0—1。值越大,说明网络的模块越多。

⑤ 功能整合度(functional integration, FI):跨半球功能联系对全网功能关联的贡献,采用跨半球连线加权总值除以整个网络的连线加权总值而得。取值范围0—1。值越大,提示跨半球联系越多。

1.3.4 岛屿提取和可视化:本研究运用岛屿截选技术,从致密的脑功能网络中提取骨架结构,绘制网络可视化图^[10]。该技术提取符合以下条件的最大子网络:在子网络内节点可以连通,并且内部连线值,要大于通往子网络外的连线值。岛屿实际上是一群有较高联系强度且聚集成团的节点。现实海平面抬高会形成不同规模的岛礁,岛屿截选技术则通过不断改变截断值,来调整子网络的规模。本研究设定岛屿规模最大为132(半球所含位点数),最小为2。

1.4 数据处理工具

脑磁数据解包、消除干扰和功能连接指标计算采用Matlab平台的FieldTrip工具包进行^[13]。网络参数计算和网络可视化采用Pajek4.06^[10]。DWPLI的置信区间检验采用R 3.2.2^[14]。可视化的电极布局如图1所示。

2 结果

2.1 功能网络整体参数

表3显示了脑功能网络的整体参数。失语症在各个时间窗内,点度中心势、中介中心势和模块度均低于健康对照,而密度和功能整合度均高于健康对照。

2.2 岛屿分析和可视化

岛屿可视化如图2所示。图中节点大小与线值加权的点度值成正比。按照图1所示安排节点颜色和布局。该图主要展示网络连线分布模式。

从上往下共显示五个时间段的脑网络。左右两列分别对应健康对照组和失语症组。在右上角方形虚框所示图中,靠近中线部位有较多连线聚集。右侧两个圆形虚框中的网络,模式上与左侧圆形虚框所示相似,均呈现以左枕-右顶颞部连线为底边的“U”形。斜四边形虚框显示健康对照组的左额颞部凝聚子群,左下角三角形虚框显示健康对照组的左

