



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113518578 A

(43) 申请公布日 2021. 10. 19

(21) 申请号 201980083722.9

(22) 申请日 2019.12.20

(30) 优先权数据

18306817.0 2018.12.21 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.06.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/086629 2019.12.20

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/127940 EN 2020.06.25

(71) 申请人 大脑和脊髓研究所

地址 法国巴黎

申请人 国立卫生研究所

法国国家科学研究中心

巴黎公共救济院 索邦大学

(72) 发明人 史蒂芬·埃佩尔鲍姆

辛妮德·戈贝尔

费德里科·雷蒙多

雅科布·D·西特

莱昂内尔·纳卡凯

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事

务所(普通合伙) 11413

代理人 侯丽英 谢攀

(51) Int.Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/369 (2021.01)

A61B 5/374 (2021.01)

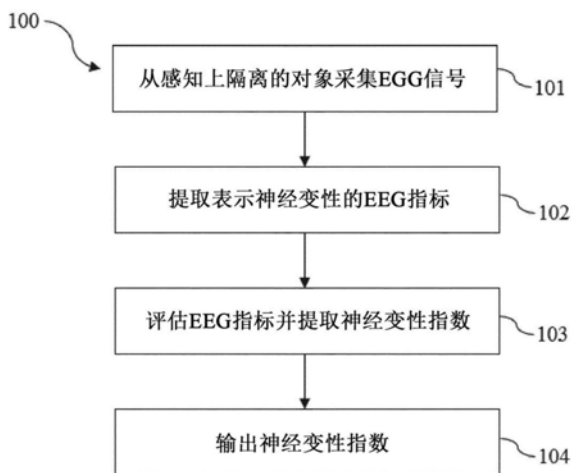
权利要求书2页 说明书23页 附图13页

(54) 发明名称

测量和监测神经变性的系统和方法

(57) 摘要

一种用于测量和监测受试者的神经变性、特别是临床前阿尔茨海默病的系统,该系统包括:采集模块,其被配置成从感知上隔离的受试者采集具有多个EEC通道的脑电图信号(101);计算模块,其被配置成提取代表神经变性的至少一个EEC指标(102);以及评估模块,其被配置成评估至少一个EEC指标并提取神经变性指数(103)。EEC指标选自包括以下的组:至少一个频带中的加权符号互信息、至少一个频带中计算的功率谱密度、中值谱频率、谱熵、算法复杂度。



1. 一种测量和监测受试者的神经变性的系统,所述系统包括:
 - 采集模块,其被配置成从感知上隔离的受试者采集具有多个EEG通道的脑电图信号(101);
 - 计算模块,其被配置成提取表示神经变性的至少一个EEG指标(102);以及
 - 评估模块,其被配置成评估所述至少一个EEG指标并提取神经变性指数(103)。
2. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述计算模块被配置成从选自以下的组提取至少一个EEG指标:至少一个频带中的加权符号互信息、至少一个频带中计算的功率谱密度、中值谱频率、谱熵和/或算法复杂度。
3. 根据权利要求1或2所述的系统,其中,为了提取所述加权符号互信息,所述计算模块被配置成对所述脑电图信号进行符号变换以生成离散符号序列,并且使用所述离散符号序列来计算所述加权符号互信息。
4. 根据权利要求2或3所述的系统,其中,在theta频带中计算所述加权符号互信息。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的系统,其中,所述采集模块包括至少两个EEG通道。
6. 根据权利要求1至5中的任一项所述的系统,其中,所述神经变性指数表示影响患有临床前阿尔茨海默病的受试者的神经变性。
7. 根据权利要求6所述的系统,其中,所述神经变性指数表示影响所述受试者的临床前阿尔茨海默病的阶段。
8. 根据权利要求2至7中任一项所述的系统,其中,在delta频带、theta频带、alpha频带、beta频带和/或gamma频带中计算所述功率谱密度。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的系统,其中,由所述计算模块提取的EEG指标还包括以下中的至少一个:中值谱频率、谱熵或算法复杂度。
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的系统,其中,所述评估模块被配置成从所述至少一个EEG指标与至少一个预定义阈值的比较中提取所述神经变性指数。
11. 根据权利要求1至10中任一项所述的系统,还包括用于对所述脑电图信号进行预处理的预处理模块。
12. 根据权利要求1至11中任一项所述的系统,还包括提供所述神经变性指数作为输出(104)的用户接口模块。
13. 一种用于测量和监测受试者的神经变性的计算机实施的方法(100),所述方法包括以下步骤:
 - 接收从感知上隔离的受试者采集的具有多个EEG通道的脑电图信号(101);
 - 提取表示神经变性的至少一个EEG指标(102);
 - 评估所述至少一个EEG指标并提取神经变性指数(103);以及
 - 输出所述神经变性指数(104)。
14. 根据权利要求13所述的计算机实施的方法,其中,所提取的至少一个EEG指标选自包括以下的组:至少一个频带中的加权符号互信息、至少一个频带中计算的功率谱密度、中值谱频率、谱熵和/或算法复杂度。
15. 一种包括指令的计算机程序,当所述计算机程序由计算机执行时,所述指令使所述计算机执行根据权利要求13或14所述的方法的步骤。

16. 一种包括指令的计算机可读存储介质,所述指令在由计算机执行时使所述计算机执行根据权利要求13或14所述的方法的步骤。

测量和监测神经变性的系统和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及通过评估神经标记物的变化来测量和监测神经变性的领域。具体地，本发明涉及使用脑电图测量来监测临床前阿尔茨海默病受试者中的特定神经标记物的改变。

背景技术

[0002] 阿尔茨海默病 (AD) 是最常见的痴呆症形式，据估计占病例的60-80%。阿尔茨海默病的病理生理过程在症状出现前很多年就开始了。尽可能早地诊断阿尔茨海默病是必要的，因为如果在病程早期、在发生严重脑损害之前进行治疗，患者将更可能受益于疾病改善治疗。因此，开发对阿尔茨海默病的早期“临床前”阶段敏感的神经标记物非常重要，甚至在轻度认知缺损 (MCI) 发生之前也是如此。在临床前阶段，受试者认知上未受损，但显示皮质淀粉样蛋白- β (A β) 沉积的证据，这被认为是阿尔茨海默病的病理级联中的最上游的过程，并且通过淀粉样蛋白PET或脑脊液 (CSF) 中淀粉样蛋白- β_{1-42} 和淀粉样蛋白- β_{1-42} /淀粉样蛋白- β_{1-40} 的比率降低来测量皮质淀粉样蛋白- β (A β) 沉积。A β 沉积可能与通过tau PET或升高的CSF磷酸化tau测量的病理性tau沉积有关，并且与神经变性有关，所述神经变性通过阿尔茨海默病样模式中升高的CSF总tau、 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) PET代谢减退和MRI上的萎缩来显示。然而，这些成像技术不容易获得，并且在购买设备方面也很昂贵。

[0003] 阿尔茨海默病的神经标记物不仅对于识别处于临床前阿尔茨海默病高风险的个体很重要，而且对于更好地理解疾病进展的病理生理过程也很重要。

[0004] 在这种情况下，EEG由于其众多优点而代表了一种有趣的替选方案，因为它是一种以良好的时间分辨率直接测量神经活动的非侵入性、廉价且可再现的技术。

[0005] 已有关于EEG神经标记物在轻度认知缺陷和阿尔茨海默病中的应用的大量文献，例如频谱测量和脑区之间的同步。阿尔茨海默病或MCI患者通常表现出脑活动摆动减慢、EEG复杂度降低以及同步性降低。alpha功率降低与海马萎缩和较低的认知状态相关。越来越多的证据显示阿尔茨海默病的目标是与认知功能相关的皮质神经网络，这通过远程网络中功能连接性的损害来揭示。存在使用EEG或脑磁图 (MEG) 的功能连接性的若干类型的测量方法，包括频谱相干性、同步似然性或信息理论指数。AD中已经描述了alpha相干性的降低、delta总相干性的增加和异常的alpha额顶 (fronto-parietal) 耦合。MCI和AD显示alpha和beta同步可能性的降低。一项针对具有主观记忆主诉的老年人中的EEG研究发现与皮质淀粉样蛋白负荷之间没有关联，而另一项在认知正常的具有阿尔茨海默病风险的个体中使用MEG的研究显示在默认模式网络 (DMN) 中的FC发生了改变。然而，EEG特性作为神经标记物用于评估临床前阿尔茨海默病的有效性尚未确定，因为大多数研究集中于症状出现后疾病晚期阶段的EEG神经标记物。

[0006] 本发明提出了一种使用对阿尔茨海默病临床前阶段敏感的神经标记物来测量和监测受试者的神经变性的系统和方法。

发明内容

[0007] 本发明的第一方面涉及一种测量和监测受试者的神经变性的系统,所述系统包括:

[0008] -采集模块,其被配置成从感知上隔离的受试者采集具有多个EEG通道的脑电图信号;

[0009] -计算模块,其被配置成提取表示神经变性的至少一个EEG指标;以及

[0010] -评估模块,其被配置成评估至少一个EEG指标并提取神经变性指数。

[0011] 根据一个实施例,神经变性指数表示影响患有临床前阿尔茨海默病的受试者的神经变性。

[0012] 根据一个实施例,神经变性指数表示影响受试者的临床前阿尔茨海默病的阶段。

[0013] 本发明提供了一种系统,该系统被配置成使用对阿尔茨海默病早期“临床前”阶段、甚至在轻度认知障碍(MCI)发生之前敏感的至少一个神经标记物来提取可靠的神经变性指数。这方面具有很大的意义,因为在阿尔茨海默病临床前阶段的受试者中的检测将对阿尔茨海默病的治疗产生重大主要影响。实际上,早期干预可以提供治疗成功的最佳机会。

[0014] 根据一个实施例,采集模块包括至少两个EEG通道。

[0015] 根据一个实施例,采集模块包括至少四个EEG通道,例如放置在额区的两个通道和放置在顶区的两个通道。有利地,使用少量电极允许采集较少量的原始数据,该原始数据可以被快速分析以便几乎实时地获得神经变性指数。此外,具有较少电极的采集模块更易于构思或更易于得到。

[0016] 根据一个实施例,计算模块被配置成提取选自包括以下的组中的至少一个EEG指标:至少一个频带中的加权符号互信息、至少一个频带中计算的功率谱密度、中值谱频率、谱熵和/或算法复杂度。

[0017] 根据一个实施例,为了提取加权符号互信息,计算模块被配置成对脑电图信号执行符号变换以生成离散符号序列,并且使用所述离散符号序列计算加权符号互信息。

[0018] 根据一个实施例,在theta频带中计算加权符号互信息。

[0019] 主要的静息状态节律通常在theta频率下观察到,并且该节律在阿尔茨海默病患者中显示出最大变化。因此,theta频带中的加权符号互信息有利地包含允许区分非临床前阿尔茨海默病受试者和阿尔茨海默病受试者的信息。

[0020] 根据一个实施例,在delta频带、theta频带、alpha频带、beta频带和/或gamma频带中计算功率谱密度。

[0021] 根据一个实施例,由计算模块提取的EEG指标还包括以下中值谱频率、谱熵或算法复杂度中的至少一个。

[0022] 根据一个实施例,评估模块被配置用于从至少一种EEG指标与至少一个预定义阈值的比较中提取神经变性指数。

[0023] 根据一个实施例,该系统还包括预处理模块,以用于对脑电信号进行预处理。

[0024] 根据一个实施例,所述系统还包括提供神经变性指数作为输出的用户接口模块。

[0025] 本发明的第二方面涉及一种用于测量和监测受试者的神经变性的计算机实施的方法,该方法包括以下步骤:

[0026] -接收从感知上隔离的受试者采集的具有多个EEG通道的脑电图信号;

