

基於記憶任務狀態腦波與相位延遲指數特徵之阿茲海默症偵測

王思絜¹ 劉益宏² 李春穎³

¹ 國立台北科技大學 機電整合研究所

E-mail: a00yayaya@gmail.com

² 國立台灣科技大學 機械工程系

E-mail: lyh@mail.ntust.edu.tw

³ 國立臺北科技大學 機械工程系

E-mail: leech@mail.ntut.edu.tw

摘要

本論文提出基於記憶力任務狀態(Memory-Task)的腦電圖(Electroencephalography, EEG)訊號，判別失智症(Alzheimer's Disease, AD)、輕微認知障礙(Mild Cognitive Impairment, MCI)與健康受測者(Healthy Control, HC)的方法。期望能夠在快速且非侵入性檢查狀況下，提供醫師相對客觀之參考，以輔助醫師進行評估。

本論文探討電極間之連結性，使用相位延遲指數(Phase Lag Index, PLI)與相干性(Magnitude-Squared Coherence, MSC)做比較，加以探討過往研究常用之頻帶功率(Band Power, BP)；並利用費雪準則(Fisher's criterion)與序列前項選擇(Sequential forward selection, SFS)做特徵選擇。結果顯示，分類器使用線性鑑別分析(Linear Discriminant Analysis, LDA)時在儲存記憶(Memory Encoding, ME)分類率可達到83.33%，在維持記憶(Memory Maintenance, MM)分類率可達到 90.28%，。此結果說明本論利用腦波結合演算法可達八成以上，可成功辨識 AD、MCI 與 HC；未來將優化實驗流程及分析方式，以建立一套失智症評估系統，提供醫師做為輔助診斷之工具。

關鍵詞：腦電圖、失智症、輕微認知障礙、相位延遲指數、相干性、頻帶功率。

Abstract

This study proposes a method to discriminating between Alzheimer's Disease(AD)、Mild Cognitive Impairment (MCI) and Healthy Control (HC) based on Memory-Task by Electroencephalography (EEG) signals. We hope to provide physicians with a more substantive and objective index in the case of rapid and non-invasive examinations to assist physicians and therapists in evaluating.

This study discusses the connectivity between electrodes, using Phase Lag Index (PLI) to compare

with Magnitude-Squared Coherence (MSC), and to explore the Band Power (Band Power, BP) commonly used in previous studies. Feature selection is based on Fisher's criterion and Sequential forward selection (SFS). The results show that, using Linear Discriminant Analysis(LDA) for classifier can achieve high accuracy to 83.33% in Memory Encoding (ME), and the accuracy in Memory Maintenance (MM) can reach 90.28%.The method in this study can successfully discriminating AD, MCI and HC. In the future, the experimental process and analytical approach will be optimized in the hope of establishing an AD evaluation system to offer doctors aid diagnosis.

Keywords : Electroencephalography(EEG) 、 Alzheimer's Disease(AD) 、 Mild Cognitive Impairment(MCI)、Phase Lag Index(PLI)、Magnitude-Squared Coherence(MSC)、Band Power(BP)

1. 前言

隨著台灣老年人口比例攀升，失智症患者人數也隨之上升，其中，阿茲海默症(Alzheimer's Disease, AD)是一種最常見的神經性退化性疾病；此外，輕度認知障礙(Mild Cognitive Impairment, MCI)被定義為認知障礙的早期狀態，亦是 AD 的前驅狀態，與健康的老年人相比，MCI 受試者顯示出細微的神經異常。AD 為不可逆、進展性之疾病，故 MCI 階段的診斷更為重要，若能準確分辨出 HC 與 MCI、AD，便有機會及早透過診療減緩其腦部退化之症狀。失智症在過往文獻中，著重於失智症與健康受測者之研究，在輕微認知障礙與其餘二類別間並無具有鑑別力之特徵組合，進而探討其腦區及頻帶之影響。失智症屬於一種疾病，為多種症狀的統稱，其症狀包含記憶力退化、認知功能衰退、語言理解、空間概念及計算力等，嚴重影響日常生活能力。過往文獻多使用靜息狀態做為分析訊息，極少使用記憶任務，然而透過圖像改變及記憶數量增加，記憶任務可能是個比休息狀態更適合鑑別失智症的實驗任務；為有效探討 AD 與健康對照組在非休息狀態下

