

基于丙泊酚麻醉的相位模式复杂度同步及脑网络变化

梁振虎^{1*}, 金星¹, 张琳¹, 遇涛², 李小俚³

1. 燕山大学电气工程学院, 秦皇岛 066004;

2. 首都医科大学宣武医院功能神经外科研究所, 北京 100053;

3. 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875

* 联系人, E-mail: zhl@ysu.edu.cn

2018-11-12 收稿, 2018-12-09 修回, 2018-12-10 接受, 2019-01-24 网络版发表

国家自然科学基金(61673333, 81230023, 81771359)和河北省自然科学基金优秀青年基金(F2018203281)资助

摘要 麻醉诱导的无意识在宏观尺度表现为大脑区域之间功能连接的中断. 然而, 在介观尺度, 麻醉的脑意识消失作用机制仍不明确. 本研究分析了9名接受丙泊酚全身麻醉的癫痫患者(年龄18~54岁)的皮层脑电(electrocorticogram, ECoG)数据, 采用了相位模式复杂度(phase-pattern complexity, PPC)的同步估计方法, 并基于图论度量了皮层尺度麻醉前后的聚类系数、平均特征路径长度、全局效率、局部效率和中介中心性等几种网络特征参数. 结果表明, delta-theta(1~8 Hz)频段和gamma2(48~60 Hz)频段在意识消失后的PPC值显著降低(分别为 $P<0.01$, $P<0.05$). 皮层尺度脑网络则由节点间的强连接转变为以少数节点为枢纽节点, 并成放射状连接其他节点的网络拓扑结构. 研究表明, 麻醉导致的意识消失与皮层尺度神经活动的相位模式复杂度的降低及对应的拓扑网络的简单化有关.

关键词 丙泊酚麻醉, 皮层脑电图, 意识消失, 相位模式复杂度, 皮层脑网络

全身麻醉中, 麻醉剂会导致意识的可逆性丧失, 这是保证手术顺利进行的关键. 然而, 麻醉过程存在一定的风险, 麻醉过深会导致术后认知障碍, 而麻醉过浅则会导致术中知晓^[1]. 据不完全统计, 心脏类手术中每年由于麻醉不当而造成病人出现术中知晓的比例高达6%^[2], 这使得麻醉成为神经科学领域研究的热点问题. 尤其, 研究麻醉药与意识之间的关系对于麻醉学及认知科学的发展具有重要科学意义.

研究表明, 大脑全局信息整合与意识的形成密切相关, 整合能力的破坏会导致意识行为的改变^[3]. 神经振荡同步是大脑处理信息的重要特征之一, 同步与感知、学习、记忆、决策等认知功能密切相关^[4]. 而在宏观尺度, 脑网络的变化是衡量一个系统整合能力的重要工具. 在脑网络的评估中, 广泛采用图论

方法的网络参数对皮层脑网络评估, 其中将脑区或者通道作为节点, 通道间的同步作为网络中的边^[5].

在对麻醉作用机制的研究中, 已经有很多同步分析方法, 如互相关、一致性、相位同步、互信息等用于评估麻醉的意识消失. 在脑网络的研究方面, Kim等人^[6]在基于相位滞后关系对麻醉过程中的网络变化进行分析后发现: 意识消失后网络的全局效率降低, 模块性增强, 麻醉明显抑制了大脑后部的枢纽结构. Lee等人^[3,7]对交叉相关进行网络拓扑分析, 发现丙泊酚麻醉后顶叶的网络拓扑结构遭到破坏. 已有的关于麻醉的同步及脑网络的研究在一定程度上揭示了麻醉诱导无意识的作用机制, 但是这些研究大多基于宏观尺度的神经信号, 介观层面的相关研究仍相对较少. 与宏观尺度的头皮脑电(electroence-

引用格式: 梁振虎, 金星, 张琳, 等. 基于丙泊酚麻醉的相位模式复杂度同步及脑网络变化. 科学通报, 2019, 64: 1747-1758

Liang Z H, Jin X, Zhang L, et al. The synchronization and cortical network changes during propofol anesthesia using the phase-pattern complexity measure (in Chinese). Chin Sci Bull, 2019, 64: 1747-1758, doi: 10.1360/N972018-00717

phalogram, EEG)相比, ECoG具有更高的时间和空间分辨率, 包含更加丰富的神经振荡耦合信息. 基于ECoG的麻醉诱导无意识的同步及脑网络的研究可以提供更丰富的神经效应信息, 为更好地理解麻醉的作用机制提供理论基础.

神经元群之间的通信是十分短暂且不稳定的^[8,9], 大脑区域之间的通信不仅需要同步的建立, 还需要在次秒级时间尺度(subsecond time scale)内完成同步的消除, 这意味着神经信号之间的相位同步关系可能在几十或几百毫秒的时间内就会消失^[10,11]. 传统相位同步方法(如相位锁、相位滞后指数等)在秒级时间窗内对神经信号进行同步估计时, 可能会由于不同时刻相反同步作用的互相抵消而造成对相位同步关系的偏差估计, 造成有用同步信息的丢失, 从而无法在次秒级尺度上准确获取相位信息. 本文对丙泊酚麻醉下的ECoG信号进行同步及皮层脑网络分析, 采用了一种新的相位同步估计方法——相位模式复杂度(phase-pattern complexity, PPC), 评估皮层尺度神经信号之间相位关系时间模式的多样性^[12]. PPC可以在次秒级时间尺度内提取相关同步信息, 能够有效避免同步信息之间的相互抵消, 具有更好的相位同步估计能力.

本研究对丙泊酚麻醉过程中的多通道ECoG信号进行PPC同步及皮层脑网络分析. 脑网络的评估采用经典的图论方法计算, 皮层电极对应的通道作为脑网络的节点, 通道间的同步作为节点间的连接强度. 通过分析同步及脑网络的参数探究麻醉诱导意识消失的作用机制, 进一步研究麻醉与脑网络拓扑变化的联系.