- [0027] -提取表示神经变性的至少一个EEG指标;
- [0028] -评估至少一个EEG指标并提取神经变性指数;以及
- [0029] -输出神经变性指数。
- [0030] 根据一个实施例,在计算机实施的方法的提取步骤处提取的至少一个EEG指标选自包括以下的组:至少一个频带中的加权符号互信息、至少一个频带中计算的功率谱密度、中值谱频率、谱熵和/或算法复杂度。
- [0031] 本系统和方法的主要优点之一是实现了高性能和实用的EEG处理流水线,其中,自动人工消除和提取若干经验证的EEG神经标记物(即EEG指标)。该工具避免了耗时的人工移除伪影的需要和可能存在的人为偏差的风险。
- [0032] 本发明的系统和方法展现出使用脑电图的巨大优势,脑电图是一种非侵入性、廉价且广泛可用的技术,因此可以用作用于识别处于神经变性和未来认知衰退的高风险的个体的筛查工具。
- [0033] 本发明的另一方面涉及一种包括指令的计算机程序,当该程序由计算机执行时,使计算机执行根据上述实施例中的任何一个的方法的步骤。
- [0034] 本发明的又一方面涉及一种包括指令的计算机可读存储介质,该指令在由计算机执行时使计算机执行根据上述实施例中的任何一个的方法的步骤。
- [0035] 定义
- [0036] 在本发明中,下列术语具有以下含义:
- [0037] -“阿尔茨海默病”被定义为淀粉样病(A1)和互变异构体(tauopathy)(T1)的神经标记物均为阳性,与该疾病的病理定义一致。
- [0038] -“临床阿尔茨海默病”是指阿尔茨海默病的临床阶段,其定义为阿尔茨海默病(典型或非典型)的临床表型的发生,包括前驱期和痴呆阶段。
- [0039] -“临床前阿尔茨海默病”指临床表型出现前的临床前阶段。
- [0040] -“时期”是指独立分析的脑电图信号的确定周期。时期不重叠。
- [0041] -“脑电图”是指受试者的大脑的电活动的记录。
- [0042] -“电极”是指用于与电路的非金属部分、优选地与受试者身体建立电接触的导体。例如,EEG电极是通常由不锈钢、锡、金、覆盖有氯化银涂层的银制成的小金属盘;放置在头皮的特定位置处。
- [0043] -“受试者”是指哺乳动物,优选人。
- [0044] -“简易精神状态检查评分”或“MMSE”是指广泛用于临床和研究环境中以测量认知障碍的30分问卷。
- [0045] -“RL/RI-16测试”是指法语改编的“自由和提示选择性提醒测试”,其被配置成评估言语情景记忆困难的存在和性质,以便在具有轻度认知缺陷的个体中检测到痴呆的恶化或进展。
- [0046] -“额评估组(Frontal Assessment Battery)或FAB”是指Dubois和Pillon在2000年开发的神经生理学试验,用于确定和评估额叶疾病。

附图说明

- [0047] 图1示出了表示由根据本发明的第一实施例的方法实现的步骤的框图。

[0048] 图2示出了一名受试者的256个电极的最有辨别力的EEG指标的地形图。对于临床前阿尔茨海默病组和对照组(列),绘制了每个度量[delta中的标准化功率谱密度(PSD δ_n)、beta中的标准化功率谱密度(PSD β_n)、gamma中的标准化功率谱密度(PSD γ_n)、中值谱频率(MSF)、谱熵(SE)、算法复杂度(K)和theta带中的加权符号互信息($wSMI\theta$)]的地形2D投影(顶部=前端)。第三列指示使用线性混合模型时两组是否彼此显著不同(黑色= $P<0.01$,灰度= $P<0.05$,白色=不显著;所有P值根据性别、淀粉样蛋白SUVR和ApoE4状态来调整)。第四列指示根据Benjamini-Hochberg程序对10次测量的多重比较校正p值。如果在电极和主效应之间没有显著相互作用,则显示主效应的P值。在显著的主效应和显著相互作用的情况下,示出了电极水平的事后测试的p值。

[0049] 图3示出了对照组和临床前阿尔茨海默病组的所有电极的EEG指标的平均测量值。描绘了估计的边缘平均值和标准偏差;根据年龄、性别、教育程度、淀粉样蛋白SUVR和ApoE4状态显著调整的P值用 $*P<0.05$ 、 $*P<0.01$ 、n.s.:不显著来表示;加框的度量具有BH FDR校正的p值 <0.05 。

[0050] 图4A和图4B示出了随 ^{18}F -Florbetapir PET SUVR值变化的所有电极的EEG指标的平均测量值的局部回归(MSF=中值谱频率;PSD=功率谱密度;SE=谱熵; $wSMI$ =加权符号互信息)。

[0051] 图5示出了随 ^{18}F -Florbetapir PET SUVR变化的平均EEG指标的线性和最小二乘回归,以确定淀粉样蛋白PET SUVR拐点。结果仅示出了p值 <0.05 的EEG指标。P值根据组、性别和ApoE4状态来调整,并通过Benjamini-Hochberg方法针对多个比较测试进行校正。(MSF=中值谱频率;PSD=功率谱密度;SE=谱熵)。

[0052] 图6示出了临床前阿尔茨海默病与对照组之间簇间功能连接性矩阵的比较。第三矩阵使用线性混合模型(黑色= $P<0.01$,灰度= $P<0.05$,白色=不显著;所有P值根据性别、淀粉样蛋白SUVR和ApoE4状态调整)指示两组是否彼此显著不同。 $wSMI$ =加权符号互信息。

[0053] 图7示出了随着淀粉样蛋白SUVR(SE=谱熵)变化的所有头皮电极的平均EEG指标的局部回归。

[0054] 图8示出了随着仅针对神经变性阳性受试者的淀粉样蛋白SUVR(SE=谱熵)变化的所有头皮电极的平均EEG指标的局部回归。

[0055] 图9示出了随着平均FDG SUVR(FDG=氟脱氧葡萄糖;SE=谱熵)变化的所有头皮电极的平均EEG指标的局部回归。

[0056] 图10A和图10B示出了EEG指标的224个电极的地形图。针对A+N+组、A-N+组、A+N-组和对照组A-N-(列)绘制每个度量[在delta(δ)、theta(θ)、alpha(α)、beta(β)、gamma(λ)、中值谱频率(MSF)、谱熵(SE)、算法复杂度(K)和theta带和alpha带中的加权符号互信息($wSMI\theta$ 和 $wSMI\alpha$)中的标准化功率谱密度]的地形2D投影(顶部=前部)。通过非参数簇置换测试对224个电极上进行统计。最后三列指示成对比较的非参数的基于簇的置换测试结果:针对每个EEG指标的A+N+与A-N-;A-N+与A-N-;以及A+N-与A-N-。最后三列中的地形图根据簇置换测试P值(颜色: $P\leq 0.05$,灰度: $P\leq 0.05$)进行颜色编码。描绘了其EEG指标值显著不同于对照组(A-N-)的电极簇。

[0057] 图11示出了三个分类器(决策树、逻辑回归和随机森林)的性能评估,这些分类器将不同的孤立变量进行组合以对N+和N-受试者进行分类。AUC值的分布用中值和IC95%表

示。DEMO_sansAPOE=人口统计学(年龄、性别、教育水平);DEMO_avecAPOE=人口统计学(年龄、性别、教育水平)加ApoE4状态,PSY=神经生理学评分(MMSE,RL/RI-16,FAB);EEG=在224个电极上平均的10个EEG指标;HV=海马体体积。

[0058] 图12示出了随着EEG电极(224、128、64、32、16、8、4、2)的数量减少而变化的状态N+对N-的检测的演变。用中值和95%CI指示利用逻辑回归获得的良好分类率、灵敏度和特异性,以最大化约登指数(灵敏度+特异性-1)。

具体实施方式

[0059] 当结合附图阅读时,将更好地理解以下详细描述。为了说明的目的,在优选实施例中示出了该方法。然而,应当理解,本申请不限于所示的精确布置、结构、特征、实施例和方面。

[0060] 本发明涉及一种系统和方法,该系统和方法被配置成通过提取与临床前AD高风险相关的神经变性的静息状态EEG神经标记物来测量和监测受试者的神经变性。

[0061] 本发明的一个方面涉及包括被配置成测量和监测受试者的神经变性的多个步骤的方法。

[0062] 根据一个实施例,所述方法是计算机实施的方法。

[0063] 根据图1所示的实施例,方法100的第一步骤101在于接收受试者的至少两个脑电图信号。所述脑电图信号是利用具有至少两个电极的脑电图系统采集的,所述至少两个电极定位在受试者的头皮的预定区域上以便获得多通道脑电图信号。根据一个实施例,脑电图信号由至少2、4、8、10、15、16、17、18、19、20、21、32、64、128或256个电极采集。在以下关于本发明系统的实施例中提供了关于从中获取EEG信号的脑电图系统的类型的细节。

[0064] 作为变型,第一步骤可以在于将指令传输至脑电图系统,以便控制从受试者采集多EEG信号并实时接收所述信号。脑电图信号可替代地从医学数据库接收,其中EEG信号可能已预先存储在该医学数据库中。

[0065] 根据一个实施例,接收到的脑电图信号是在处于知觉隔离状态的受试者上采集的,这意味着有意地减少或去除对受试者的一个或更多个感觉的刺激。

[0066] 根据一个优选实施例,对位于安静房间中并且指示在整个采集期间保持眼睛闭合的受试者执行EEG信号采集。这有利于提取神经变性的静息状态EEG神经标记物的。

[0067] 根据一个实施例,该方法包括用于对脑电图信号进行预处理以便去除或拒绝噪声的预处理步骤。根据一个实施例,脑电图信号还进一步被预处理以便去除或拒绝伪影。

[0068] 根据一个实施例,来自各个电极的脑电图信号用选自包括以下的组中的至少一个滤波器进行数字滤波:低频带阻滤波器、高频带阻滤波器、带通滤波器、带阻滤波器。在一个示例中,可以使用一阶巴特沃斯带通滤波器和三阶巴特沃斯陷波滤波器来对脑电图信号进行滤波;本领域技术人员将能够选择合适的频率范围来阻止。

[0069] 根据一个实施例,预处理步骤还被配置成将预记录的脑电图信号划分为固定长度的非重叠的连续段,也称为时期。根据一个实施例,所述固定长度的段约为2,例如0.5、1、2或3。

[0070] 在滤波过程期间可以提取以下频带中的一个或多个:delta带(通常从约1Hz到约4Hz)、theta带(通常从约3Hz到约8Hz)、alpha带(通常从约7Hz到约13Hz)、低beta带(通常

从约12Hz到约18Hz)、beta带(通常从约17Hz到约23Hz)和高beta带(通常从大约22到大约30Hz)。也可以考虑更高的带,例如但不限于gamma带(通常从大约30到大约80Hz)。

[0071] 根据一个实施例,使用以下技术中的一种或组合来从脑电图信号校正伪影:自适应滤波、维纳滤波和贝叶斯滤波、希尔伯特-黄变换滤波回归、盲源分离(BSS)、小波变换方法、经验模式分解、非线性模式分解等。

[0072] 生理噪声的主要来源之一来自眼睛运动,更准确地说来自眨眼,眨眼在脑电图信号中产生大振幅信号。这些眼部伪影呈现出宽的频谱分布,从而干扰所有经典的脑电图频带,包括alpha频带,其是本发明公开的方法中的感兴趣频带。

[0073] 在一个实施例中,使用盲源分离(BSS)或眼电图迹线上的回归来校正眼部伪像。

[0074] 根据一个实施例,本发明的方法100包括计算步骤102,其被配置成提取表示受试者中神经变性的至少一个EEG指标。

[0075] 根据一个实施例,在计算步骤提取的神经变性指数表示神经变性。

[0076] 根据一个实施例,在计算步骤提取的神经变性指数表示对应于疑似非阿尔茨海默病病理生理学的神经变性。

[0077] 根据一个实施例,在计算步骤提取的神经变性指数表示影响患有临床前阿尔茨海默病的受试者的神经变性。

[0078] 所述至少一个EEG指标可以选自包括以下的组:至少一个频带中的加权符号互信息、至少一个频带中计算的功率谱密度、中值谱频率、谱熵和/或算法复杂度。

[0079] 加权符号互信息(wSMI)是用于量化全局信息共享的信息理论度量,其评估两个EEG信号呈现非随机联合波动的程度,表明它们共享信息。

[0080] 根据一个实施例,在提取加权符号互信息之前是执行符号变换或将脑电图信号等效数学映射为离散符号序列的步骤。

[0081] 符号变换取决于符号的长度和它们的时间间隔。可以通过首先提取从给定电极记录的EEG信号的子矢量来执行符号变换,每个子矢量包括由固定的时间间隔分开的n个时期。因此,时间间隔确定符号变换敏感的宽频率范围。然后,仅根据其幅度的顺序,将每个子矢量分配给唯一的符号。对于给定的符号长度(n),有n!个可能的排序,因此可能的符号数量相等。在EEG信号中,符号可能不是等概率的,并且它们的分布可能不是随时间或在不同传感器位置上随机的。加权符号互信息评估与纯随机性的这些偏差。在优选实施例中,符号变换使用等于3的符号长度k和范围从2ms到40ms的时间间隔。