腦波之差異，透過圖像形狀改變及記憶數量增加，以分析在不同腦區受到刺激下，其記憶狀態及圖像認知之腦波。

將大腦作為一個複雜的連結進行研究，腦部間的連結性亦受到了極大的關注，EEG 以非侵入、快速且有效的檢測方式，取得腦部活動訊息。過往文獻 EEG 分析多使用局部單點電極，紀錄之訊息可能來自相同的來源，這會導致訊息間有非真實相關性，亦稱為體積傳導問題，然而過往文獻並無探討在記憶任務狀態下腦部連結性有無體積傳導之差異，為有效探討腦部間的連結性，以降低體積傳導所導致虛假訊息為其一研究目標。

2. 方法

2.1. 實驗對象

本論文共蒐集 72 位受試者的腦波訊號，受試者皆經由臺北榮民總醫院精神醫學部老年精神科主任 蔡佳芬醫師評估後轉介，並於臺北榮民總醫院完成實驗流程。其中包含 21 位失智症患者、24 位輕微認知障礙患者及 27 為健康受測者，表 2.1 為受試者的資料。

表 2.1 受試者資料

	AD	MCI	HC
人數 (M/F)	21(13/8)	24(10/14)	27(10/17)
年齡(歲)	71.1±5.03	70.9±8.20	69.9±4.98
教育程度(年)	11.4±3.81	12.1±3.75	13.4±3.17
MMSE	21.6±6.02	26.5±1.88	28.2±1.78
MOCA	16.52±6.66	23.08±4.10	25.8±3.28

2.2. 資料蒐集

本論文使用 NeuroScan 公司所開發之腦波擷取放大器 (Nuamps 40-channel Digital Amplifier)、腦波訊號記錄與分析軟體 (Scan4.5) 以及 32 通道之電極帽 (Quik-Cap 32-channel) 如圖 2.1 所示，作為本研究中量測並擷取腦波以及資料分割等腦波訊號處理之儀器。眼動訊號(眨眼、水平眼動以及垂直眼動)由水平和垂直雙極眼電圖 (Electrooculography, EOG) 電極進行監測。取樣頻率為 500Hz，腦波訊號之參考電極為 A1 與 A2。於實驗過程中盡可能將電極帽上的每個電極阻抗維持在 10kΩ 以下，才開始進行資料擷取之動作。接著將擷取後的腦波訊號依序進行以下處理：

1. 使用 Scan4.5 去除眼動訊號。
2. 數位濾波：0.5-50Hz
3. 獨立成分分析 (Independent Component Analysis, ICA)，為了去除受到其它外在因素干擾的訊號源。

本論文使用之電極配置為符合國際 10-20 系統 (International 10-20 System) 之 30 個電極 (Fp1、Fp2、F3、F4、F7、F8、FT7、FT8、FC3、FC4、T3、T4、C3、C4、TP7、TP8、CP3、CP4、T5、T6、P3、P4、Fz、FCz、Cz、CPz、Pz、O1、O2、Oz)，其電極分布如圖 2.2 所示。