1 材料与方法

1.1 实验数据及预处理

(i) 实验数据描述. 我们记录了9名接受颅内手术的癫痫患者(年龄18~54岁)在丙泊酚麻醉过程中的多通道ECoG信号. 数据的采集得到了北京首都医科大学宣武医院伦理委员会的批准, 并按照要求在采集之前与所有患者签署了知情同意书. 除了标准的麻醉前指标评估, 我们还对患者进行了尿液毒理学筛查以确保病人未服用可能混淆脑电图结果的药物. 多通道电极片的位置分布与患者的癫痫病灶位置有关. 利用脑电监测系统(Da Vinci; Embla, Broomfield, CO, 美国)记录每个患者的64通道ECoG数据, 系统采样率为256 Hz, 监测系统设置硬件滤波,

表1 癫痫患者个人信息和电极分布情况

Table 1 Personal information and electrodes distribution of all epileptic patients

受试者	性别	年龄(岁)	癫痫类型	癫痫病灶位置	意识消失点t(s)	电极位置分布
1	女	18	强直阵挛	右颞叶后顶叶枕叶区	550	右中央顶叶皮层、右下枕叶和颞叶皮层、右后颞叶皮层
2	男	19	强直阵挛	左中央区皮质	90	左后颞叶和中央顶叶皮、左中央顶叶皮层、左额下回、后颞叶皮层
3	女	50	癫痫局部复杂发作	右前颞叶海马区	375	右后颞叶皮层、右前颞叶皮层、右额叶基底皮层、右顶叶和额叶皮层
4	男	24	癫痫局部复杂发作	左枕后极	350	左颞后颞底、左顶下枕、左枕枕极枕底、左枕纵裂
5	女	31	强直阵挛	左额中回顶叶	225	左颞叶、左额后中央回下部、左额后中央回、左顶叶
6	男	41	强直阵挛	右前颞叶后颞基	550	右颞叶皮质、右顶叶和枕叶皮质、右颞叶和枕叶皮质、右颞叶基底皮
7	女	25	癫痫局部复杂发作	右额叶中下回	75	右前额叶皮层、右额叶和中顶叶皮层、右额叶基底皮质
8	男	42	强直阵挛	右后颞叶右顶枕区	200	右颞叶皮质、右顶叶和枕叶皮质、右中央顶叶皮层、右额下回
9	男	32	癫痫局部复杂发作	颞叶海马区	120	左额叶基底皮质、左额前位皮质、左额纵裂

滤除0.15 Hz以下的低频信号. 其中, 参考电极放置在头皮下, 地电极放置在右肩. 9名患者的个人信息和电极分布情况如表1所示. 由于所采集的数据是病灶切除过程的ECoG信号, 病人在麻醉后进行开颅手术, 停止采集ECoG. 因此, 采集到的ECoG包含清醒期和意识消失期两个阶段, 不包括意识恢复阶段.

(ii) 数据预处理. 通过脑电监测设备所采集到的神经信号往往包含肌电(electromyography, EMG)、眼电(electrooculogram, EOG)、工频噪声、电极扰动噪声等干扰信息^[13]. 因此, 在对实验数据进行分析之前先进行预处理操作. 首先, 基于MATLAB软件中的自适应陷波滤波器去除50 Hz工频信号^[14,15]. 然后, 利用信号的统计平均值和标准差, 检测出高于预定幅度阈值(mean±3SD)的脑电图异常值, 并将其剔除. 将严重丢失信号的受损通道用与之相邻的2~3个通道的信号的平均值进行替代. 使用小波阈值去噪的方法来减少来自心脏、肌肉和眼动的干扰^[16]. 为了消除基线漂移, 我们使用了零相位、高通(0.5 Hz以上)双向最小二乘有限脉冲响应(finite impulse response, FIR)滤波器^[17].

1.2 相位模式复杂度方法

PPC是一种新的相位同步估计算法, 其结合了相位滞后指标(phase-lag index, PLI)和香农熵理论^[18]. 与经典的相位同步方法不同的是PPC反映了两个信号之间的耦合是否由固定的连接模式组成. 其在相位同步测量中加入时间动力学的因素, 使得同步指标有了更高的时间灵敏度, 也更能反映神经信号本质的功能连接.

PPC同步算法的计算流程如下:

(1) 通过Hilbert变换^[19,20]或小波变换得到两个神经信号 $X(t)$ 和 $Y(t)$ 的相位差 $\Delta\phi(t)$.

(2) 将相位差 $\Delta\phi(t)$ 进行符号化, 使其变为二进制形式. 符号化规则为: 如果 $\Delta\phi(t) > 0$ (第一个信号超前第二个信号), 则令符号参数 $m_i = 1$; 如果 $\Delta\phi(t) < 0$ (第一个信号滞后第二个信号), 则令符号参数 $m_i = 0$.

(3) 进一步地, 将两个信号之间的动态相位关系模式定义为

$$M_l = \{m_i, m_{i+\tau}, m_{i+2\tau}, \dots, m_{i+(l-1)\tau}\}, \quad (1)$$

其中, l 为所述神经信号的模式长度参数, 取值范围3~6; τ 表示时间滞后, 取值范围1~11; m_i 表示给定时刻 t 时神经信号 $X(t)$ 和 $Y(t)$ 之间相位关系的符号化结果.

所述动态相位关系模式 M_l 所可能出现的模式总数为 $i = (C_2^1)^l$. 例如, 当参数 $l=3$ 时, 可能出现 $M_1, M_2, \dots, M_8$ 共8种动态相位关系模式, 如图1所示(后续关于模式的研究均基于 $l=3$)^[21].

(4) 基于得到的动态相位关系模式以及香农熵理论, 定义PPC为

$$PPC = -\frac{\sum_i p_i \log p_i}{\log(2^l)}, \quad (2)$$

其中, p_i 在 $[0,1]$ 之间, 表示第 i 种动态相位关系模式出现的概率. 如果一些动态相位关系模式占主导, 则 $PPC \rightarrow 0$; 如果所有动态相位关系模式等概率出现, 则 $PPC \rightarrow 1$. PPC 的值越大, 代表所述神经信号 X 和 Y 之间的相位关系模式越丰富.

基于信号的分辨率, PPC同步算法可以在次秒级时间尺度上较准确地捕获相位同步信息, 而传统相位同步方法容易造成相位同步信息的丢失, 造成错误估计^[12].

1.3 皮层脑网络分析方法

本文基于图论方法^[18,22~24]来研究清醒状态和无意识状态的网络拓扑差异. 网络中的节点由各个通道表示, 网络的边定义为对应两个通道之间的PPC值^[25,26]. 基于脑电的频段划分, 我们分别考虑了delta-theta频段(1~8 Hz)、alpha频段(8~13 Hz)、beta频段(13~30 Hz)、gamma1频段(30~48 Hz)和gamma2频段(48~60 Hz)^[27,28]. 计算每个频段通道间的PPC, 并分别定义一个由64个节点以及由PPC矩阵映射的权重边共同组成的网络.

网络的特征可以通过许多参数进行表征. 本研究

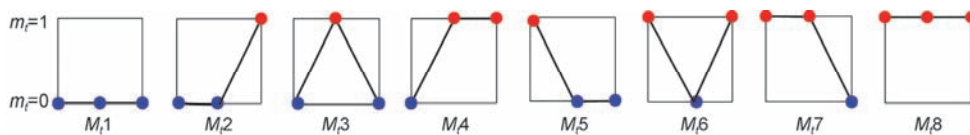


图1 (网络版彩色)参数 $l=3$ 时的8种动态相位关系模式

Figure 1 (Color online) 8 kinds of dynamic phase relationship modes with parameter $l=3$

基于聚类系数、平均特征路径长度、全局效率、局部效率以及中介中心性等5个网络特性参数从多个角度对丙泊酚麻醉过程中的皮层脑网络变化进行定量描述.