[0082] 使用所述离散符号序列计算表示跨不同脑区域的信息共享的加权符号互信息。

[0083] 这种信息理论度量具有三个主要优点。首先,加权符号互信息检测信号中增加或减少的定性或“符号”模式,这允许快速且稳健地估计信号的熵。其次,wSMI对相互作用的类型几乎没有假设,并且提供了检测非线性耦合的有效方式。第三,wSMI加权丢弃了由共源产生的EEG信号之间的伪相关性,并且支持非平凡符号对,如仿真所证实的。

[0084] 根据一个实施例,wSMI在theta带(4-8Hz)中计算,因为主要的静息状态节律通常在theta频率观察到并且该节律在阿尔茨海默病患者中显示出最大变化。

[0085] 根据一个实施例,该方法包括使用wSMI来估计脑区域之间的功能连接性(FC)的另一步骤。事实上,wSMI已被证明在评估FC方面是有效的,因为与几种传统的同步度量不同,它最小化了共源伪影并提供了检测非线性耦合的有效方法。对于wSMI,可以通过计算从每

个电极到所有其它电极的中值来总结连接性度量。

[0086] 该方法可以包括被配置成通过计算属于不同预定义簇的电极之间的wSMI值的平均值来计算功能连接性矩阵的另一步骤。所述预定义的电极簇广义地限定皮层区域：右额 (FR) 和左额 (FL)、右中 (CR) 和左中 (CL)、右颞 (TR) 和左颞 (TL)、右顶 (PR) 和左顶 (PL) 和右枕 (OR) 和左枕 (OL)。

[0087] 根据一个实施例，该方法包括计算顶部、颞部和枕部脑区域之间的半球内和半球间功能连接性的另一步骤。发明人发现，与非临床前阿尔茨海默病受试者相比，临床前阿尔茨海默病受试者中与顶部、颞部和枕部脑区域相关的电极簇之间的簇间功能连接性显著更高。

[0088] 根据一个实施例，在delta频带 (1-4Hz)、theta频带 (4-8Hz)、alpha频带 (8-12Hz)、beta频带 (12-30Hz) 和/或gamma频带 (30-45Hz) 中提取功率谱密度。功率谱密度可以被标准化。

[0089] 还可以提取中值谱频率作为EEG指标。中值谱频率 (MSF) 有利地概括了频谱中功率的相对分布，因此在临床前阿尔茨海默病受试者的情况下是特别有效的，这些受试者表现出低 (delta) 和高 (beta和gamma) 频率的相反变化。

[0090] 根据一个实施例，该方法还包括被配置成提取谱熵 (SE) 的步骤。时间序列的熵是信号可预测性的度量，因此是对其包含的信息的直接估计。谱熵基本上量化了谱分布的组织量。可以使用香农熵来计算谱熵。

[0091] 该方法还可以包括被配置成提取算法复杂度的步骤，该步骤基于EEG信号的可压缩性来估计EEG信号的复杂度。EEG信号的复杂度的量化可以基于Kolmogorov-Chaitin复杂度的应用。这种测量通过测量其冗余度来量化由单个EEG电极获得的信号的算法复杂度。

[0092] 可以计算跨所有电极提取的EEG指标中的每一个的跨所有时期的平均值。

[0093] 这些EEG指标有利地允许将非临床前阿尔茨海默病受试者与临床前阿尔茨海默病受试者区分开来，事实上，发明人发现神经变性与delta频带中功率谱密度的显著广泛降低、beta和gamma频带中显著更高的额中功率谱密度、MSF、谱熵和算法复杂度有关。

[0094] 根据一个实施例，该方法包括评估步骤103，其在于评估提取的EEG指标并计算神经变性指数。

[0095] 根据一个实施例，通过将至少一个EEG指标与至少一个预定义阈值进行比较来计算神经变性指数。

[0096] 每个EEG指标可以与特定的预定义阈值进行比较。所述预定义阈值可以被定义为与发明人在非临床前阿尔茨海默病受试者与临床前阿尔茨海默病受试者之间的EEG指标值的变化中观察到的趋势一致。

[0097] 神经变性指数可以简单地是EEG指标与其预定义阈值之间的偏差值，或者其可以表示受试者具有临床前AD的概率。

[0098] 在一个示例中，将theta带中的功能连接性与其针对不同脑区域的预定义阈值进行比较。所述比较可以简单地通过计算不同脑区域中的功能连接性值与预定义阈值之间的差异并且对这些差异求平均来完成。在该实施例中，临床前阿尔茨海默病受试者将获得阳性神经变性指数，因为本发明人已经观察到临床前阿尔茨海默病受试者在theta频带中的功能连接性普遍增加。

[0099] 可以在数学函数(例如加权函数)中组合EEG指标值,以便在已经提取多个EEG矩阵时获得唯一的神经变性指数。

[0100] 本发明的优点在于所提出的EEG指标适用于表示AD引起的神经变性,即使在其临床前阶段,也不需要复杂且耗时的分析过程,需要与临床病例的大数据库进行比较,以获得神经变性指数,从而帮助医生仅基于容易获得的EEG信号就可以对临床前阿尔茨海默病进行可靠和早期的诊断。

[0101] 根据一个实施例,神经变性指数表示影响受试者的临床前阿尔茨海默病的阶段。实际上,发明人已经有利地观察到早期临床前阶段的特征在于脑振荡和功能连接性增加,而后期临床前阶段的特征在于脑振荡减慢和功能连接性降低,EEG图案接近MCI和AD中观察到的模式。因此,根据功能连接性和其它EEG指标所包含的数值范围,可以提供指导医生区分早期和晚期临床前阿尔茨海默病阶段的神经变性指数。

[0102] 根据一个实施例,方法100还包括输出神经变性指数的步骤104。

[0103] 本发明还涉及用于测量和监测受试者的神经变性的计算机程序产品,该计算机程序产品包括指令,当该程序由计算机执行时,使计算机执行根据上文所述的实施例中的任一个的用于测量和监测受试者的神经变性的计算机实施方法的步骤。

[0104] 本发明还涉及包括指令的计算机可读存储介质,当程序由计算机执行时,使计算机实施根据上文所述的实施例中的任一个的用于测量和监测受试者的神经变性的计算机实施方法的步骤。

[0105] 实现本实施例的方法的计算机程序通常能够在分布式计算机可读存储介质上分发给用户,所述计算机可读存储介质例如但不限于SD卡、外部存储设备、微芯片、闪存设备和便携式硬盘驱动器。可以从分发介质将计算机程序复制到硬盘或类似的中间存储介质。能够通过将计算机指令从它们的分布介质或它们的中间存储介质加载到计算机的执行存储器中来运行该计算机程序,配置计算机以根据本发明的方法进行的操作。所有这些操作对于计算机系统领域的技术人员来说是公知的。

[0106] 用于控制处理器或计算机以实现硬件组件并执行上述方法的指令或软件以及任何相关联的数据、数据文件和数据结构被记录、存储或固定在一个或多个非暂态计算机可读存储介质中或上。非暂态计算机可读存储介质的示例包括只读存储器(ROM)、随机存取存储器(RAM)、闪存、CD-ROM、CD-R、CD+R、CD-RW、CD+RW、DVD-ROM、DVD-R、DVD+R、DVD-RW、DVD+RW、DVD-RAM、BD-ROM、BD-R LTH、BD-RE、磁带、软盘、磁光数据存储设备、光学数据存储设备、硬盘、固态硬盘、以及本领域普通技术人员已知的能够以非暂态方式存储指令或软件 and 任何相关联的数据、数据文件、以及数据结构并向处理器或计算机提供指令或软件 and 任何相关联的数据、数据文件、以及数据结构以使得处理器或计算机可以执行指令的任何设备。在一个示例中,指令或软件以及任何相关联的数据、数据文件和数据结构分布在网络耦合的计算机系统上,以便指令和软件以及任何相关联的数据、数据文件和数据结构由处理器或计算机以分布式方式存储、访问和执行。

[0107] 本发明的另一方面涉及包括多个模块的系统,所述多个模块被配置成测量和监测受试者的神经变性。

[0108] 根据一个实施例,该系统及其模块包括专用电路或通用计算机,其被配置用于接收数据并执行上文实施例中所述的用于测量和监测神经变性的方法的步骤。根据一个实施

例,该系统包括处理器和本发明的计算机程序。

[0109] 根据一个实施例,该系统包括采集模块,其被配置成利用包括至少两个电极(即采集通道)的脑电图系统来控制对受试者脑电图信号的采集。用于采集脑电图的命令的传输和记录的脑电图信号的接收可以通过有线或无线来完成。该系统可以包括脑电图系统。

[0110] 作为变型,采集模块可以专门被配置成接收脑电图信号。所述脑电图信号可以在采集期间由系统实时接收,或者被采集并存储在医疗数据库中并二次传输至系统。

[0111] 根据一个实施例,使用来自至少两个电极的脑电图采集脑电图信号,所述至少两个电极定位在受试者的头皮的预定区域上,以便获得多通道脑电图信号。根据一个实施例,脑电图信号由至少2、4、8、10、15、16、17、18、19、20、21、32、64、128或256个电极采集。根据一个实施例,根据10-10或10-20系统、密集阵列定位或本领域技术人员已知的任何其它电极定位将电极放置在头皮上。电极组接可以是单极或双极的。在一个实施例中,电极可以根据10-20系统放置,位置为Fp1、Fp2、F7、F3、Fz、F4、F8、T3、C3、Cz、C4、T4、T5、P3、Pz、P4、T6、O1、O2、A1和A2。在所述实施例中,各种类型的合适的耳机或电极系统可用于获取这样的神经信号。示例包括但不限于:可从Emotiv商购的Epoc耳机,可从ANT Neuro商购的Waveguard耳机,可从SenseLabs商购的Versus耳机,可从Wearable sensing商购的DSI 6耳机,可从BrainProducts商购的Xpress系统,可从TMSi商购的Mobita系统,可从TMSi商购的Porti32系统,可从BrainProducts商购的Actichamp系统,以及可从EGI商购的Geodesic系统。

[0112] 所接收的脑电图信号可以利用标准记录模块以至少24Hz、优选32Hz、64Hz、128Hz、250Hz或本领域技术人员已知的任何其它采样频率来获得。

[0113] 根据一个实施例,采集装置包括放大器单元,用于放大脑电图信号和/或将脑电图信号从模拟格式转换为数字格式。

[0114] 根据一个实施例,该系统包括预处理模块,用于根据上述实施例对脑电图信号进行预处理以便去除或拒绝噪声。根据一个实施例,脑电图信号被进一步预处理以便去除或拒绝伪影。

[0115] 根据一个实施例,本发明的系统包括计算模块,其被配置成提取根据上述实施例的表示神经变性的至少一个EEG指标。

[0116] 根据一个实施例,该系统还包括评估模块,其被配置成评估至少一个EEG指标并提取根据上述实施例的神经变性指数。

[0117] 根据一个实施例,该系统还包括提供神经变性指数作为输出的用户接口模块。

[0118] 本发明的系统和方法使用EEG,一种非侵入性、便宜且可广泛使用的技术,可以用作用于识别处于神经变性和未来认知衰退的高风险的个体的筛选工具。EEG也可以帮助确定个体是处于早期临床前阿尔茨海默病阶段(具有中等的淀粉样蛋白负荷)还是处于晚期临床前阿尔茨海默病阶段(具有非常高的淀粉样蛋白负荷)。

[0119] 尽管已经描述和示出了各种实施例,但是详细描述不应被解释为限制于此。在不偏离由权利要求限定的本公开内容的真实精神和范围的情况下,本领域技术人员能够对实施例进行各种修改。

[0120] 示例

[0121] 通过以下示例进一步说明本发明。

[0122] 示例1:

[0123] 材料和方法

[0124] 观察学习设计和参与者

[0125] 基于AD-标记区域中的低¹⁸F-FDG PET代谢,结合由¹⁸F-florbetapir PET测量的阈下至非常高的淀粉样蛋白负荷,选择患有严重神经变性的20个个体,以针对处于未来认知减退的最高风险中的受试者。基于队列中的高¹⁸F-FDG PET代谢,结合低淀粉样蛋白标准化摄取值比(SUVR),选择20名神经变性阴性受试者的对照组,以针对以非常低的风险在未来转化成阿尔茨海默病和认知减退的受试者,尽管他们有主观记忆主诉。使用¹⁸F-florbetapir PET SUVR作为连续变量来评估beta-淀粉样蛋白负荷,因为淀粉样蛋白负荷与EEG指标之间可能存在潜在的连续非线性关系。假设临床前阿尔茨海默病受试者与对照组相比将呈现特定EEG图案和功能连接性差异。此外,假设这些EEG图案将根据淀粉样蛋白负荷的严重程度而进行不同的调节。

[0126] PET采集和处理

[0127] 在注射370MBq (10mCi) ¹⁸F-florbetapir后50分钟或注射2MBq/kg¹⁸F-FDG后30分钟采集PET扫描。用预定义的流水线分析重建的图像。¹⁸F-florbetapir-PET SUVR阈值设定为0.7918以将受试者二分为淀粉样蛋白阳性组和阴性组。在本研究中,决定将淀粉样蛋白负荷评估为连续度量,而不是使用分类方法,以便评估淀粉样蛋白负荷的不同严重程度对EEG指标的影响。

[0128] 在¹⁸F-FDG PET扫描中应用相同的图像评估流水线来测量大脑葡萄糖代谢。计算特别受AD影响的四个双侧感兴趣区域——后扣带皮层、下顶叶、楔前叶和颞下回——中的皮质代谢指数,并且脑桥用作参照区域。如果4个AD-标记物区域的平均¹⁸F-FDG PET SUVR低于2.27,则认为受试者是神经变性阳性。

[0129] EEG采集和处理

[0130] 利用高密度256通道EGI系统(美国Electrical Geodesics公司)以250Hz的采样速率和顶点参考采集EEG数据。在记录期间,要求患者在安静的房间中保持清醒和放松,闭上眼睛。选择60秒的闭眼静息状态记录进行分析。对于EEG数据处理,使用自动处理EEG记录的流水线,自动去除伪影并提取EEG度量。

[0131] 自动化EEG数据处理工作流程如下:EEG记录经过带通滤波(使用0.5Hz的巴特沃斯6阶高通滤波器和45Hz的巴特沃斯8阶低通滤波器)。在50Hz和100Hz下应用陷波滤波器。将数据分成1秒时期,其中,它们之间的随机间隔为10至100毫秒。在超过50%的时期中超过100 μ V峰-峰幅度的通道被拒绝。在所有通道中均值方差中超过4的z分数的通道被拒绝。重复该步骤两次。在多于10%的通道中超过100 μ V峰-峰幅度的时期被拒绝。在所有通道中均值方差(用25Hz的高通过滤)中超过4的z分数的通道被拒绝。重复该步骤两次。剩余的时期被数字转换为平均参考。拒绝的通道被插入。

[0132] EEG指标的计算和分析

[0133] 分析了40个高密度256通道EEG记录集。对于每个记录,我们提取根据理论驱动的分类组织的度量集,如(Sitt等,2014)所述。总共计算了10个EEG指标:delta(1-4Hz)中的功率谱密度、theta(4-8Hz)中的功率谱密度、alpha(8-12Hz)中的功率谱密度、beta(12-30Hz)中的功率谱密度、gamma(30-45Hz)中的功率谱密度、中值谱频率、谱熵、算法复杂度、theta带中的wSMI和alpha带中的wSMI。在所有的时期(60秒记录)上对10个EEG指标进行平均,并

且对功率谱密度进行标准化。

[0134] EEG指标分析

[0135] 为了研究组、年龄、性别、教育水平、载脂蛋白E4 (ApoE4) 状态和¹⁸F-florbetapir SUVR对EEG指标的影响,进行了两种类型的分析。第一个涉及计算每个电极的每个指标的值,使得每个参与者与每个指标的256个值相关联。对于wSMI,通过计算从每个电极到所有其它电极的中值来总结连接性度量。第二种分析是针对所有电极上的每个指标的平均值。

[0136] 首先,对于每个分析,执行简单的模型以逐一测试主效应。如果对于至少一个EEG指标,所述效应在0.10水平是显著的,则将其包括在多个模型中。然后执行多个模型以一起评估主效应。利用Benjamini-Hochberg错误发现率(BH-FDR)程序对10个测量的多次测试校正P值。通过检验残差的正态分布、库克(Cook's)距离和不存在异方差性验证模型。为了分析所有电极上的每个指标的平均值,进行了线性回归。为了分析每个电极处的每个指标的值,执行线性混合模型,其中感兴趣的效应是固定效应,并且电极数量和受试者是随机效应。逐一测试电极数量和主效应之间的相互作用。进行II型试验。当相互作用显著时,在电极水平上执行事后测试,以识别用于区分给定EEG指标的组的最相关电极。由于该研究的样本量小和探索性,我们没有校正256个电极上的多重性的事后测试。我们使用FieldTrip MATLAB软件工具箱生成头皮地形图。

[0137] 组之间FC指标的比较

[0138] 为了易于解释大量的通道,使用10个电极簇,它们广泛地限定了皮质区域。通过计算一个区域的电极与另一个区域的所有电极共享并产生功能连接性矩阵的所有wSMI的平均值,计算每个区域之间的平均wSMI。我们使用线性混合模型来比较两组之间的簇间wSMI平均值。测试了组和簇间平均wSMI之间的相互作用。当相互作用显著时,执行事后测试以识别在组之间权重上显著不同的最相关的簇间连接。

[0139] 所有p值根据年龄、教育水平、性别、ApoE4状态和¹⁸F-florbetapir SUVR调整。如果P值小于0.05,则报告为显著。

[0140] 结果

[0141] 群体基线特征分析

[0142] 所有参与者的平均年龄为76.6岁(SD 4.3),教育水平高,如表1所示。两组之间在年龄和教育水平上没有显著差异。对照组中的女性明显更多,临床前阿尔茨海默病组的男性更多。临床前阿尔茨海默病组中ApoE4携带者的比例(35%)高于对照组中ApoE4携带者的比例(5%)。除了“自由和有提示的选择性提醒测试”延迟的自由回忆,其中临床前阿尔茨海默病组的得分显著更低(P=0.001)外,两组的认知得分没有差异。

[0143]

	所有参与者 (n=40)	对照组 (n=20)	临床前 AD 组 (n=20)	P值*
人口统计				
年龄 (岁)	76.6 ± 4.3	76.1 ± 4.1	77.2 ± 4.5	0.407
男性	19 (47.50%)	4 (20.00%)	15 (75.00%)	<0.001*
女性	21 (52.50%)	16 (80.00%)	5 (25.00%)	..
高教育水平§	26 (65.00%)	12 (60.00%)	14 (70.00%)	0.507
APOE ε4 等位基因	8 (20.00%)	1 (5.00%)	7 (35.00%)	0.018*
认知测试				
简易精神状态检查	28.650 ± 0.949	28.750 ± 1.070	28.550 ± 0.826	0.512
自由和有提示的选择性提醒测试				
立即自由回忆	28.475 ± 5.657	29.450 ± 6.236	27.500 ± 4.979	0.281
立即全部回忆	45.825 ± 2.011	46.000 ± 2.152	45.650 ± 1.899	0.589
延迟的自由回忆	10.800 ± 2.441	12.000 ± 2.224	9.600 ± 2.062	0.001*
延迟的全部回忆	15.425 ± 0.874	15.550 ± 0.686	15.300 ± 1.031	0.372
额评估组	16.359 ± 1.724	16.650 ± 1.663	16.053 ± 1.779	0.285
¹⁸ F-氟脱氧葡萄糖PET成像				
平均 FDG 标准化摄取值比率†	2.496 ± 0.451	2.924 ± 0.136	2.068 ± 0.121	<0.001*
¹⁸ F-florbetapir PET成像				
标准化摄取值比率	0.841 ± 0.242	0.682 ± 0.053	1.000 ± 0.254	<0.001*
测定体积的 MRI (cm ³)				
总海马体积‡	2.687 ± 0.228	2.826 ± 0.177	2.549 ± 0.188	<0.001*

[0144] 表1

[0145] 临床前阿尔茨海默病组的平均¹⁸F-FDG PET SUVR为2.068 (SD 0.121), 对照组为2.924 (SD 0.136)。临床前阿尔茨海默病组中¹⁸F-florbetapir PET的平均皮质SUVR显著高于对照组, 分别为1.000 (SD 0.254) 和0.682 (SD 0.053)。与对照相比, 在临床前阿尔茨海默病受试者中在结构MRI上测量的总海马体积显著更低 (P<0.001)。

[0146] 256个电极分析: EEG度量和组之间的地形差异

[0147] 几种功率谱度量是区分临床前阿尔茨海默病受试者与对照组的有效指数 (图2和表2)。由于年龄和教育水平对简单模型中的EEG指标没有显著影响, 因此对ApoE4状态、性别和淀粉样蛋白SUVR调整了p值。与对照相比, 临床前阿尔茨海默病受试者表现出显著的广泛delta功率降低 (P=0.008, FDR校正的P=0.030)。与对照相比, 临床前阿尔茨海默病组的额中心区域的beta和gamma功率显著更高 (分别为P=0.028, FDR校正的P=0.040和P=0.016, FDR校正的P=0.032)。theta和alpha功率不能区分各组。

[0148] 由于低(delta)和高(beta和gamma)频率的这些相反变化, 总结了频谱中功率的相对分布的中值谱频率(MSF)特别有效。与对照相比, 临床前阿尔茨海默病受试者的额中心区域中的MSF显著更高 (P=0.003, FDR校正的P=0.03)。与对照相比, 临床前阿尔茨海默病受试者在额中心区域中呈现更高的谱熵, 这意味着谱结构的可预测性较差 (P=0.014, FDR校正的P=0.032)。与对照组相比, 临床前阿尔茨海默病组的额中心区域中的算法复杂度显著更高 (P=0.009, FDR校正的P=0.03)。

[0149] 基于信息理论的功能连接性的度量对于区分这两组是特别有效的。在临床前阿尔

茨海默病和对照受试者中,地形分析显示近顶叶区域是与大脑的其余部分的最大连接区域。与对照组相比,临床前阿尔茨海默病受试者表现出在theta带的wSMI的显著广泛增加($P=0.028$,FDR校正的 $P=0.040$)。两组间alpha带的wSMI没有显著差异。

[0150] 所有电极的每个EEG指标的平均值

[0151] 为了降低维度,我们通过考虑所有头皮电极上每个EEG指标的平均值来总结空间信息(图3和表3)。目的是评估对照和临床前阿尔茨海默病受试者之间的每个EEG指标的平均值的辨别能力。在良好的辨别力的情况下,这将意味着仅需要使用所有电极的EEG指标的平均值来进一步对临床前阿尔茨海默病或对照组中的受试者进行分类,而不需要分析每个指标的256个值,这将避免在许多电极上进行多次比较的问题。这对于在临床实践中实施该标记物可能是特别重要的。我们报告Cohen的 f^2 值以指示每个指标的效应大小((Cohen J.Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.Elsevier;1988.))。根据ApoE4状态、性别和淀粉样蛋白SUVr调节P值。

[0152]

EEG指标	组			相互作用电极组		
	Chisq	经调整的p值	经校正的p值	Chisq	经调整的p值	经校正的p值
PSD delta _n	7.02	0.008**	0.030*	0.74	0.999	1.000
PSD theta _n	0.3	0.587	0.587	2.68	<0.001***	<0.001***
PSD alpha _n	1.2	0.274	0.343	1.45	<0.001***	<0.001***
PSD beta _n	4.83	0.028*	0.040*	1.36	<0.001***	<0.001***
PSD gamma _n	5.82	0.016*	0.032*	1.84	<0.001***	<0.001***
MSF	8.64	0.003**	0.030*	1.34	<0.001***	<0.001***
谱熵	6.08	0.014*	0.032*	1.69	<0.001***	<0.001***
复杂度	6.76	0.009**	0.030*	1.33	<0.001***	<0.001***
wSMI theta	4.81	0.028*	0.040*	0.97	0.632	0.790
wSMI alpha	0.3	0.583	0.587	0.66	1.000	1.000