图1 脑磁图CTF275探头布局示意图

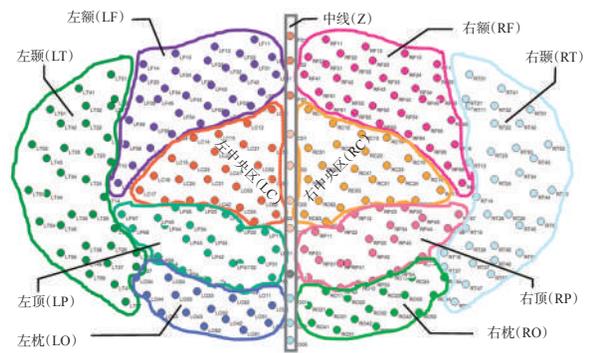


图2 脑功能网络岛屿可视化

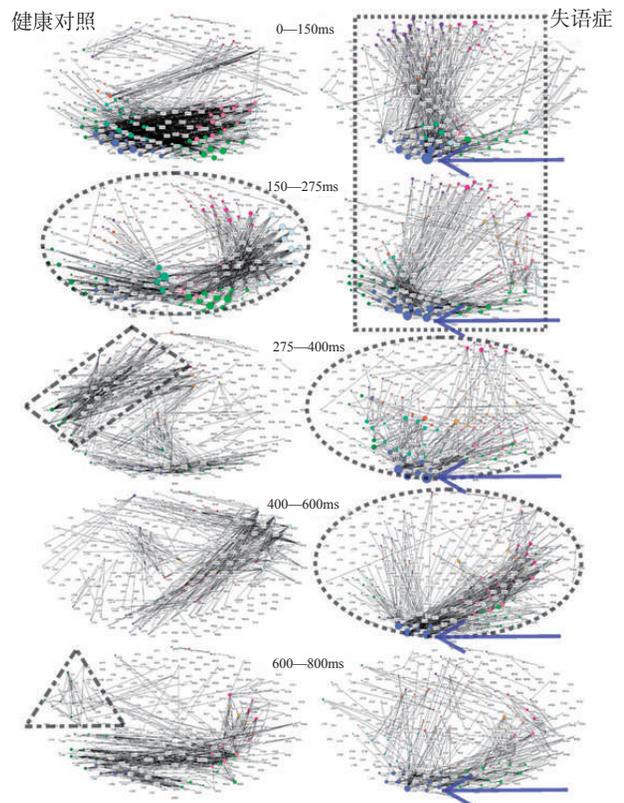


表3 脑功能网络参数

组别	0—150ms	150—275ms	275—400ms	400—600ms	600—800ms
健康对照组					
Den	0.8751	0.9571	0.9455	0.9704	0.9768
DegC	0.1041	0.0360	0.0367	0.0226	0.0198
BetC($\times 10^4$)	1.3144	0.1353	0.1556	0.0609	0.0393
Mod	0.0990	0.1534	0.1116	0.0897	0.0944
FI	0.8751	0.9571	0.9455	0.9704	0.9768
失语症组					
Den	0.9665	0.9687	0.9528	0.9854	0.9855
DegC	0.0265	0.0279	0.0329	0.0111	0.0110
BetC($\times 10^4$)	0.0808	0.0792	0.1550	0.0131	0.0132
Mod	0.0865	0.0936	0.0855	0.0710	0.0702
FI	0.9665	0.9687	0.9528	0.9854	0.9855

Den:密度; DegC:点度中心势; BetC:中介中心势; Mod:模块度; FI:功能整合度

颞部凝聚子群。节点大小与其线值加权点度呈正比。箭头所指为患者枕部持续激活的高连接节点。

3 讨论

功能重组理论是脑损伤康复的重要支柱理论之一。在过去十余年中,随着网络科学的不断发展^[15-16],采用复杂网络建模的理论和技术的脑功能重组研究逐渐受到关注^[1-2,17]。Geranmayeh等在总结失语症恢复的三条可能途径的同时,提出语言功能的恢复可能是诸如执行功能、注意力和记忆力等其他基础认知模块的恢复所致,尤其涉及中线部位的非模态脑区^[3]。Blank等对4名男性卒中后失语症患者进行fMRI检查,发现位于额下回、中央前回和辅助运动区的一些原本与工作记忆和任务解决等脑高级功能相关的多模态区域,在脑损伤后会出现活动增加^[18]。fMRI在空间分辨率上较高,但时间分辨率不足,因而在涉及语言相关的脑损伤研究中,fMRI仍以定位为主。在fMRI基础上的脑网络研究,目前还较多采用静息态实验方案,虽然增加了数据分析量,但仍然没有解决时间分辨率问题。因此,目前缺少对语言任务状态下的“在线”脑功能网络研究。本研究采用图片触发命名任务下的MEG方案,假设失语症患者将发生较多的接近中线部位的脑功能同步活动,并建立脑网络模型进行考察。

脑功能网络整体参数(表3)提示,失语症患者在各个时间段都显示出节点地位的扁平化(点度中心势和介数中心势)和模块度下降,但网络密度偏高。该发现符合通常所认为的脑损伤后出现功能特

异性受损和反应泛化^[19-20]。患者的功能整合度在各个阶段均高于对照组,提示患者存在更多的跨半球联系。

网络可视化(图2)提示,健康对照在0—150ms以双侧枕顶部同步活动为主,并且存在与双侧额颞部的跨半球联系。这符合预期的视知觉处理机制。患者在该时间窗显示较为普遍的中线附近联系,并且有较强的额部和中央区位点活动,提示损伤后的功能重组可能强化对注意和执行功能的调用。这种对枕-顶-额通路的高度同步化聚集模式,与Geranmayeh等对执行功能和注意力等认知模块参与失语症脑功能重组的理论相符^[3]。在150—275ms的词汇-语义衔接时间窗中,健康者有较多的双侧颞-顶-枕活动,同时右侧额颞叶联系较多,但其功能意义尚待进一步阐明,可能与近年来逐渐受到关注的右脑语义处理功能有关^[21]。在同样时间段中,失语症患者仍显示为与前一时间窗相似的中线活动增强(方形虚框),并且左侧枕叶位点持续处于高连接状态(第二个箭头所指),提示患者可能需要持续调用靠近中线的额顶部脑区来维持任务处理进程。在275—400ms,健康对照的左侧额-颞部和中央部的凝聚子群(斜四边形虚框),符合该时间段的音-义结合功能。患者的枕叶位点仍具有较高连接性(第三个箭头所指),并且呈现与健康对照的150—275ms时间段相似的网络分布模式(圆形虚框),提示可能存在词汇-语义衔接的迟滞。在400—600ms,健康对照存在“左枕-右顶-右中央-右颞-右额-左额”的同步联系,并且该联系在右侧额-颞-顶部位尤其致密。