(i) 聚类系数. 在图论中, 聚类系数^[22,29]定义为对一个网络中各个节点聚集程度的一种度量. 一个节点的聚类系数代表它的相邻节点之间相互连接的比例. 顶点*i*的带权重的聚类系数被定义为

$$C_i = \frac{\sum_{k \neq i} \sum_{l \neq i, l \neq k} w_{ik} w_{il} w_{kl}}{\sum_{k \neq i} \sum_{l \neq i, l \neq k} w_{ik} w_{il}}, \quad (3)$$

w 表示两个节点之间的边权重; j 和 k 表示节点*i*的相邻节点.

整个网络的平均聚类系数定义为

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i, \quad (4)$$

其中, N 表示网络中的节点总数($N=64$). 可见, 聚类系数描述的是网络各节点的局部特征, 而平均聚类系数表征的是网络全局的节点聚集程度.

(ii) 平均特征路径长度. 平均特征路径长度^[29-31]是网络中所有节点之间最短路径长度的平均值, 可以从全局的角度衡量网络特征, 被定义为

$$L_w = \frac{1}{\frac{1}{N(N-1)} \sum_{ij} \frac{1}{d_{ij}}}, \quad (5)$$

其中, N 表示网络中的节点总数($N=64$); d_{ij} 为连接节点*i*和*j*的最短的路径长度.

(iii) 全局效率与局部效率. 效率是对路径长度的另一种描述, 更容易估计网络节点之间的拓扑距离. 全局效率^[22,30]是网络中最短路径长度倒数的平均值, 定义为

$$E_{\text{globe}} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j} \frac{1}{d_{ij}}, \quad (6)$$

其中, d_{ij} 表示节点*i*和节点*j*之间的最短路径长度; N 表示网络中的节点总数.

局部效率^[30]可以度量网络中具有强连接的节点形成聚类的趋势, 定义为

$$E_{\text{nod}}(i) = \frac{1}{N} \sum_i E_{\text{glob}}(S_i), \quad (7)$$

其中, E_{glob} 为全局效率; S_i 表示去掉某个核心节点后, 原本与去除的节点有连接的节点之间的连接关系.

(iv) 中介中心性. 中介中心性^[32-34]用来表征信息在网络中沿最短路径进行传播时某个节点的重

要程度. 对于连通图中的每对顶点, 顶点之间至少存在一条最短路径, 使路径通过的边数或边的权重总和最小. 每个顶点的中介中心性就是穿过该顶点的最短路径的数量. 一个节点在网络中起到的枢纽作用越大, 该节点的中介中心性的值越大.

节点*i*的中介中心性定义为

$$BC(i) = \sum_{j \neq i \neq k} \frac{\delta_{jk}(i)}{\delta_{jk}}, \quad (8)$$

其中, δ_{jk} 是节点*j*和节点*k*之间的最短路径的数目; $\delta_{jk}(i)$ 是网络*G*中从节点*j*到节点*k*的最短路径中经过节点*i*的最短路径的数目.

1.4 统计分析方法

我们使用MATLAB统计分析工具箱进行显著性分析, 从而检验麻醉过程中不同意识状态下同步指标及脑网络指标的差异性. 通过Kolmogrov-Smirnov检验(kstest.m)验证每个意识状态下同步指标和网络属性指标的正态性. 如果样本服从非正态分布, 则对两个状态下的指标进行Kruskal-Wallis(kruskalwallis.m)检验(ANOVA的非参数版本). 为了防止第I类错误的发生, 需要对检验结果进行Bonferroni校正. 根据校正后*P*值判断显著性, 如果*P*值满足 $P < 0.05$, 则表示二者之间存在显著性差异. *P*值越小代表显著性越强, 用 $P < 0.05$, $P < 0.01$ 和 $P < 0.001$ 表示不同的显著性差异程度, 分别用符号*, **和***进行标记.

2 结果与讨论

为了更好地说明PPC同步算法的优势, 对比了PPC与PLI的性能. 图2(a)~(c)为3组具有代表性的相位差符号化序列 S_{t1} , S_{t2} 和 S_{t3} . 3种符号化序列中 $S_t=1$ 的时刻表示 $\Delta\phi(t) > 0$ 的相位关系, $S_t=0$ 表示 $\Delta\phi(t) < 0$ 的相位关系. 由图可知, S_{t1} 和 S_{t2} 所表示的相位滞后关系比较单一, 而 S_{t3} 的相位关系比较随机化. 然而, 用PLI方法对3个序列进行估计后发现, 每个序列中的相位超前和滞后的时刻点数目都相等, 如图2(d)~(f)所示, 得到3个序列对应的PLI值都为0. PLI不能区分这3个例子, 因为它只考虑了整体时间尺度上的相位滞后的概率分布, 而忽略了细节时间分辨率上的相位关系. 在利用PPC方法分别对3个序列进行同步估计后的结果如图2(g)~(i), S_{t1} , S_{t2} 和 S_{t3} 对应的PPC值分别为0.381, 0.333, 0.991. 从对应的相位关系模式分布中就可以看出 S_{t1} 和 S_{t2} 代表的相位关系比较单一, 少数模

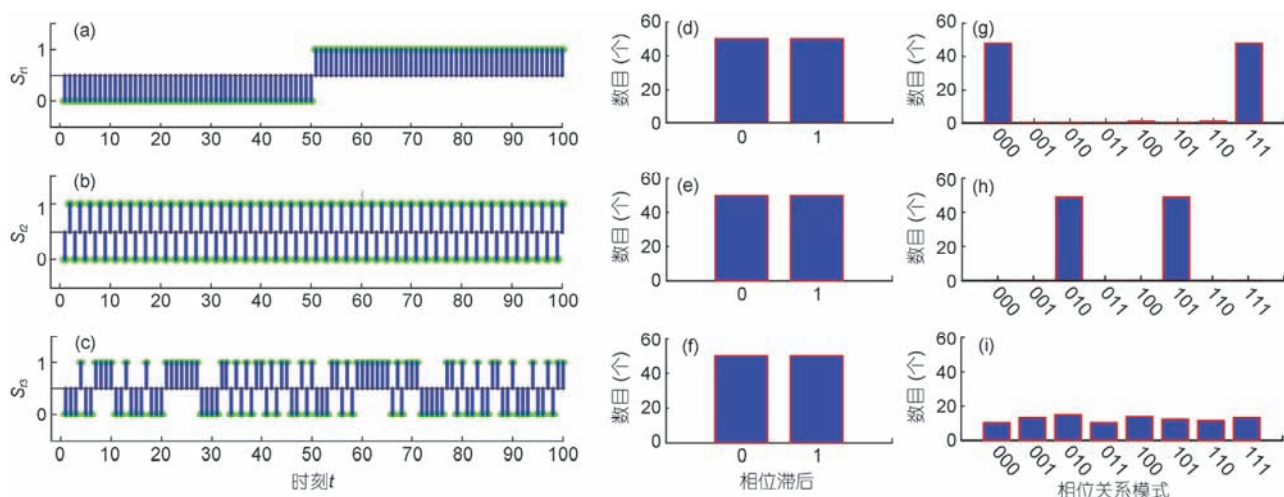


图2 (网络版彩色)3种特定的相位符号时间序列及其对应的相位滞后分布和相位关系模式分布

Figure 2 (Color online) Three specific time series of phase symbols and their corresponding phase lag distribution and phase relationship pattern distribution

式会占据主导地位. 而 S_{i3} 表示的相位关系更加不规则、无序, 因此各模式均会出现, 且出现数目趋于均等分布. 通过以上对比, PPC方法的优势显而易见.