[0153] 表2

[0154] 临床前阿尔茨海默病组的参与者具有显著较低的delta功率($P=0.014$)和较高的beta和gamma功率(分别为 $P=0.042$ 和 $P=0.027$)。与对照组相比,临床前阿尔茨海默病组的MSF、谱熵、复杂度和在theta带中的wSMI显著更高(分别为 $P=0.007$ 、 $P=0.022$ 、 $P=0.015$ 和 $P=0.039$)。在我们的研究中,具有较高效应大小的平均EEG指标是MSF($f^2=0.235$)、delta功率($f^2=0.189$)、复杂度($f^2=0.188$)、谱熵($f^2=0.165$)和gamma功率($f^2=0.152$),其对应于根据Cohen的指导的中等效应大小。根据Cohen的指导theta带和beta功率中的wSMI具有较小的效应大小(分别为 $f^2=0.131$ 和 $f^2=0.127$)。

[0155] 在校正多次比较后,与对照组相比,临床前阿尔茨海默病组中delta功率保持显著较低(FDR校正的 $P=0.049$),临床前阿尔茨海默病组中MSF和复杂度保持显著较高(分别为FDR校正的 $P=0.049$ 和FDR校正的 $P=0.049$)。其他EEG指标在多次比较校正之后并不显著。

[0156] 平均EEG指标与淀粉样蛋白SUVr、ApoE4状态和性别之间的关系

[0157] 使用多元线性回归研究所有电极的EEG指标的平均测量值与几个预测变量之间的关系。多重模型中包含的预测变量如下:组(如前所述)、ApoE4状态、性别和 ^{18}F -florbetapir

SUVR表3。表3示出了所有电极上的EEG平均测量值的所有解释变量的多元线性回归分析的结果。示出了R平方值、Cohen效应大小f2、beta系数估计值±标准误差、t值、p值和Benjamini-Hochberg校正的p值。*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001。AD=阿尔茨海默病；ApoE=载脂蛋白E；MSF=中值谱频率；SUVR=标准化摄取值比率；wSMI=加权符号互信息。

[0158]

EEG 指标		R ²	f ²	估计值 ±标准误差	t值	经调整的p值	经校正的p值
wSMI theta	(截距)	0.466	..	0.0646 ± 0.0020	33.087	<0.001	..
	淀粉样蛋白 SUVR		0.027	-0.0026 ± 0.0027	-0.978	0.335	0.419
	ApoE4+ 临床前 AD 组		0.038	0.0014 ± 0.0013	1.148	0.259	0.647
	性别 (男)		0.131	0.0031 ± 0.0014	2.143	0.039*	0.060
			0.168	0.0027 ± 0.0011	2.427	0.021*	0.205
wSMI alpha	(截距)	0.170	..	0.0339 ± 0.0017	19.614	<0.001	..
	淀粉样蛋白 SUVR		0.006	0.0011 ± 0.0023	0.452	0.654	0.654
	ApoE4+ 临床前 AD 组		0.060	0.0016 ± 0.0011	1.452	0.574	0.518
	性别 (男)		0.009	-0.0008 ± 0.0013	-0.568	0.574	0.574
			0.089	0.0017 ± 0.0010	1.762	0.087	0.434
PSD delta _n	(截距)		..	0.1479 ± 0.0497	2.978	0.005	..

[0159]

	淀粉样蛋白SUVR	0.345	0.153	0.1559 ± 0.0673	2.317	0.027*	0.044*
	ApoE4+		0.104	-0.0603 ± 0.0317	-1.904	0.065	0.326
	临床前 AD 组		0.189	-0.0934 ± 0.0363	-2.573	0.014*	0.049*
	性别 (男)		0.012	-0.0177 ± 0.0277	-0.639	0.527	0.937
PSD alpha _n	(截距)	0.168	..	0.1134 ± 0.0482	2.354	0.024	..
	淀粉样蛋白SUVR		0.040	0.0771 ± 0.0652	1.181	0.246	0.351
	ApoE4+		0.326	0.0593 ± 0.0307	1.932	0.062	0.107
	临床前 AD 组		0.035	-0.0392 ± 0.0352	-1.112	0.274	0.342
性别 (男)	0.001	0.0052 ± 0.0269	0.193	0.848	0.937		
PSD beta _n	(截距)	0.230	..	0.3741 ± 0.0403	9.284	<0.001	..
	淀粉样蛋白SUVR		0.215	-0.1497 ± 0.0546	-2.742	0.010**	0.024*
	ApoE4+		0.001	-0.0056 ± 0.0257	-0.219	0.828	0.828
	临床前 AD 组		0.127	0.0621 ± 0.0295	2.108	0.042*	0.060
性别 (男)	0.003	0.0071 ± 0.0225	0.317	0.753	0.937		
PSD theta _n	(截距)	0.147	..	0.1109 ± 0.0324	3.424	0.002	..
	淀粉样蛋白SUVR		0.020	0.0370 ± 0.0439	0.844	0.405	0.450
	ApoE4+		0.017	0.0161 ± 0.0207	0.779	0.442	0.813
	临床前 AD 组		0.010	0.0140 ± 0.0237	0.590	0.559	0.574
性别 (男)	0.000	-0.0014 ± 0.0181	-0.080	0.937	0.937		
PSD gamma _n	(截距)	0.233	..	0.1621 ± 0.0290	5.587	<0.001	..
	淀粉样蛋白SUVR		0.180	-0.0988 ± 0.0393	-2.513	0.017*	0.033*
	ApoE4+		0.003	-0.0061 ± 0.0185	-0.329	0.744	0.828
	临床前 AD 组		0.152	0.0490 ± 0.0212	2.309	0.027*	0.054
性别 (男)	0.004	0.0060 ± 0.0162	0.372	0.712	0.937		
谱熵	(截距)	0.276	..	0.9518 ± 0.0180	52.905	<0.001	..
	淀粉样蛋白SUVR		0.272	-0.0753 ± 0.0244	-3.087	0.004**	0.013*
	ApoE4+		0.003	-0.0038 ± 0.0115	-0.327	0.746	0.828
	临床前 AD 组		0.165	0.0316 ± 0.0132	2.404	0.022*	0.054
性别 (男)	0.003	0.0031 ± 0.0101	0.307	0.761	0.937		
MSF	(截距)	0.317	..	14.6790 ± 1.6290	9.011	<0.001	..
	淀粉样蛋白SUVR		0.270	-6.7914 ± 2.2073	-3.077	0.004**	0.013*
	ApoE4+		0.014	0.7286 ± 1.0389	0.701	0.487	0.813
	临床前 AD 组		0.235	3.4179 ± 1.1908	2.870	0.007**	0.049*
性别 (男)	0.006	0.4137 ± 0.9101	0.455	0.652	0.937		
复杂度	(截距)	0.303	..	0.7103 ± 0.0070	101.901	<0.001	..
	淀粉样蛋白SUVR		0.275	-0.0293 ± 0.0095	-3.100	0.004**	0.013*
	ApoE4+		0.002	0.0011 ± 0.0044	0.239	0.812	0.828

[0160]

	临床前 AD 组		0.188	0.0131 ± 0.0051	2.564	0.015*	0.049*
	性别 (男)		0.013	0.0026 ± 0.0039	0.678	0.502	0.937

[0161] 表3

[0162] 在ApoE4状态和EEG指标的平均值之间没有发现显著关系。关于性别,theta带的平

均wSMI在男性中比在女性中显著更高($P=0.021$),然而该结果在FDR校正后并不显著。

[0163] 在性别和其他EEG指标之间没有发现显著的关系。根据性别和ApoE4对EEG指标的256个电极地形分析显示出类似的结果。在淀粉样蛋白SUVR和delta功率之间存在显著的正关系($P=0.026$,FDR校正的 $P=0.044$),意味着当淀粉样蛋白SUVR值增加时,delta功率增加。在淀粉样蛋白SUVR和beta功率($P=0.010$,FDR校正的 $P=0.024$)、gamma功率($P=0.017$,FDR校正的 $P=0.033$)、谱熵($P=0.004$,FDR校正的 $P=0.013$)、MSF($P=0.004$,FDR校正的 $P=0.013$)和复杂度($P=0.004$,FDR校正的 $P=0.013$)之间存在显著的负关系,这意味着当淀粉样蛋白SUVR值增加时,这些EEG指标的平均值降低(表3)。

[0164] 决定使用局部回归(LOESS)完成该分析,因为淀粉样蛋白SUVR和EEG指标之间的关系似乎是复杂的,并且非线性模型可能更好地拟合数据(图4A和图4B)。淀粉样蛋白SUVR和delta功率之间的关系遵循U形曲线,而淀粉样蛋白SUVR和beta和gamma功率、MSF、谱熵、复杂度以及theta带中的wSMI之间的关系遵循倒U形曲线。使用具有淀粉样蛋白SUVR的线性和二次效应的多元回归来确定其拐点。它们显示在图5中,对于在最后一个回归模型中保持统计显著性的四个EEG指标,它们显示在图5中。对于beta功率,淀粉样蛋白SUVR拐点值为0.87,对于MSF为0.78,对于谱熵为0.67。对于复杂度,拐点(0.54)无法解释,因为它低于40个受试者中的最低淀粉样蛋白SUVR值(0.594)。

[0165] 组之间FC指标的比较

[0166] 分析10个电极簇之间的簇间功能连接性,每个簇广泛地限定皮质区域(图6):右额(FR)和左额(FL)、右中(CR)和左中(CL)、右颞(TR)和左颞(TL)、右顶(PR)和左顶(PL)和右枕(OR)和左枕(OL)。P值根据性别、ApoE4状态和淀粉样蛋白SUVR进行调整。没有组的主效应,但组和簇间功能连接性之间存在显著的相互作用($P<0.001$)。事后分析揭示,与对照相比,下列簇间连接在临床前阿尔茨海默病受试者中具有显著更高的权重:OL-OR($P=0.002$)、PL-OR($P=0.003$)、PL-PR($P=0.011$)、PR-OL($P=0.007$)、TR-OL($P=0.008$)、TR-PR($P=0.045$)、TL-OR($P=0.005$)、TL-PR($P=0.022$)、TL-TR($P=0.022$)、TR-PL($P=0.02$)和PR-OR($P=0.04$)。总之,与对照相比,临床前阿尔茨海默病受试者的顶、颞和枕脑区之间的半球内和半球间FC显著更高。然而,在对55个簇间连接进行多重校正之后,这些值中没有一个保持显著。

[0167] 讨论

[0168] 据申请人所知,这是证明临床前AD中EEG变化的第一项研究。此外,它将这些变化与疾病早期的代偿机制联系起来。此外,还研究了神经变性和beta淀粉样蛋白沉积对EEG指标的组合效应,将淀粉样蛋白负荷视为连续变量。

[0169] 神经变性与显著广泛的delta功率降低、显著较高的额中心beta和gamma功率、MSF、谱熵和算法复杂度有关。组间的另一个显著差异是临床前阿尔茨海默病受试者中的theta频带中的FC(wSMI_theta)与对照组相比广泛增加。重要的是,两组之间的警觉水平没有差异,如由两位神经科医师对40个EEG记录进行盲视觉分析后没有EEG睡眠图以及两组中相似数量的伪影证实的。

[0170] 最有趣的结果是淀粉样蛋白负荷和EEG指标之间的非线性关系的证据,或者遵循delta功率的U形曲线或者遵循其他指标的倒U形曲线,这意味着EEG图案根据淀粉样蛋白负荷的严重程度而被不同地调节。更准确地,我们发现在临床前阿尔茨海默病受试者超过一