这一方面符合右脑韵律处理机制的基本认识,另一方面还提示音声组构阶段需要以右脑为主的左右脑广泛协调。患者在这个阶段显示出较高的枕叶与右顶颞叶联系,其分布模式类似于健康对照在150—275ms的表现(圆形虚框),可能仍处于词汇-语义处理阶段。在600—800ms,健康对照在左颞部存在一个明显的凝聚子群(三角形虚框)。由于本文报道的是非出声命名阶段的数据建模,因而该聚集成分可能对应于受试者的词义再加工和扩散激活过程。在这个时期的患者脑网络,仍然存在右侧枕-顶-额联系和左侧中线附近通往额部的联系,但是患者始终未出现类似于常人在275—400ms阶段左脑额-颞部的凝聚子群,从而符合患者在言语产出方面的障碍表现。贯穿始终的枕叶部位高联系节点(箭头所示)提示,患者可能存在对刺激源的“黏性”,而使信息处理流程难于顺利交接后续阶段。

结合上述网络整体量化参数和岛屿可视化分析可知,右脑的功能联系对健康人的语言处理过程有重要意义,而失语症存在反应模式的迟滞和中线附近的联系强化,并在整体层面体现为脑网络联系泛化和模块化程度降低。

本研究在以下几方面仍有局限性。①在研究小组可知范围内,虽然有一些关于脑电图或功能性磁共振的脑网络模型报道^[22],但使用非静息态的磁源信号进行脑功能网络建模,尚无可参照的同类报道。②脑功能网络建模是一个迅速发展的领域,难免在技术细节上存在争议^[17]。不同受试者的数据通常需要单独分析和分组比较。本研究采用建模后再筛选连线的策略,将受试者测次数据融合,可能会因个别受试者效应过高而导致结果偏倚。针对该问题,一方面需要独立分析的外部数据来佐证模型,例如其他分析技术所得结果^[23—24]。另一方面还需要探索影响位点间同步关系的个体因素,细化入组条件,增加受试者,从而提高模型的准确性。③分析精度有待提高。本研究仅在时域和探头水平建立脑功能网络,今后需要深入到频域和信号源水平。④需要结合临床干预,进一步验证模型效度^[25]。本研究提出的问题可能远多于其解决的问题。但是,本研究所遵循的网络分析范式,已经成为从整体视角观察功能活动的途径,并且正在不断更新功能定位诊断

的思路^[2]。

综上所述,本研究提出了以语言任务为基础的脑磁图网络建模方法,并应用于失语症患者和健康对照,发现右脑同步功能活动参与了常人的图片命名过程,同时还发现失语症患者的脑功能网络倾向于围绕中线部位发生重组。

参考文献

- [1] Sporns O. Structure and function of complex brain networks [J]. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2013, 15(3): 247—262.
- [2] Park H-J, Friston K. Structural and functional brain networks: from connections to cognition[J]. *Science*, 2013, 342(6158): 1238411.
- [3] Geranmayeh F, Brownsett SL E, Wise RJS. Task-induced brain activity in aphasic stroke patients: what is driving recovery?[J]. *Brain*, 2014, 137(10): 2632—2648.
- [4] Gross J, Baillet S, Barnes GR, et al. Good practice for conducting and reporting MEG research[J]. *NeuroImage*, 2013, 65: 349—363.
- [5] Vinck M, Oostenveld R, van Wingerden M, et al. An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(4): 1548—1565.
- [6] Ortiz E, Stingl K, Mün's singer J, et al. Weighted phase lag index and graph analysis: preliminary investigation of functional connectivity during resting state in children[J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012, 2012.
- [7] Lau TM, Gwin JT, McDowell KG, et al. Weighted phase lag index stability as an artifact resistant measure to detect cognitive EEG activity during locomotion[J]. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 2012, 9: 47.
- [8] Levelt WJ, Praamstra P, Meyer AS, et al. An MEG study of picture naming[J]. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1998, 10(5): 553—567.
- [9] Levelt WJ, Roelofs A, Meyer AS. A theory of lexical access in speech production[J]. *Behavioral and Brain Sciences*, 1999, 22(01): 1—38.
- [10] 沃特·德·诺伊, 安德烈·姆尔瓦, 弗拉迪米尔·巴塔盖尔吉. 蜘蛛: 社会网络分析技术[M]. 第2版. 北京: 世界图书出版公司北京公司, 2014.
- [11] 林枫, 江钟立, 周亮, 等. 青年和老年人认知联系网络的局部结构特征分析[J]. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(6): 505—509.
- [12] 林枫, 江钟立, 周亮, 等. 青年人和老年人认知联系网络的整

(下转第287页)