2.1 PPC分析结果

图3(a)为一名病人的颅内监测环境以及对应的电极分布, 该病人的64通道电极分别分布在颞叶、枕

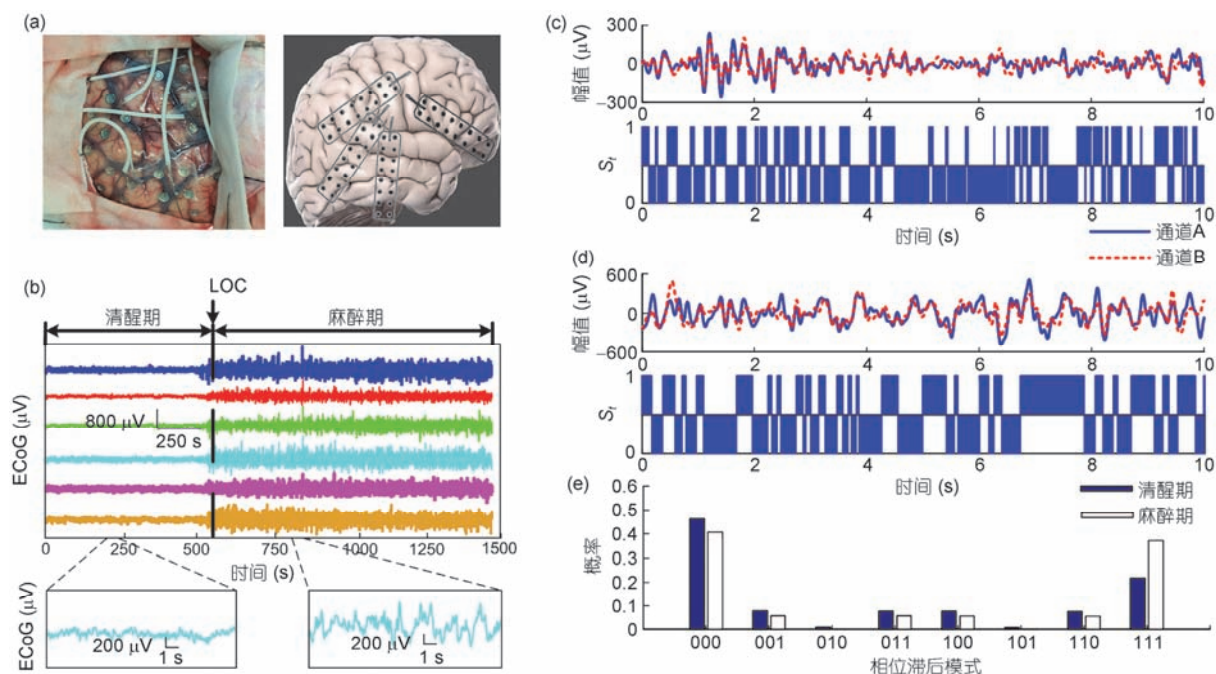


图3 (网络版彩色)病人4在麻醉前后ECoG信号及相位模式的变化. (a) 该病人的颅内监测环境以及对应的电极分布; (b) 该病人的6个通道的原始ECoG信号; (c) 清醒期两通道各10 s的ECoG信号及其对应的相位差符号化序列; (d) 麻醉期两通道各10 s的ECoG信号及其对应的相位差符号化序列; (e) 麻醉前后相位关系模式的概率分布

Figure 3 (Color online) Changes in ECoG signals and phase patterns before and after anesthesia of patient 4. (a) The patient's intracranial monitoring environment and corresponding electrode distribution; (b) six channels' original ECoG signal of the patient; (c) ten seconds' ECoG signals of each channel before anesthesia and the corresponding phase difference symbolic sequences; (d) ten seconds' ECoG signals of each channel after anesthesia and the corresponding phase difference symbolic sequences; (e) probability distribution of phase relationship patterns before and after anesthesia

叶、顶叶和额叶. 图3(b)为该病人的6个通道的原始 ECoG信号, 数据总长度为1480 s, 第550 s为意识消失点(loss of consciousness, LOC). 可以看出, LOC点后脑电信号的幅值明显增加. 我们选取该病人的两个通道并分别提取清醒期和麻醉期各10 s的数据. 图3(c)和(d)分别表示delta-theta频段(双通道信号)的清醒期和麻醉期的ECoG信号及对应的相位差符号化序列 S_i . 可以看出, 与清醒期相比, 麻醉期相位差的符号化序列 S_i 更长时间地持续在一个单值上, 这表明麻醉期相位关系的变化频率变低. 图3(e)是(c)和(d)中两个序列所对应相位关系模式的概率分布图, 由图可见麻醉期大部分的相位关系模式的出现概率都有所降低, 只有出现模式“111”的概率显著增加. 这表明, 麻醉后通道信号之间的相位关系模式复杂度降低, 趋于单一化.

使用Chronux工具箱^[35]中的multitaper谱估计法对该病人的ECoG信号进行时频分析. 选取每个通道

的清醒期和麻醉期数据各30 s, 然后利用Chronux工具箱分别计算两个意识状态的平均时频谱. 参数设置如下: 窗长 $T=2$ s, 无交叠, 时间带宽积 $TW=3$, 锥度 $K=5$. 图4(a)中的时频分析结果显示, 在丙泊酚麻醉药物的作用下delta和theta频段的能量明显增加, alpha频段能量也出现轻微的增加. 麻醉期delta-theta能量的增加意味着麻醉药物诱发了更多的低频信息.

因此, 我们首先对delta-theta频段进行研究, 在每个时间点计算所有通道对的PPC值的均值与标准差, 得到该病人PPC的时变图, 如图4(b). 结果显示, 随着丙泊酚的作用, PPC的值逐步降低, 在意识消失点附近PPC达到最低值. 在最低值附近维持一段时间之后, PPC值在麻醉期的后期逐渐升高. 其他几个病人的PPC时变结果也表现出了类似的特点.