圖 2.1 腦波擷取放大器及 32 通道之電極帽

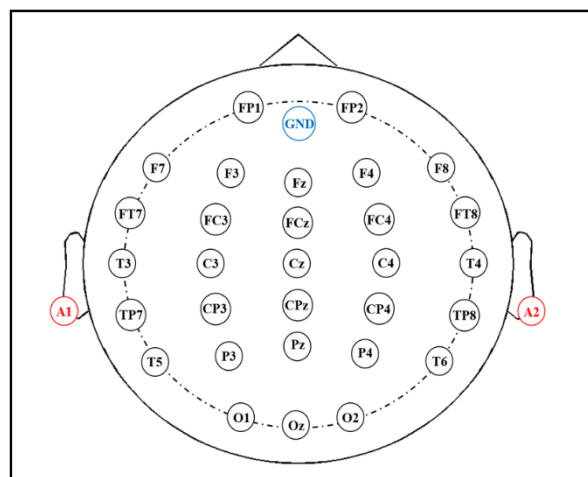


圖 2.2 國際 10-20 系統之電極分布

2.3. 實驗流程

本論文的實驗為張眼休息與記憶任務，記憶任務包含儲存記憶與維持記憶。張眼休息部分讓受試者保持身體放鬆之狀態，由監控人員操作並開啟實驗面板，則實驗即開始進行，同時腦波訊號也會開始記錄。過程中會請受試者持續放鬆看著灰色屏幕上出現的一個黑色十字，時間會持續 90 秒鐘。

記憶任務部分會分成三個階段，隨著階段上升，

記憶任務的難度也上升，每個階段會先在銀幕上出現黑色十字，維持 2 秒後，銀幕會出現球，此時受試者會記住球的位置，維持 2 秒後，銀幕會再出現黑色十字，維持 3 秒，會再出現一顆球，接著會由監控人員詢問受測者第二次出現的球位置是否與第一次出現球的位置有相同，如果有請回答 yes，反之，如果沒有回答 no，每個階段重複 10 次，主要分析使用數據為 2 秒儲存記憶與 3 秒維持記憶。張眼休息與記憶任務會記錄 2 回合，實驗流程圖如 所圖 2.3 示。

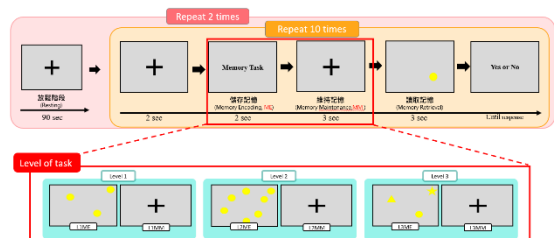


圖 2.3 實驗流程圖

2.4. 資料分析

本論文將經過前處理過後的腦波訊號，透過特徵抽取將訊號轉換為特徵，本論文所使用的特徵為頻帶功率 (Band Power, BP)、相位延遲指數 (Phase Lag Index, PLI) 以及相干性 (Magnitude-Squared Coherence, MSC)。其中，將頻帶範圍分為以下 6 個母頻帶，分別是 δ 波 (Delta wave) 1-4 Hz、 θ 波 (Theta wave) 4-8 Hz、 α 波 (Alpha wave) 8-13 Hz、 β 波 (Beta wave) 13-20 Hz 以及 γ 波 (Gamma wave) 30-45 Hz。

1. 頻帶功率 Band Power：計算各腦波以離散傅立葉轉換至頻率域，進而去計算功率頻譜密度，最後將感興趣頻帶做加總，即可得到各頻帶之頻帶功率

$$BP_{\omega^*} = \sum_{\omega^*} PSD_k \quad (1)$$

2. 相位延遲指數 Phase Lag Index：探討各電極間的連接性，計算各電極間相位差

$\Delta\phi(t_k), k = 1 \dots N$ ，計算方式如式(2)

$$PLI = |\langle \text{sign}[\Delta\phi(t_k)] \rangle| \quad (2)$$

3. 相干性 Magnitude-Squared Coherence：先將訊號以快速傅立葉轉換至頻率域，並計算功率頻譜密度，進而將對應頻帶加總，並放入式(3)，即可得 MSC。

$$MSC = |C_{xy}(\omega)|^2 = \frac{|G_{xy}(\omega)|^2}{G_{xx}(\omega)G_{yy}(\omega)} \quad (3)$$