定的淀粉样蛋白负荷之前,他们的EEG指标的趋势与在整个临床前阿尔茨海默病组水平分析中观察到的趋势相似,如前所述,这意味着较低的delta功率和较高的beta和gamma功率、MSF、谱熵、算法复杂度以及theta带中的wSMI。然而,在临床前阿尔茨海默病受试者超过淀粉样蛋白负荷的某个阈值之后,EEG指标的整体趋势逆转,这意味着增加的delta功率和降低的beta和gamma功率、MSF、谱熵、算法复杂度和theta带中的wSMI。有趣的是注意到,在本研究中发现的MSF的淀粉样蛋白SUVR拐点是(0.78)非常接近观察研究中阳性vs阴性A β 沉积设定的0.79的阈值,如由(Dubois等,Lancet Neurol 2018;17:335-346;Habert等,Annals of Nuclear Medicine 2018;32:75-86)中所报道的,并且beta功率的拐点(0.87)也非常接近被设置用于确定观察研究中淀粉样蛋白阳性的0.88的更严格阈值,如由(Teipel等,2018,Neurograge Clin 2018;17:435-443)中所报道的。我们的结果表明,可以在临床前AD中根据淀粉样蛋白负荷的严重性来区分两个不同的EEG阶段:早期和晚期。

[0171] 在淀粉样蛋白负荷超过临界阈值之前,首先关注临床前AD的第一阶段的结果。增加额中心区域的高频谱功率与最近的一项研究一致,该研究显示临床前阿尔茨海默病受试者中额alpha功率增加显示出功能性额上调(Nakamura等,Brain 2018;141:1470-1485)。与之前的这项研究相比,我们发现在较高频带beta(12-30Hz)和gamma(30-45Hz)中的额上调。额区中FC增加的其它研究(Mormino等,Cerebral Cortex 2011;21:2399-2407;Jones等,Brain 2016;139:547-562)中也揭示了增加的额功能性上调。相反,我们发现在淀粉样蛋白负荷超过过度负荷之前,临床前阿尔茨海默病受试者的delta功率普遍降低。就申请人所知,这是表明临床前阿尔茨海默病受试者中低频振荡减少的第一项研究。解释临床前阿尔茨海默病早期额高频振荡增加并伴随低频振荡减少的第一种假设是补偿机制,其也在先前研究(Mormino等,Cerebral Cortex 2011;21:2399-2407;Lim等,Brain 2014;137:3327-3338;Jones等,Brain 2016;139:547-562)中也提出过。尽管临床前AD中存在淀粉样蛋白负荷和代谢不足,但仍需要足够水平的补偿来维持正常的认知功能。一旦淀粉样蛋白负荷超过一定水平,补偿机制将失效,这解释了EEG指标趋势的逆转,其中通过增加的delta功率和降低的beta和gamma功率揭示了脑振荡的减慢,其中频谱图案接近MCI和AD中通常发现的频谱图案。另一种解释是,当观察性研究的参与者是在正常认知中选择时,具有神经变性和高淀粉样蛋白负荷的受试者可能具有特别高的认知储备,这通过额叶区域中的基线较高的频谱功率、减少的低频振荡和较高的FC来揭示(Cohen等,Journal of Neuroscience 2009;29:14770-14778;Mormino等,Cerebral Cortex 2011;21:2399-2407;Lim等,Brain 2014;137:3327-3338);这种认知储备将随着淀粉样蛋白负荷的增加而改变,这将解释为什么具有高神经变性和非常高的淀粉样蛋白负荷的受试者显示脑振荡减慢和FC降低。

[0172] 另一种假设是与A β 沉积相关的异常短暂神经元过度兴奋,突触抑制相对减少(Busche等,Science 2008;321:1686-1689;Palop and Mucke,Nature Neuroscience 2010;13:812-818;Nakamura等,Brain 2018;141:1470-1485)。(Garcia-Marin,Front Neuroanat 2009;3:28)的一项组织学研究显示淀粉样蛋白斑附近的GABA能末端减少。它可以解释在具有高淀粉样蛋白负荷的区域的颞-顶-枕区域中高频振荡的增加和FC的增强。

[0173] “加速”假说表明一旦A β 沉积由独立事件引发,较高FC的环境会加速该沉积,最终导致具有淀粉样蛋白负荷的受试者的功能断开或代谢退化(Cohen等,Journal of Neuroscience 2009;29:14770-14778;de Haan等,PLoS Comput Biol 2012;8:e1002582;

Johnson等, *Neurobiology of Aging* 2014;35:576-584; Lim等, *Brain* 2014;137:3327-3338)。在此期间,可能存在受影响的神经元的毒性兴奋和由淀粉样蛋白滞留诱导的代偿性高FC (Mormino等, *Cerebral Cortex* 2011;21:2399-2407)。与高连接性相关的代谢需求可能是触发与阿尔茨海默病相关的下游细胞和分子事件的有害现象 (Jones等, *Brain* 2016;139:547-562)。先前在动物模型中的研究表明,中等水平的A β 在突触前增强突触活动 (Abramov等, *Nature Neuroscience* 2009;12:1567),而异常高水平的A β 通过诱导突触后抑制而损害突触活动 (Palop和Mucke, *Nature Neuroscience* 2010;13:812-818)。这与我们的结果一致,显示了临床前AD中基本上有两个不同的EEG阶段。在以神经变性结合中等水平A β 为特征的早期临床前阶段,由于代偿和/或A β 相关的兴奋性毒性,脑震荡和FC增加。然后,FC的增加将加快A β 沉积。在以神经变性结合非常高水平的A β 为特征的后期临床前阶段,由于代偿机制失败和/或突触后抑制,脑振荡减慢并且FC降低,其中EEG图案接近在MCI和AD中观察到的图案。

[0174] 区域间连接性分析显示,在临床前阿尔茨海默病组中,FC特别地在顶叶、颞叶和枕叶区域之间增加。这些区域与DMN的一些关键区域部分重叠,因为后扣带皮层和下顶皮层已被描述为是DMN中的重要中心 (Miao等, *PLoS ONE* 2011;6:e25546)。在最近的一些临床前阿尔茨海默病研究中发现了类似的结果,其中,DMN中的FC增加 (Lim等, *Brain* 2014;137:3327-3338),并且在认知正常的淀粉样蛋白阳性受试者中楔前叶和双侧顶叶小叶之间的FC增加而在楔前叶内发现FC局部减少 (Nakamura等, *Scientific Reports* 2017;7:6517)。这提出了A β 沉积局部破坏FC的假设,这通过在中远程网络中的更高的连接性得到补偿。(Jones等, *Brain* 2016;139:547-562) 提出了级联网络故障,其中,故障始于后部DMN,然后将处理负荷转移到包含突出连接性中心的其他系统。这种后部DMN下降伴随着后部DMN和其它脑系统之间的短暂连接性增加,并在最近开发的称为网络故障商数的神经标记物中进行量化 (Wiepert等, *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2017;6:152-161)。最初功能代偿的破坏将促进tau相关的神经变性过程的加速 (Jones等, *Cortex* 2017;97:143-159)。

[0175] 就申请人所知,该示例是第一个研究临床前阿尔茨海默病受试者的复杂度和谱熵,以及神经变性和A β 生物标记物信息的代谢证据的示例。在早期临床前阿尔茨海默病中在额叶区域观察到的复杂度和谱熵的增加也可以通过补偿机制来解释。然后,在临床前AD的后期,补偿将失败,其中EEG图案变得不太复杂并且更规律,接近在MCI和阿尔茨海默病中观察到的模式 (Hornero等, *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 2009;367:317-336; Staudinger and Polikar, *IEEE*; 2011.p.2033-2036; Al-Nuaimi等, *Complexity* 2018;2018:1-12)。

[0176] 我们的示例的另一个新颖之处是,与更通常使用的单独基于淀粉样蛋白生物标记物选择阿尔茨海默病危险个体并将受试者分为淀粉样蛋白阴性或阳性二分类相比,根据神经变性标准选择我们的研究群体。首先,单独的淀粉样蛋白沉积不一定代表向阿尔茨海默病的进展,因为神经病理学和PET数据都显示在认知正常的老年人中存在广泛的淀粉样蛋白- β 病理学的证据 (Bennett等, *Neurology* 2006;66:1837-1844; Morris等, *Annals of Neurology* 2010;67:122-131; Jagust, *Brain* 2016;139:23-30)。其次,对诸如A β 的连续变量的二分类处理可能掩盖了淀粉样蛋白负荷与EEG指标的真实关系。第三,已经表明神经变

性、特别是突触丧失是阿尔茨海默病神经病理学变化的方面,其与症状出现和认知衰退最密切相关(Soldan等,JAMA Neurology 2016;73:698;Jack等,Alzheimer's & Dementia 2018;14:535-562),并且使用FDG-PET的一些研究表明,大脑代谢葡萄糖的速率降低以高精度预测了从正常老年人认知到MCI/AD的认知下降,下降者表现出PET-FDG SUVR值的更大降低(de Leon等,Proceedings of the National Academy of Sciences 2001;98:10966-10971;Jagust等,Annals of Neurology 2006;59:673-681;Mosconi等,European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2009;36:811-822,Mosconi等,Journal of Alzheimer's Disease 2010;20:843-854)。因此,我们的选择方法最大限度地提高了我们在临床前阿尔茨海默病阶段识别具有认知减退的高风险受试者的机会。

[0177] ApoE4状态对EEG指标没有任何显著影响。这与之前对认知正常受试者的一些EEG研究一致,根据ApoE基因型,频谱图案(Ponomareva等,Neurobiology of Aging 2008;29:819-827;Jiang等,Neuroscience Letters 2011;505:160-164)或FC(Bassett等,Brain 2006;129:1229-1239;Nakamura等,Scientific Reports 2017;7:6517)都没有发现任何差异,尽管一些研究发现了ApoE4携带者的alpha同步可能性更高(Kramer等,Clinical Neurophysiology 2008;119:2727-2732)或脑活动减少(Lind等,Brain 2006;129:1240-1248)。我们发现男性后部FC较高;然而,这个结果应该谨慎解释为组间存在一些性别不平衡。一些研究已经发现男性中的FC较高(Allen等,Frontiers in Systems Neuroscience 2011;5:2;Filippi等,Human Brain Mapping 2013;34:1330-1343),而其他研究已经报道性别对静息状态网络的影响相对小(Bluhm等,NeuroReport 2008;19:887-891)或没有影响(Weissman-Fogel等,Human Brain Mapping 2010)。因此,需要进一步研究来阐明性别和ApoE4基因型对EEG指标的影响。

[0178] 总之,如本示例所示,本发明提出了几种EEG神经标记物,它们在神经变性指数的评估中是有效的,该神经变性指数可用于区分健康对照受试者与未来认知减退高风险的临床前阿尔茨海默病个体。由于这些EEG神经标记物受淀粉样蛋白负荷的严重程度的调节,因此,神经变性指数有助于区分临床前AD的早期和晚期。

[0179] 示例2:

[0180] 观察研究设计和参与者

[0181] 该示例基于这样的群组,其包括70至85岁、具有主观记忆主诉和未受损的认知[简易精神状态检查(MMSE)得分527和临床痴呆分级得分0]、没有发作性记忆缺陷的证据[自由和提示选择性提醒试验(FCSRT)总回忆得分541]的314名认知正常的个体的基线数据。在基线和随访期间定期进行人口统计学、认知、功能、生物学、遗传学、基因组、包括脑结构和功能MRI的成像、¹⁸F-FDG PET和¹⁸F-Florbetapir PET电生理学和其它评估。每12个月进行一次EEG。

[0182] 为了评估EEG指标的变化是否是神经变性、淀粉样蛋白负荷或两者结合的结果,根据受试者的淀粉样蛋白状态(由¹⁸F-florbetapir PET证实)和神经变性状态(由¹⁸F-FDG PET揭示)将整个群组分成四组受试者。第一组是淀粉样蛋白阳性和神经变性阳性(A+N+),其对应于根据Sperling等(Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's

disease. *Alzheimers Dement*, 2011) 的临床前阿尔茨海默病的阶段2。第二组是淀粉样蛋白阳性和神经变性阴性 (A+N-), 其对应于根据 Sperling 等 (2011) 的临床前阿尔茨海默病的阶段1。根据 Jack 等 (NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018), 前两组属于阿尔茨海默病连续体。第三组是淀粉样蛋白阴性和神经变性阳性 (A-N+), 其对应于“疑似非阿尔茨海默病生理学” (SNAP) (Jack 等, An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2012; 2012)。最后一组是对照组, 定义为淀粉样蛋白阴性和神经变性阴性受试者 (A-N-)。