为了研究是否每个通道对之间的PPC均呈现同样的变化趋势以及PPC的变化是否与脑区有关, 我们计算了每个病人所有通道对之间的PPC值. 由于每个

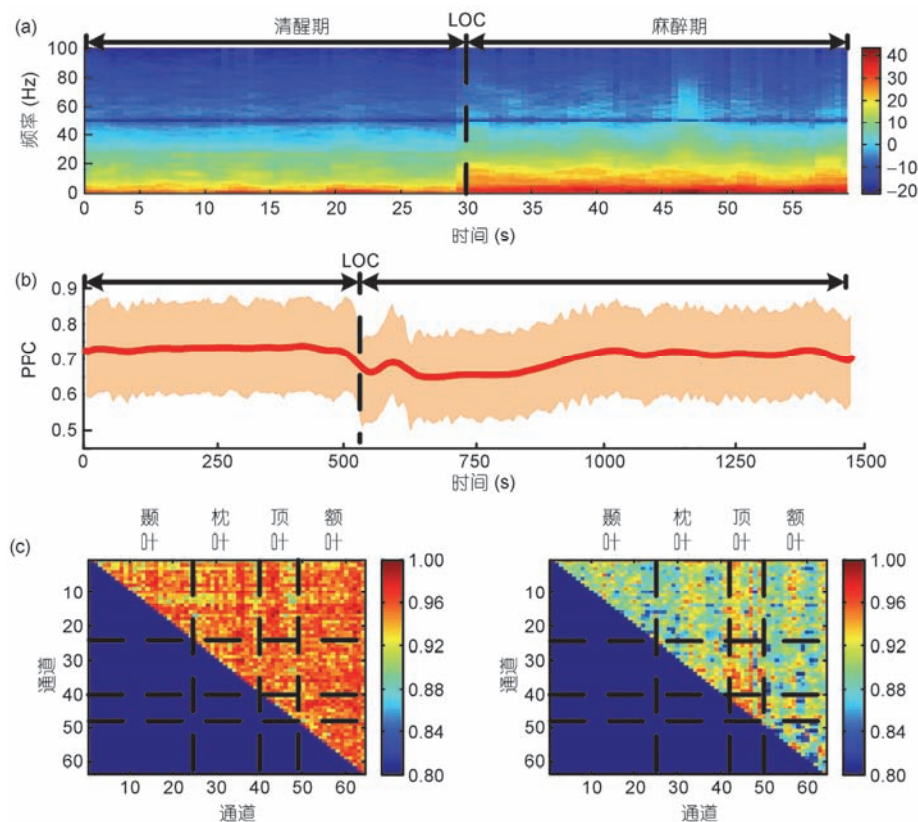


图4 (网络版彩色)病人4麻醉前后PPC的变化. (a) 该病人所有通道取平均后的时频谱图; (b) 该病人delta-theta频段所有通道对的PPC取平均后的时变图; (c) 该病人麻醉前后的PPC矩阵图

Figure 4 (Color online) Changes in PPC before and after anesthesia of patient 4. (a) The patient's averaged time spectrum; (b) the patient's averaged PPC of all channel pairs over time in delta-theta frequency band; (c) the patient's PPC matrix before and after anesthesia

病人电极覆盖的脑区位置并不相同,因此PPC计算结果依据各自的脑区分布特点进行脑区归类.我们依旧以图3所示病人为例.将每个通道的数据划分10 s长的时间窗,交叠率为50%,计算每个时间窗的PPC值,最后对所有时间窗取平均得到该状态下两个通道之间的PPC值.图4(c)为该病人清醒期和麻醉期的PPC矩阵图(只画上三角).结果显示,意识消失后几乎所有通道对之间的PPC值都呈现出了明显的降低趋势,不同的脑区并没有表现出明显差异.我们在其他病人的PPC矩阵结果中也得到了类似的变化情况.

为了探究在丙泊酚麻醉药物作用下不同频段PPC值的变化情况,我们分别在delta-theta, alpha, beta, gamma1和gamma2频段对所有病人的两个意识阶段进行PPC计算,并对计算结果进行显著性分析,其中 P 值分别为0.0049, 0.1736, 0.0964, 0.1129, 0.0148.同时,不同频段的盒形图的统计如图5所示,只有delta-theta频段和gamma2频段中两个意识阶段的PPC值存在显著性变化($P<0.01$ 和 $P<0.05$).其中,delta-theta频段的显著性差异高于gamma2.

2.2 PPC连接网络分析结果

由于显著性同步差异只发生在delta-theta和gamma2频段,因此我们只针对这两个频段的PPC连接矩阵结果进行进一步皮层脑网络分析.

首先,我们对PPC连接网络进行可视化分析,旨在挖掘麻醉过程中PPC网络最主要的拓扑变化.图6为一名病人在delta-theta频段,连接阈值分别设置为80%, 50%, 30%, 10%, 5%和2%时的PPC连接网络可视化图.每一个节点的颜色表示该节点与其他节点连接的强度,颜色越偏向红色,表示该节点与其他节点的连接越强;反之则代表该节点与其他节点的连

接较弱.可以看出,与清醒期相比,麻醉期各节点颜色更偏向于蓝色,这与麻醉期各节点与其他节点PPC连接强度的降低有关.并且,我们发现在相同阈值时麻醉期的PPC值要小于清醒期的PPC值,这也说明麻醉期信号的相位模式趋于单一化.

当连接阈值为30%, 10%和5%时,可以看出PPC连接网络在无意识阶段变得更加简单.当阈值为2%时,可以清晰地看出丙泊酚诱导的无意识使得皮层脑网络连接结构发生的一些变化:网络连接变得更加简单,由清醒期的多个节点之间杂乱连接模式变为以个别节点为枢纽节点的模式,呈现出少数节点散射连接其他节点的拓扑结构,其他节点之间的直接连接变少,枢纽节点(hub节点)对于各节点之间的通信起到更重要的“桥梁”作用.

2.3 皮层脑网络分析结果

为了更全面地分析丙泊酚诱导意识消失后皮层脑网络特征的变化情况,分别对delta-theta频段和gamma2频段所有病人的聚类系数、平均特征路径长度、全局效率、局部效率以及中介中心性进行估计及统计分析,结果见表2.上述各网络参数的计算均是基于阈值化网络来做的.首先,将清醒期和麻醉期的PPC矩阵进行稀疏处理^[36].由于网络的拓扑特性与连接阈值的选取有关,比如中介中心性就会受到网络中度的影响^[37].因此,为了使不同被试具有相似的平均度分布,我们分别在10%~80%的连接阈值之间检验不同被试的平均度分布.经过多次对比,最终在每个被试者中选择最强连接的前50%用于各图论指标结果的分析.