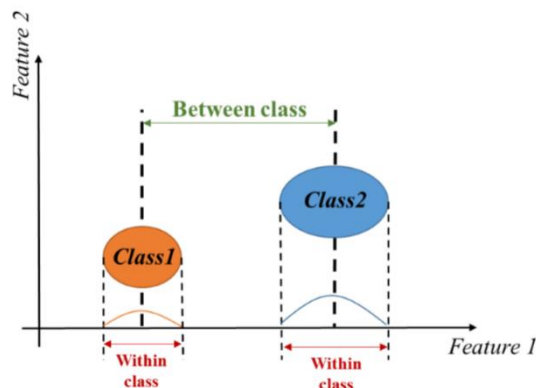


圖 2.4 費雪準則示意圖

本研究使用之特徵為費雪準則 (Fisher's criterion) 如圖 2.4 所示，此法為降低維度之方法，藉由計算組間散佈 (Between class scatter) 與組內散佈 (Within class scatter)，並將組間散佈除以組內散佈，可得到費雪值 (Fisher score, F-score)，費雪準則計算如下：

先求機率

$$P_i = n_i / \sum_{i=1}^c n_i \quad (4)$$

其中 C ：類別數量， n ：樣本數

組內間距

$$S_W = \sum_{i=1}^c P_i \left((1/n_i) \sum_{j=1}^{n_i} (X_{ij} - m_i)(X_{ij} - m_i)^t \right) \quad (5)$$

其中 X_{ij} ：第 i 個類別中第 j 個樣本， m_i ：第 i 個類別所有訓練樣本之平均，

組間間距

$$S_B = \sum_{i=1}^c P_i (m_i - m)(m_i - m)^t \quad (6)$$

其中， m ：為所有類別的訓練樣本之平均

將組間間距除以組內間距，可求得費雪值

$$F = \frac{S_B}{S_W} \quad (7)$$

費雪值越大代表有較高的鑑別力，反之，若費雪值越校鑑別力越低，故本研究使用前 71 個費雪值所取得特徵進行後續分析。

表 2.2 AD vs HC 分類結果

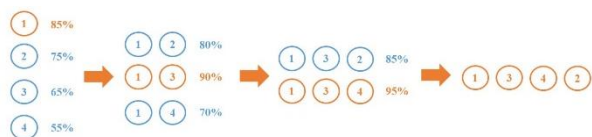


圖 2.5 序列前項選擇示意圖

接著使用序列前向選擇搭配線性鑑別分類器取得最佳特徵。

$$D_{LDA}(x) = (\mu_1 - \mu_2)^T \Sigma^{-1} x - \frac{1}{2} (\mu_1 - \mu_2)^T \Sigma^{-1} (\mu_1 + \mu_2) - \ln \left(\frac{C_{12} \pi_2}{C_{21} \pi_1} \right) \quad (5)$$

其中，

x : 測試資料，

μ_1, μ_2 : 第一類別與第二類別訓練資料之平均

Σ^{-1} 各類別共變異矩陣的反矩陣，

π_1, π_2 : 各類別事前機率，

C_{12} : 第一類別資料誤判第二類別的錯誤權重，

C_{21} : 第二類別資料誤判為第一類別的錯誤權重。

序列前項選擇亦為降維之方法，將各特徵依序放入最佳特徵集，並將分類效果最好之特徵留下，藉此得到最佳特徵集，如圖 2.5 所示。驗證方式為 Leave-One-Out Cross Validation，並且以分類率 Classification Rate (CR) 來表示分類器的性能表現。完整分析流程如圖 2.6 所示。

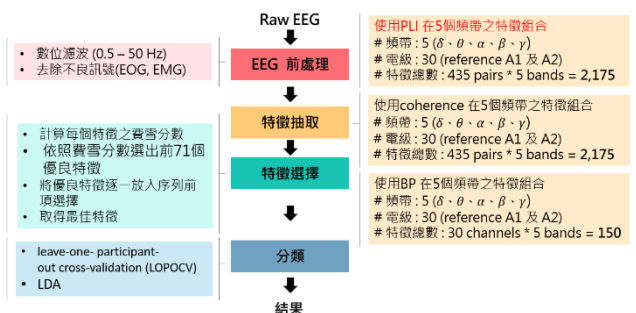


圖 2.6 完整分析流程圖

2.5. 結果與討論

本論文目的在於區分失智症患者(AD)、輕微認知障礙(MCI)與健康受測者(HC)，並期望盡可能的找出最好之特徵，會先兩組別做區分，進而一併探討三類別分類效果。表 2.2 為 AD vs HC 分類結果。