[0183] 根据淀粉样蛋白状态 (通过¹⁸F-florbetapir PET来证实) 和神经变性状态 (通过阿尔茨海默病特征区域中的¹⁸F-FDG PET脑代谢来证实) 将受试者分为四组: A+N+, A+N-, A-N+ 和 A-N- (对照组)。

[0184] PET采集和处理

[0185] 在注射370MBq (10mCi) ¹⁸F-florbetapir后50分钟或注射2MBq/kg ¹⁸F-FDG后30分钟采集PET扫描。分析重建的图像, 并使用0.7918的¹⁸F-florbetapir-PET标准化摄取值比率 (SUVR) 阈值将受试者二分为淀粉样蛋白阳性和阴性组 (Dubois等, Cognitive and neuroimaging features and brain b-amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study. *Lancet Neurol* 2018, and Habert等, Evaluation of amyloid status in a cohort of elderly individuals with memory complaints: validation of the method of quantification and determination of positivity thresholds. *Ann Nucl Med* 2018)。在¹⁸F-FDG PET扫描上应用相同的图像评估流水线来测量大脑葡萄糖代谢。计算特别地受阿尔茨海默病影响的四个双侧感兴趣区域 (Jack等, 2012): 后扣带皮层、下顶叶、前核和下颞回中的皮质代谢指数, 并且脑桥用作参照区域。在本实施例中, 如果4个阿尔茨海默病标记物区域的平均¹⁸F-FDG PET SUVR < 2.27, 则认为受试者是神经变性阳性。

[0186] EEG采集和处理

[0187] 利用高密度256通道EGI系统 (Electrical Geodesics公司) 以250Hz的采样速率和顶点参考采集EEG数据。在记录期间, 指导患者保持清醒和放松。记录的总长度为2分钟, 在此期间, 参与者交替进行30秒的闭眼和睁眼状态。选择60秒的闭眼静息状态记录进行分析。对于EEG数据处理, 使用流水线, 该流水线自动处理EEG记录并自动去除伪影并提取EEG度量 (Sitt等, Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain* 2014; and Engemann等, Robust EEG-based cross-site and cross-protocol classification of states of consciousness. *Brain J Neurol*, 2018)。应用了带通滤波 (从0.5到45Hz) 和50Hz和100Hz的陷波滤波器。数据被分割成1至s个时期。拒绝坏通道和坏时期。

[0188] EEG指标的计算和分析

[0189] 分析了来自群组基线数据的314个高密度256通道EEG记录。为了计算EEG指标, 分析了前224个电极的值, 这些电极是头皮 (非面部) 电极。对于每个记录, 根据理论驱动的分类法 (Sitt等, Large scale screening of neural signatures of consciousness in

patients in a vegetative or minimally conscious state. Brain 2014) 提取一组组织的度量。功率谱密度 (PSD)、中值谱频率 (MSF) 和谱熵测量在单个电极部位处的脑信号的动态并且基于谱频率内容。算法复杂度基于信号的可压缩性来估计信号的复杂度。它测量在单个电极位置处的脑信号的动态并且基于信息理论。wSMI 也是一种信息理论指标, 并且估计脑区域之间的功能连接性。对于我们的主要分析, 计算 10 个 EEG 指标: delta (1-4Hz) 中的 PSD、theta (4-8Hz) 中的 PSD、alpha (8-12Hz) 中的 PSD、beta (12-30Hz) 中的 PSD、gamma (30-45Hz) 中的 PSD、MSF、谱熵、算法复杂度、theta 带中的 wSMI 和 alpha 带中的 wSMI。在所有的时期 (60 秒记录) 对 EEG 指标进行平均。如 Sitt 等 (2014) 所述, 将 PSD 标准化。在补充分析中, 将通过 wSMI 测量的功能连接性的结果与两个另外的“传统”功能连接性指标——即相位锁定值 (PLV) 和加权相位滞后指数 (wPLI) ——进行比较。

[0190] 统计分析

[0191] 使用 R 软件 3.5.0 版进行统计分析。使用连续变量的单向 ANOVA 和分类变量的 χ^2 测试比较四组之间的基线特征。当全局测试显著时, 对连续变量进行事后 Tukey 测试, 并对分类变量执行 Benjamini-Hochberg 校正的成对 χ^2 测试, 以确定哪些组彼此不同。

[0192] 首先, 使用局部回归 (LOESS) 研究平均 EEG 指标 (所有头皮电极的平均值)、平均淀粉样蛋白 SUVR 和平均 ^{18}F -FDG SUVR 之间的关系。

[0193] 为了研究淀粉样蛋白负荷、脑代谢、年龄、性别、教育水平、APOE ϵ 4 和海马体积对 EEG 指标的影响, 进行了两种类型的分析。第一种分析是针对所有头皮 (非面部) 电极的每个指标的平均值。第二种是针对每个头皮电极处的每个指标的值, 因此每个参与者的每个指标有 224 个值。对于 wSMI, 通过计算从每个电极到所有其它电极的中值来总结连接性度量。进行多个模型以评估主效应和相互作用的影响。进行类型 II 测试。用 Benjamini-Hochberg 错误发现率 (BH-FDR) 程序对 10 个度量的多次测试校正 P 值。

[0194] 为了分析平均 EEG 指标, 进行多元线性回归。首先进行简单的线性回归, 以评估是否应包括淀粉样蛋白负荷或脑代谢作为分类变量 (A+, A-, N+, N-) 或作为连续变量 (淀粉样蛋白 SUVR、平均 ^{18}F -FDG SUVR), 这通过根据 EEG 指标最大化决定系数 R^2 来实现。感兴趣的效应以及淀粉样蛋白负荷和脑代谢之间的相互作用包括在多个模型中。

[0195] 为了分析每个电极处的每个指标值, 执行线性混合模型, 其中感兴趣的效应作为固定效应, 并且电极数量和受试者作为随机效应。淀粉样蛋白负荷、脑代谢和电极数量之间的相互作用以及这三种效应之间的所有双向相互作用都包括在模型中。使用无阈值簇增强 (TFCE) 方法 (Smith 和 Nichols, 2009) 进行基于簇的置换测试, 以校正 224 个电极上的多重比较, 并观察哪些电极在以下的组之间的成对比较中显示出统计学显著性差异: A+N+ 与 A-N-、A+N- 与 A-N-、A-N+ 与 A-N-、A+ 与 A- 以及 N+ 与 N-。使用 MNE-Python 产生头皮地形图 (Gramfort 等, MEG and EEG data analysis with MNE-Python. Front Neurosci 2013)。

[0196] 为了提供神经活动的基于解剖学的解释, 对四组参与者的代表性样本进行源级功能连接性分析。

[0197] 结果

[0198] 所有参与者的平均年龄为 76.1 岁 [标准偏差 (SD) 3.5], 67.8% 的参与者具有高的教育水平。四组之间在年龄和教育水平上没有差异。与 A+N+ 组 (36.0%) 相比, A-N- (66.3%) 和 A+N- (74.6%) 组中的女性更多。APOE ϵ 4 携带者在 A+N+ 和 A+N- 组中的比例高于在 A-N+ 和

A-N-组中的比例(分别为44.0%和34.9%与5.9%和14.3%)。四组认知得分没有差异,除了FCSRT延迟的自由回忆外,其中A+N+组的得分显著低于A+N-和A-N-组[分别为10.4(SD 2.5)与11.8(SD 2.3)和12.0(SD 2.1)]。A+N+组的平均¹⁸F-FDG PET SUVR为2.2(SD 0.1),A-N+组为2.2(SD 0.1),A+N-组为2.5(SD 0.2)以及AN-组为2.6(SD 0.2)。A+N+组的平均淀粉样蛋白SUVR为1.1(SD 0.2),A+N-组为1.0(SD 0.2),A-N+组为0.7(SD 0.1),A-N-组为0.7(SD 0.1)。与A-N-受试者相比,在A+N+受试者中,在结构MRI上测量的总海马体积显著降低[分别为2.6(SD 0.2)和2.8(SD 0.3)]。

[0199] 作为第一探索性步骤,使用局部回归研究平均EEG指标与平均淀粉样蛋白SUVR(图7)和平均¹⁸F-FDG SUVR之间的关系(图9)。淀粉样蛋白SUVR和PSD delta之间的关系遵循U形曲线,而淀粉样蛋白SUVR和PSD beta、PSD gamma、MSF、谱熵和复杂度之间的关系遵循倒U形曲线。对于所有先前的EEG度量,淀粉样蛋白SUVR拐点值为0.96至0.98。淀粉样蛋白负荷、PSD alpha和PSD theta之间的关系不太清楚。淀粉样蛋白负荷的严重程度似乎对wSMI theta和wSMI alpha没有影响。为了更好地理解淀粉样蛋白负荷和EEG指标之间的关系,对淀粉样蛋白SUVR的平均EEG指标首先仅针对N+受试者(图8)进行局部回归并且其次仅针对N-受试者进行局部回归。有趣的是,在N+受试者中,对于中等至非常高的淀粉样蛋白负荷,淀粉样蛋白SUVR上的EEG指标的局部回归显示出比在整个群组上对于PSD beta、PSD gamma、MSF、谱熵、复杂度以及对于wSMI theta的先前回归明显得多的倒U形曲线。此外,在N+受试者中,PSD delta与淀粉样蛋白SUVR之间的关系遵循更明显的U形曲线。在超过一定程度的淀粉样蛋白负荷后,复杂度、谱熵、MSF、PSD beta、PSD gamma和wSMI theta明显降低,PSD delta明显增加。淀粉样蛋白负荷对N-受试者的EEG度量没有显示任何显著的影响。总之,在存在神经变性的情况下,淀粉样蛋白负荷的严重程度对EEG指标具有强烈的影响,其中,对于中等淀粉样蛋白负荷,高频振荡增加,并且对于高至非常高的淀粉样蛋白负荷,脑振荡减慢。

[0200] 平均¹⁸F-FDG SUVR的平均EEG指标的局部回归(图9)显示了当脑代谢降低时复杂度、PSD beta、PSD gamma、谱熵、MSF和wSMI theta增加并且PSD delta降低的趋势。脑代谢、PSD alpha和PSD theta之间的关系不太清楚。脑代谢水平似乎对wSMI alpha没有影响。在分别对A+和A-受试者的¹⁸F-FDG SUVR的EEG指标局部回归中发现了类似的趋势。因此,作为主要效应,阿尔茨海默病特征区域中的神经变性似乎增加了通过wSMI theta测量的高频振荡、复杂度、谱熵和功能连接性,除了神经变性与非常高的淀粉样蛋白负荷有关时,其中EEG指标的趋势相反。

[0201] 在对照组(A-N-)和其它三组(A+N+,A+N-和A-N+)之间的EEG度量中评估地形差异(图10A-图10B)。目的是评估组间不同EEG指标的辨别能力,并更好地理解淀粉样蛋白和神经变性对EEG度量的影响。所有P值都根据APOEε4状态、性别、教育水平、年龄和海马体积进行调整。与A-N-对照组相比,A-N+组显示了最大的EEG变化。与A-N-组相比,A-N+受试者的额中心区域和右颞区域中的PSD delta较低,额中心区域中的PSD beta、复杂度、谱熵和wSMI theta较高,并且额中心区域和颞双侧区域中的PSD gamma较高。A-N+组在额中心和顶颞区域表现出MSF的广泛增加。因此,一些EEG度量是辨别A-N+受试者与A-N-受试者的有效指标。与A-N-组相比,A+N+组仅显示左额颞区域中PSD gamma的增加和左颞区域中MSF的离散增加。A+N+组显示在中心-顶-颞区域wSMI theta增加的趋势,但未达到统计学显著性。与A-N-