统计图如图7所示,可以发现delta-theta频段中无意识阶段的聚类系数、特征路径长度、中介中心性显

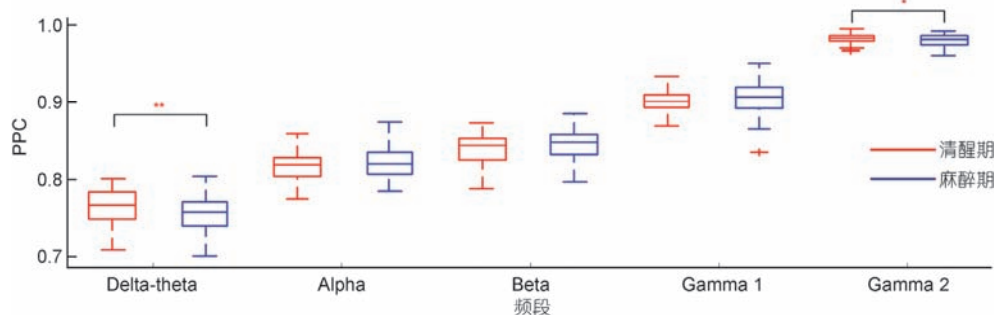


图5 (网络版彩色)麻醉前后所有病人在不同频段下的PPC统计. *, $P<0.05$; **, $P<0.01$

Figure 5 (Color online) The PPC statistics of all patients at different frequencies before and after anesthesia. *, $P<0.05$; **, $P<0.01$

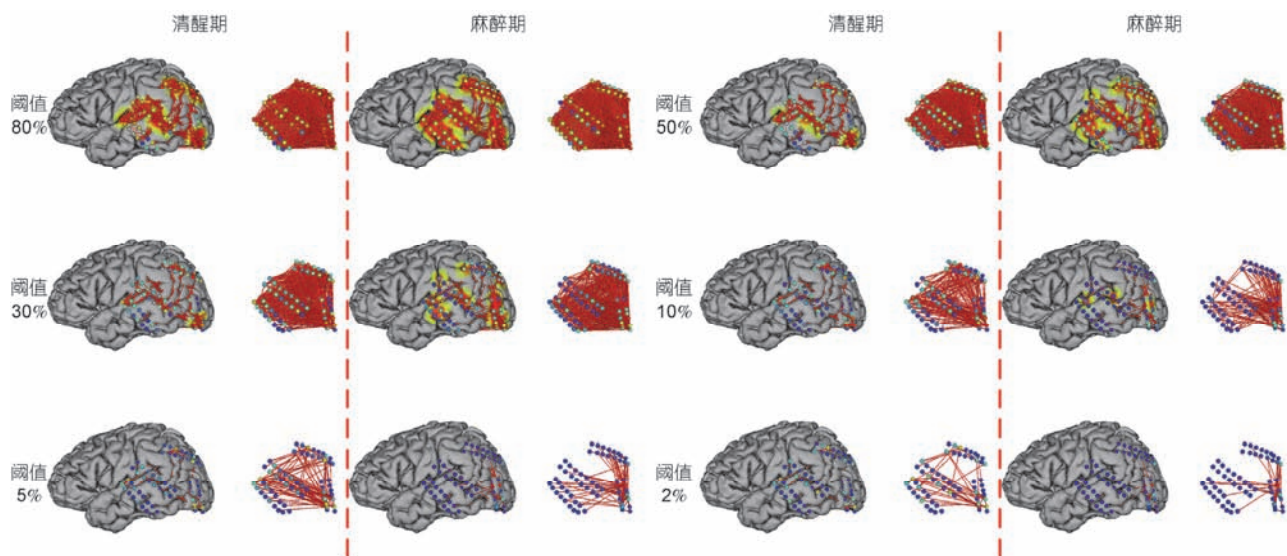


图6 病人4不同阈值时的PPC连接网络
Figure 6 PPC brain network connections at different thresholds of patient 4

表2 所有病人麻醉前后在delta-theta频段和gamma2频段的网络参数变化及显著性统计
Table 2 The variation of network parameters and statistical significance in delta-theta and gamma2 frequencies before and after anesthesia in all patients

	指标	聚类系数	平均特征路径长度	全局效率	局部效率	中介中心性
Delta-theta	麻醉前	0.53±0.047	1.77±0.175	0.63±0.071	0.87±0.01	0.02±0.031
	mean±SD					
	麻醉后	0.56±0.055	1.82±0.213	0.61±0.086	0.85±0.011	0.01±0.017
	mean±SD					
	麻醉前后显著性P值	0.0372	0.0199	0.0075	0.0002	0.0179
Gamma2	麻醉前	0.59±0.054	1.51±0.007	0.73±0.009	0.9±0.011	0.01±0.009
	mean±SD					
	麻醉后	0.55±0.046	1.52±0.012	0.73±0.009	0.89±0.01	0.02±0.021
	mean±SD					
	麻醉前后显著性P值	0.0035	0.0168	0.0452	0.0071	0.0501

著增加，全局效率和局部效率显著降低。而gamma2频段的聚类系数和特征路径长度显著增加，全局效率和局部效率都显著下降，中介中心性没有显著变化。

3 讨论

目前，对与神经振荡有关的同步及脑网络分析已经有了广泛的研究^[38-40]。传统的相位同步分析方法虽然各有特点，但往往无法捕获信号之间的细节相位同步信息，容易造成虚假估计^[41,42]。本研究应用的PPC方法能够把同步估计的时间精度缩小在次秒

级时间尺度上，通过提取信号之间相位关系的时间模式来评估神经信号之间的通信，为相位同步研究提供了新的角度和思路。

通过对9个病人的ECoG麻醉信号在不同频段时进行的PPC估计，发现delta-theta频段和gamma2频段相位模式的复杂度与丙泊酚麻醉的意识状态有关。在丙泊酚诱发的无意识状态，PPC值显著降低，而且这种变化并没有呈现出明显的脑区间差异，且主要出现在delta-theta频段和gamma2。这表明丙泊酚诱导无意识很可能与全脑的delta-theta频段和gamma2频段皮质之间通信能力的普遍降低有关。已有的研究

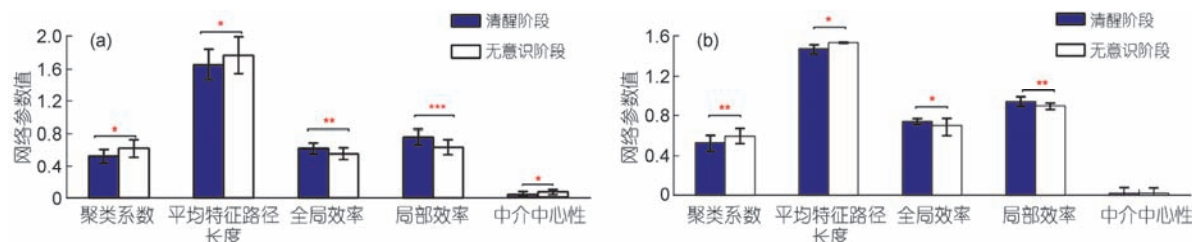


图7 (网络版彩色)所有病人delta-theta频段和gamma2 频段各网络参数统计. *, $P<0.05$; **, $P<0.01$; ***, $P<0.001$