		PLI		MSC		BP	
		CR (%)	# feature	CR (%)	# feature	CR (%)	# feature
Resting 2-Sec		87.5	3	95.83	10	79.17	8
	ME Level 1	95.83	3	95.83	11	70.83	3
	ME Level 2	91.67	5	91.67	16	79.17	3
	ME Level 3	97.92	10	97.92	14	72.92	2
Resting 3-Sec		91.67	6	93.75	7	75	7
	MM Level 1	97.92	13	91.67	14	70.83	5
	MM Level 2	97.92	7	83.33	3	70.83	4
	MM Level 3	93.75	4	89.58	6	75	3

以 AD 與 HC 的分類結果可看出，休息狀態不管是再2秒還是3秒，MSC 相較其餘兩個特徵皆有比較好的結果，分類率高達95.85%；任務部分 MM 在 PLI 只使用7個特，分類結果高達97.92%；則 BP 不論狀態如何呈現效果皆有待加強。

表 2.3 AD vs MCI 分類結果

		PLI		MSC		BP	
		CR (%)	# feature	CR (%)	# feature	CR (%)	# feature
Resting 2-Sec		93.33	6	93.33	9	80	11
	ME Level 1	97.78	17	93.33	7	77.78	4
	ME Level 2	95.56	6	95.56	6	80	4
	ME Level 3	97.78	23	97.78	12	77.78	7
Resting 3-Sec		91.11	8	91.11	8	75.56	3
	MM Level 1	93.33	4	97.78	19	75.56	2
	MM Level 2	93.33	18	86.67	5	77.78	7
	MM Level 3	95.56	6	95.56	8	84.44	4

以 AD 與 MCI 的分類結果如

表 2.3 所示，可看出休息狀態在 MSC 與 PLI 分類效果皆可達到九成；任務部分 ME 在 PLI 分類結果高達97.78%，使用17組特徵；BP 整體分類效果約七成，其中最好分類結果為 MM Level 3 分類率 84.44%。

表 2.4 HC vs MCI 分類結果

		PLI		MSC		BP	
		CR (%)	# feature	CR (%)	# feature	CR (%)	# feature
Resting 2-Sec		90.2	5	88.24	5	82.35	10
	ME Level 1	96.08	12	84.31	3	72.55	7
	ME Level 2	96.08	10	88.24	8	80.39	6
	ME Level 3	96.08	22	90.2	3	72.55	6
Resting 3-Sec		92.16	6	78.43	4	80.39	10
	MM Level 1	90.2	10	92.16	9	74.51	4
	MM Level 2	90.2	24	80.39	10	72.55	4
	MM Level 3	96.08	9	84.31	13	66.67	3

接著，HC 與 MCI 的分離式相對重要，若能有效分辨 HC 與 MCI 差異，便可在發現 MCI 後提前在治療，以減緩病情惡化的速度。HC 與 MCI 分類結果如表 2.4 所示，休息狀態下使用 PLI 有最佳的分類效果，且 BP 在休息狀態也可達八成；任務狀態 PLI 的分類效果皆高達九成，其中在 MM Level 3 達到 96.08%。

表 2.5 AD vs MCI S HC 分類結果

		PLI		MSC		BP	
		CR (%)	# feature	CR (%)	# feature	CR (%)	# feature
ME	Resting 2-Sec	70.83	9	79.17	8	58.33	5
	Level 1	83.33	10	77.78	10	55.56	2
	Level 2	80.56	15	79.17	23	59.72	5
	Level 3	83.33	18	75	7	59.72	5
MM	Resting 3-Sec	79.17	6	75	12	59.72	4
	Level 1	79.17	29	77.78	11	56.94	5
	Level 2	81.94	24	75	8	56.94	3
	Level 3	90.28	30	76.39	8	56.94	5