Figure 7 (Color online) Statistics of network parameters of delta-theta frequency band and gamma2 frequency band of all patients. *, $P<0.05$; **, $P<0.01$; ***, $P<0.001$

结果表明,在EEG尺度,丙泊酚麻醉导致gamma频段远距离同步的增加^[26]. Pockett等人^[43]在3个接受癫痫手术病人的皮层脑电的beta(12~18 Hz)和gamma(40~46 Hz)频段也发现了类似的变化,麻醉后这两个频段出现了更广泛的相位同步作用.然而,以上的研究采用了经典的相位同步计算方法,与本文所采用的相位模式复杂度有着明显的不同.这也表明,同步的升高和降低必须基于确定的计算方法.麻醉诱导了相位滞后指标的升高,以及相位模式复杂度的降低.

同时,许多研究都在对麻醉过程进行同步分析后得出了麻醉作用可能与大脑各区域功能连接被破坏有关的结论^[6,7,44].然而,Blainmoraes等人^[45]研究发现,基于同步方法的全局功能连接模式有时并不能区分意识状态,但是脑网络分析却可以完成这一点.因此,与单一的同步分析相比,脑网络分析更能反映意识变化的结论.

脑功能连接网络的变化与记忆的检索、编码以及意识等认知功能密切相关^[46].聚类系数、平均路径长度、全局效率及局部效率可以反映网络的不同拓扑特点,这些网络参数的变化是大脑全球信息传播以及大脑局部功能发生改变的定量表达.在本研究的皮层脑网络分析结果中,丙泊酚麻醉后delta-theta和gamma2频段聚类系数的增加说明脑网络中节点呈现出更强的聚集特性,特征路径长度的增加说明丙泊酚的作用导致大脑的功能整合能力变弱.全局效率和局部效率的降低反映了丙泊酚使大脑区域内的短距离连接以及区域之间的长距离连接发生部分中断.而delta-theta频段中介中心性的增加很有可能是由于丙泊酚使皮层脑网络变得简单化,导致很多大脑区域之间不再进行直接通信,而是更多地通过少数枢纽节点进行间接通信,这一点也造成了信息传输路径的增加以及传输效率的降低,同时是网络的全局

效率和局部效率降低的原因.先前的一些研究也和我们的研究得到了类似的结论:Lee等人^[7]基于同步方法以及图论网络分析方法对丙泊酚麻醉中的多通道EEG信号进行了研究,发现丙泊酚麻醉后平均路径长度、聚类系数和模块性增强,顶叶区的hub结构受到破坏. Blainmoraes等人^[45]发现全局网络效率在无意识状态下并在恢复期回到基线水平.由此看来,麻醉诱导无意识的机制与脑网络的变化存在密切联系,麻醉过程往往伴随着大脑功能分化和整合能力的变化.

综上所述,丙泊酚麻醉过程中意识的可逆性消失可能与脑网络结构的简单化有关,伴随着大脑区域之间的直接连接中断以及枢纽节点中转信息作用的增加.而在这样的变化中,delta-theta频段振荡的网络变化起着更关键的作用.

然而,本研究目前存在着一定的局限性,主要描述如下:(1)我们的数据应用的癫痫病人麻醉期的数据,其结论是否适用于正常人,仍需要深入的研究;(2)我们的数据只有清醒期和麻醉期,没有恢复期的数据,我们无法分析与意识消失过程对应的恢复过程的皮层脑网络的变化.

4 结论

本研究采用了结合相位模式复杂度同步估计算法和基于图论的皮层脑网络分析的方法,来研究丙泊酚麻醉诱导的意识消失问题,为神经振荡同步分析和脑网络分析提供了新的手段.结果发现,在介观尺度,丙泊酚诱导无意识会导致delta-theta频段和gamma2频段相位模式复杂度的降低,同时与脑网络的简单化有关.这为丙泊酚诱导麻醉的作用机理提供了新的解释,对理解麻醉作用机制以及意识消失机理具有重要价值.

参考文献

- 1 Hilgenberg J C. Intraoperative awareness during high-dose fentanyl-oxygen anesthesia. *Anesthesiology*, 1981, 54: 341–343
- 2 Avidan M S, Jacobsohn E, Glick D, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med*, 2011, 365: 591–600
- 3 Lee U, Müller M, Noh G J, et al. Dissociable network properties of anesthetic state transitions. *Anesthesiology*, 2011, 114: 872–881
- 4 Plankar M, Brežan S, Jerman I. The principle of coherence in multi-level brain information processing. *Prog Biophys Mol Biol*, 2013, 111: 8–29
- 5 Achard S, Salvador R, Whitcher B, et al. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*, 2006, 26: 63
- 6 Kim M, Mashour G A, Moraes S B, et al. Functional and topological conditions for explosive synchronization develop in human brain networks with the onset of anesthetic-induced unconsciousness. *Front Comput Neurosci*, 2016, 10: 1–15
- 7 Lee H, Mashour G A, Noh G J, et al. Reconfiguration of network hub structure after propofol-induced unconsciousness. *Anesthesiology*, 2013, 119: 1347–1359
- 8 Varela F, Lachaux J P, Rodriguez E, et al. The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 229–239
- 9 Friston K J. The labile brain. I. Neuronal transients and nonlinear coupling. *Philos T R Soc B*, 2000, 355: 215
- 10 Cheng N, Li Q, Wang S, et al. Permutation mutual information: A novel approach for measuring neuronal phase-amplitude coupling. *Brain Topogr*, 2018, 31: 1–16
- 11 Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, et al. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*, 2005, 309: 2228–2232
- 12 Lee H, Noh G J, Joo P, et al. Diversity of functional connectivity patterns is reduced in propofol-induced unconsciousness. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38: 4980–4995
- 13 Huang W, Bolton T A W, Medaglia J D, et al. A graph signal processing perspective on functional brain imaging. *Proc IEEE*, 2018, 106: 868–885
- 14 Zhang R, Ren Y, Liu C, et al. Temporal-spatial characteristics of phase-amplitude coupling in electrocorticogram for human temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128: 1707–1718
- 15 Widrow B, Glover J R, Mccool J M, et al. Adaptive noise cancelling: Principles and applications. *Proc IEEE*, 2005, 63: 1692–1716
- 16 Li X, Cui S, Voss L J. Using permutation entropy to measure the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology*, 2008, 109: 448–456
- 17 Casula E P, Tarantino V, Basso D, et al. Low-frequency rTMS inhibitory effects in the primary motor cortex: Insights from TMS-evoked potentials. *Neuroimage*, 2014, 98: 225–232
- 18 Kreuz T, Mormann F, Andrzejak R G, et al. Measuring synchronization in coupled model systems: A comparison of different approaches. *Physica D*, 2007, 225: 29–42
- 19 Mukamel E A, Pirondini E, Babadi B, et al. A transition in brain state during propofol-induced unconsciousness. *J Neurosci*, 2014, 34: 839–845
- 20 Tort A B, Komorowski R, Eichenbaum H, et al. Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *J Neurophysiol*, 2010, 104: 1195–1210
- 21 Li X, Ouyang G. Estimating coupling direction between neuronal populations with permutation conditional mutual information. *Neuroimage*, 2010, 52: 497–507
- 22 Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 186–198
- 23 Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, 2005, 1: 245–251
- 24 Ding X P, Wu S J, Liu J, et al. Functional neural networks of honesty and dishonesty in children: Evidence from graph theory analysis. *Sci Rep*, 2017, 7: 1–10
- 25 Friston K J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Brain Connect*, 2011, 1: 13–36
- 26 Murphy M, Bruno M A, Riedner B A, et al. Propofol anesthesia and sleep: A high-density EEG study. *Sleep*, 2011, 34: 283–291
- 27 Tang Y, Gao H, Kurths J. Distributed robust synchronization of dynamical networks with stochastic coupling. *IEEE T Circuits-I*, 2017, 61: 1508–1519

- 28 Whittington M A, Traub R D, Kopell N, et al. Inhibition-based rhythms: Experimental and mathematical observations on network dynamics. *Int J Psychophysiol*, 2000, 38: 315–336
- 29 Maslov S, Sneppen K. Specificity and stability in topology of protein networks. *Science*, 2002, 296: 910–913
- 30 Muldoon S F, Bridgeford E W, Bassett D S. Small-world propensity and weighted brain networks. *Sci Rep*, 2016, 6: 22057
- 31 Sporns O. Structure and function of complex brain networks. *Dialogues Clin Neurosci*, 2013, 15: 247–262
- 32 Goh K I, Oh E, Kahng B, et al. Betweenness centrality correlation in social networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2003, 67: 017101
- 33 Yoon J, Blumer A, Lee K. An algorithm for modularity analysis of directed and weighted biological networks based on edge-betweenness centrality. *Bioinformatics*, 2006, 22: 3106–3108
- 34 Wang H, Hernandez J M, Van M P. Betweenness centrality in a weighted network. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2008, 77: 046105
- 35 Percival D, Walden A. *Spectral Analysis for Physical Applications*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998
- 36 Cai L, Dong Q, Niu H. The development of functional network organization in early childhood and early adolescence: A resting-state fmris study. *Dev Cogn Neurosci*, 2018, 30: 223–235
- 37 Wilke C, Worrell G, He B. Graph analysis of epileptogenic networks in human partial epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52: 84
- 38 Siegel M, Donner T H, Engel A K. Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 121–134
- 39 Sadaghiani S, Scheeringa R, Lehongre K, et al. Alpha-band phase synchrony is related to activity in the fronto-parietal adaptive control network. *J Neurosci*, 2012, 32: 14305–14310
- 40 Neske G T. The slow oscillation in cortical and thalamic networks: Mechanisms and functions. *Front Neural Circuit*, 2016, 9: 88
- 41 Koskinen M, Seppänen T, Tuukkanen J, et al. Propofol anesthesia induces phase synchronization changes in EEG. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112: 386–392
- 42 Purdon P L, Pierce E T, Mukamel E A, et al. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Pnas*, 2013, 110: E1142–E1151
- 43 Pockett S, Holmes M D. Intracranial EEG power spectra and phase synchrony during consciousness and unconsciousness. *Conscious Cogn*, 2009, 18: 1049–1055
- 44 Jeong J, Gore J C, Peterson B S. Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer’s disease. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112: 827–835
- 45 Blainmoraes S, Tarnal V, Vanini G, et al. Network efficiency and posterior alpha patterns are markers of recovery from general anesthesia: A high-density electroencephalography study in healthy volunteers. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11: 328
- 46 Hofstad R V D. *Random graphs and complex networks*. Preparation, 2009, 70: 188–206

Summary for “基于丙泊酚麻醉的相位模式复杂度同步及脑网络变化”

The synchronization and cortical network changes during propofol anesthesia using the phase-pattern complexity measure

Zhenhu Liang^{1*}, Xing Jin¹, Lin Zhang¹, Tao Yu² & Xiaoli Li³

¹ Institute of Electrical Engineering, Yanshan University, Qinhuangdao 066004, China;

² Beijing Institute of Functional Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;

³ State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning & IDG/McGovern Institute for Brain Research, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

* Corresponding author, E-mail: zhl@ysu.edu.cn

The neurophysiological mechanisms of anesthetic-induced loss of unconsciousness (LOC) have been extensively investigated at the macro scale. When it comes to the cortical scale, however, it still remains unclear how the cortical network and the information integration mode change during propofol anesthesia. In this study, we employed the phase-pattern complexity (PPC) measure, a synchronization measure of the diversity of temporal patterns in the phase relationships between two time series, to analyze the electrocorticogram (ECoG) changes during propofol anesthesia. Nine epileptic patients who were undergoing intracranial monitoring for surgical treatment were investigated. Network characteristic parameters such as clustering coefficient, average characteristic path length, global efficiency, component efficiency, and betweenness centrality were measured based on the graph theory. Below is a brief summary of our findings. Firstly, the phase-pattern complexity after LOC reduces significantly in the delta-theta (1–8 Hz) and gamma2 (48–60 Hz) frequency bands (with a *P*-value of <0.01 and <0.05, respectively). Secondly, after LOC, the cortical network changes from a strongly connected network of nodes to one where some of the nodes work as hub nodes and are scattered to connect with other nodes. Thirdly, the following conclusions are drawn from the network measure: (1) During propofol anesthesia, the clustering coefficient value increases in the delta-theta and gamma2 frequency bands, which indicates strong aggregation between nodes in the cortical network. (2) The average characteristic path length increases after LOC, which means that the action of propofol impairs the brain's ability of functional integration. (3) The increase in betweenness centrality indicates that propofol simplifies the cortical network. This leads to an increased number of cortical regions that stop communicating with each other, which in turn results in more paths for information transmission and lower transmission efficiency. (4) The decrease in global efficiency and component efficiency reflects that propofol partially interrupts long-distance connections between cortical regions. To sum up, our research indicates that the propofol induced LOC is related to the reduction of the neural activities' phase-pattern complexity in cortical scale and the simplification of the corresponding topological networks. The propofol induced LOC is also underlying correlated with the disruption of direct connection between cortical regions and the increasement of the role of hub nodes in information integration.

propofol anesthesia, electrocorticogram (ECoG), loss of consciousness, phase-pattern complexity (PPC), cortical network

doi: 10.1360/N972018-00717