最後探討 AD vs MCI vs HC 的分類結果，如表 2.5 所示，可看出 BP 在三類別分類效果欠佳，只有五成的分離效果；MSC 特徵在各狀態下分類結果有七成的分類效果；則 PLI 可看出不管在哪個狀態皆有最高的分類率，最高分類率為 MM Level 3 高達 90.28%，PLI 在 MM 有最高的分類結果，但使用特徵相對較多，若能在未來使用更少特徵，或許 PLI 可以做為 AD 的重要評估指標。另外亦可看出，PLI 特徵在三類別記憶任務狀態會有比休息狀態更好的分離效果。

2.6. 結論與未來展望

本研究使用 EEG 訊號作為失智症的辨識方式，有效的分離三類別的差異，特別在計算腦部間的連接性可達到不錯的效果，可在往後座為失智症分析的方向。

若在未來能有效降低使用特徵數量，並提高可分析人數，增加驗證數據，便可更客觀得知此分析方式的成效，期望在未來 EEG 在連結性之分析可對失智症有所貢獻，即早診斷即早治療，減緩病症惡化速度。

3. 參考文獻

[1] 國際失智症協會.(2015).2015 年全球失智症報告.
<https://www.alz.co.uk/research/worldalzheimerrreport2015-traditionalchinese.pdf>

[2] 台灣失智症協會.

<http://www.tada2002.org.tw/About/IsntDementia>

莊凱迪¹、蔡佳芬²，老年人的憂鬱症，台灣老年醫學暨老年學雜誌，第三卷第二期，頁 182-190，2008。

[3] Sou Nobukawa, Teruya Yamanishi, Shinya Kasakawa, Haruhiko Nishimura, Mitsuru Kikuchi and Tetsuya Takahashi "Classification Methods Based on Complexity and Synchronization of Electroencephalography Signals in Alzheimer's Disease" *frontiers in Psychiatry* Vol.11, Apr. 2020

[4] F.R. Farina, D.D. Emek-Savas, L. Rueda-Delgado, R. Boyle, H. Kiiski, G. Yener, R. Whelan, "A comparison of resting state EEG and structural MRI for classifying Alzheimer's disease and mild cognitive impairment" *NeuroImage*, Mar. 2020

[5] Z. S. Nasreddine and N. A. Phillips and V. Bédirian and S. Charbonneau and V. Whitehead and I. Collin and J. L. Cummings and H. Chertkow, "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment," *J Am Geriatr Soc.*, vol. 53, no. 4, pp. 695-699, Apr. 2005.

[6] C. F. Tsai and W. J. Lee and S. J. Wang and B. C. Shia and Z. Nasreddine and J. L. Fuh, "Psychometrics of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and its subscales: validation of the Taiwanese version of the MoCA and an item response theory analysis," *International Psychogeriatrics.*, vol. 24, iss. 4, pp. 651-658, Apr. 2012.

[7] M. F. Folstein and S. E. Folstein and P. R. McHugh, "'Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients

- for the clinician,” *J Psychiatr Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 189-198, 1975.
- [8] L. Fang and H. Zhao and P. Wang and M. Yu and J. Yan and W. Cheng and P. Chen, “Feature selection method based on mutual information and class separability for dimension reduction in multidimensional time series for clinical data,” *Biomed Signal Process Control.*, vol. 21, pp. 82-89, 2015
- [9] Chang Francis Hsu, Hsuan-Hao Chao, Albert C. Yang, Chih-Wei Yeh, Long Hsu and Sien Chi “Discrimination of Severity of Alzheimer’s Disease with Multiscale Entropy Analysis of EEG Dynamics “ *Applied Sciences*, Feb.2020
- [10] Pholpat Durongbhan, Yifan Zhao , Senior Member, IEEE, Liangyu Chen, Panagiotis Zis, Matteo De Marco, Zoe C. Unwin, Annalena Venneri, Xiongxiang He , Sheng Li ,Yitian Zhao , Daniel J. lackburn, and Ptolemaios G. Sarrigiannis “ A Dementia Classification Framework Using Frequency and Time-Frequency Features Based on EEG Signals ” *IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL SYSTEMS AND REHABILITATION ENGINEERING*, VOL. 27, NO. 5, pp. 826-835, 2019