组相比, A+N-组在枕-顶区域显示出显著增加的wSMI alpha。

[0202] 结论

[0203] 发现在临床前阿尔茨海默病的阶段1受试者的顶-枕区域中,通过wSMI alpha测量的功能连接性局部增加。这可以通过与淀粉样蛋白- β 沉积相关的异常短暂神经元过度兴奋以及突触抑制的相对降低来解释。“加速”假说表明一旦A β 沉积由独立事件引发,较高FC的环境会加速该沉积,最终导致具有淀粉样蛋白负荷的受试者的功能断开或代谢退化。与高连接性相关的代谢需求可能是触发与阿尔茨海默病相关的下游细胞和分子事件的有害现象。先前在动物模型中的研究表明,中等水平的淀粉样蛋白- β 在突触前增强突触活性,而异常高水平的淀粉样蛋白- β 通过诱导突触后抑制而损害突触活性。这与我们的结果一致,显示了在临床前阿尔茨海默病阶段2基本上有两个不同的EEG阶段。在以神经变性结合中等水平的淀粉样蛋白- β 为特征的早期临床前阶段,由于代偿和/或淀粉样蛋白- β 相关的兴奋性毒性,脑震荡和功能连接性增加。然后,脑振荡和功能连接性的增加将加速淀粉样蛋白- β 沉积。在以神经变性结合非常高水平的淀粉样蛋白- β 为特征的后临床前阶段,由于代偿机制失败和/或突触后抑制,脑振荡减慢并且功能连接性降低,其中EEG图案接近MCI和阿尔茨海默病中观察到的图案。初始功能补偿的破坏将促进加速tau相关神经变性过程

[0204] 在该示例中,表明了阿尔茨海默病特征区域中的脑代谢降低与较高的theta功率相关。

[0205] 总之,与第一个示例相比,该第二个示例在更广泛的人群中进行,显示了在神经变性指数评估中有效的几种EEG神经标记物,其可用于鉴定处于临床前阿尔茨海默病和未来认知减退高风险的个体。此外,EEG生物标记物似乎是测量和监测神经变性的有用工具。由于这些EEG神经标记物受淀粉样蛋白负荷的严重程度来调节,因此神经变性指数有助于区分临床前AD的早期和晚期。

[0206] 示例3:

[0207] 在该示例中,机器学习分析用于在个体水平上评估EEG生物标记物的性能,以识别淀粉样蛋白状态(A+与A-)和神经变性状态(N+与N-)。

[0208] EEG在可用于在个体水平上区分N+参与者和N-参与者的不同测量中特别令人感兴趣(图11)。

[0209] 电极数量的减少仅在仅使用2个电极时(图12)影响诊断性能,并且然后灵敏度保持在74%的良好状态。以牺牲特异性为代价。4个电极的组(2个额叶和2个顶叶)在该临床前阶段诊断阿尔茨海默神经变性具有良好的结果,灵敏度为64%,特异性为61%。

[0210] 该示例还表明淀粉样蛋白状态的最强预测参数首先是ApoE4基因型,然后是年龄、性别、教育水平的人口统计参数,以及在较小程度上是MRI中测量的海马体积。

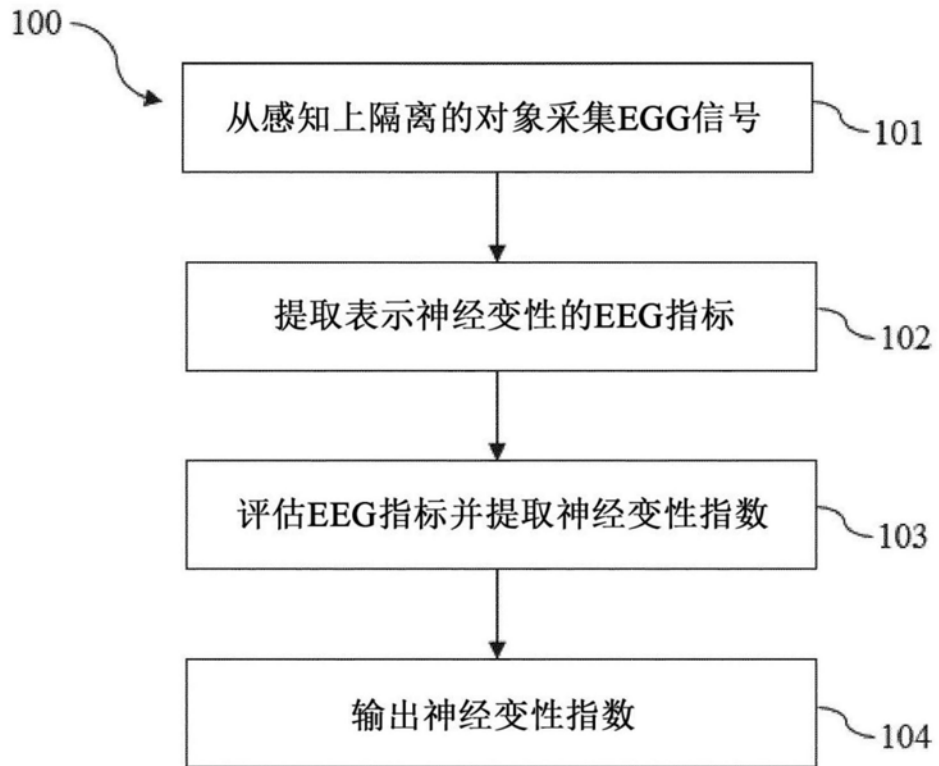


图1

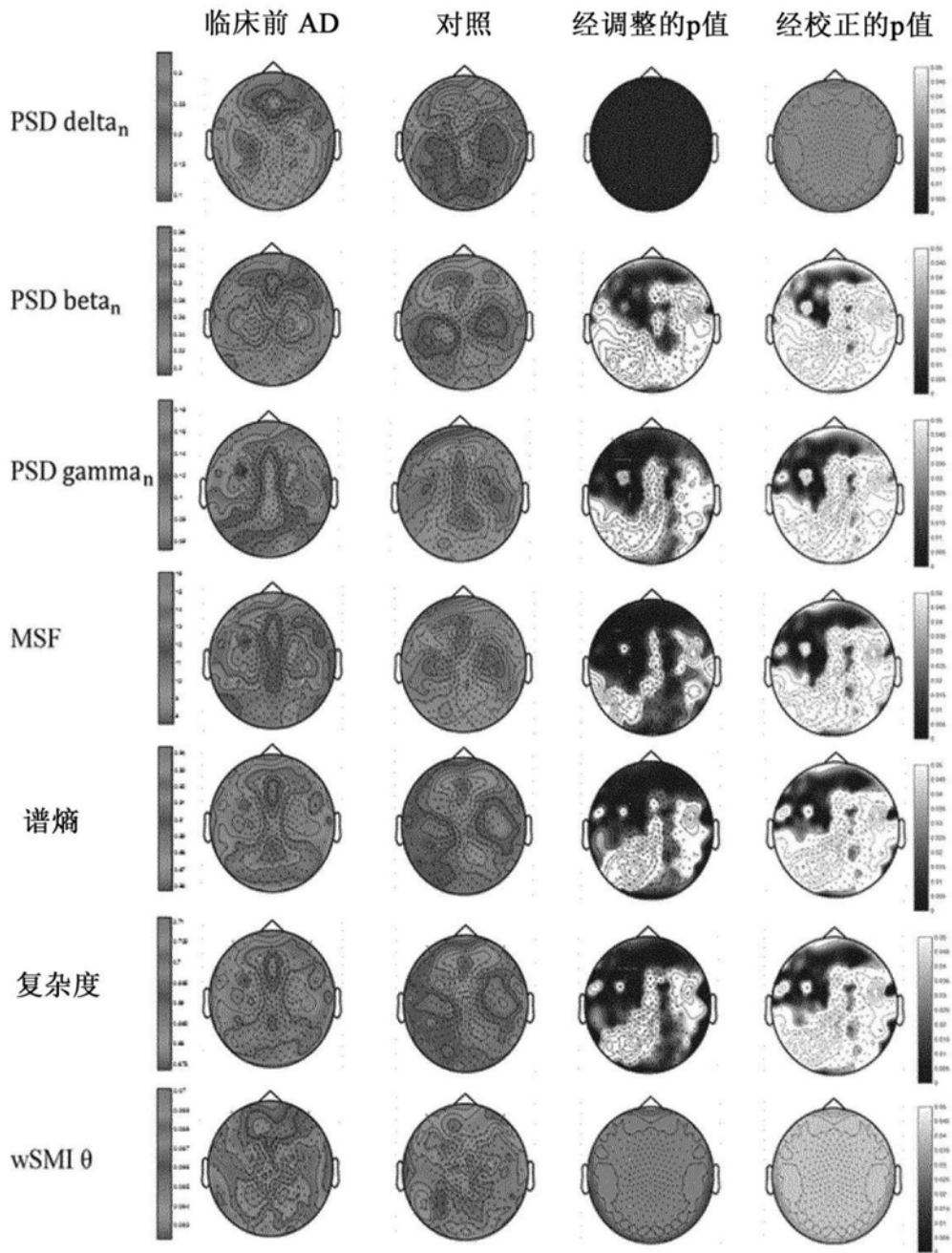


图2

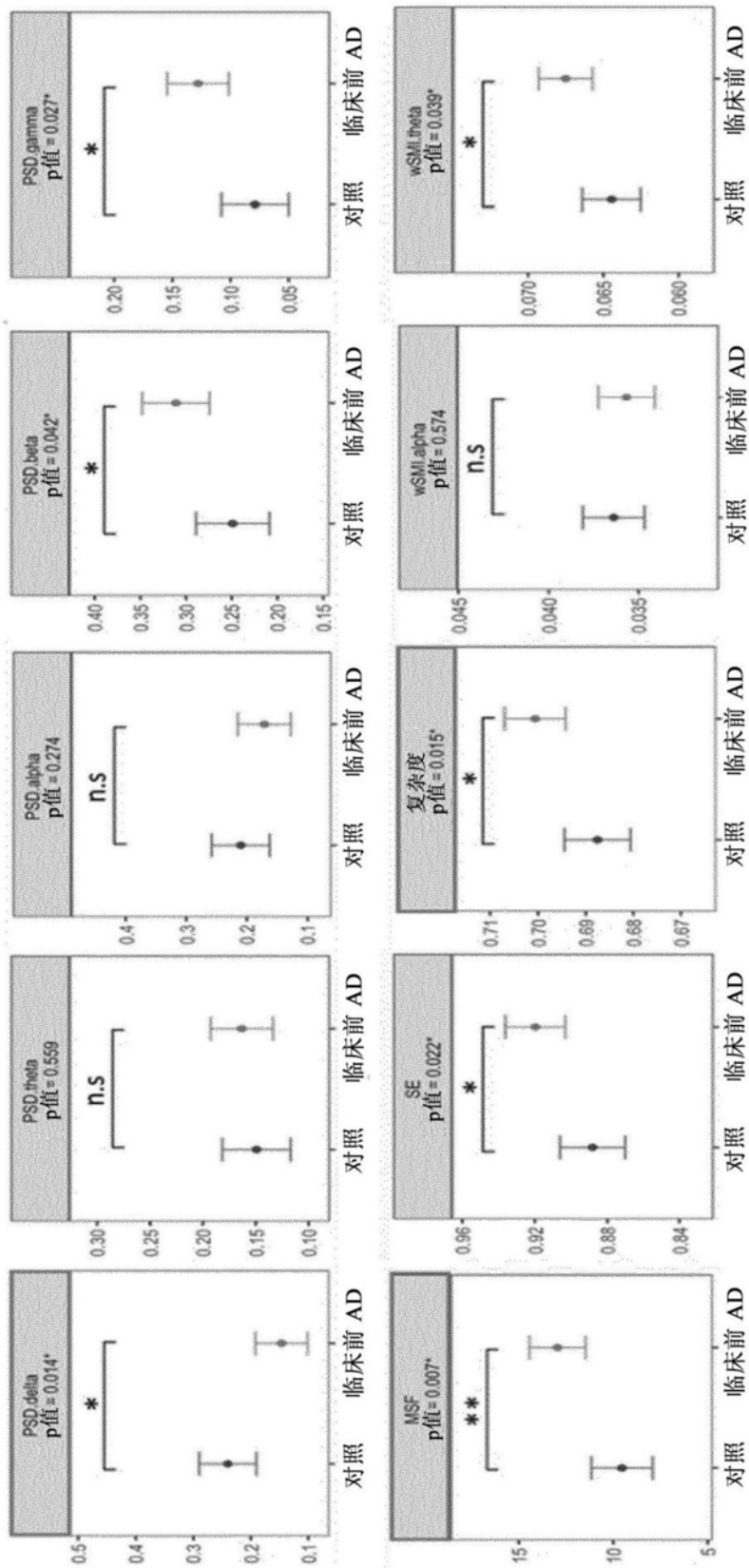
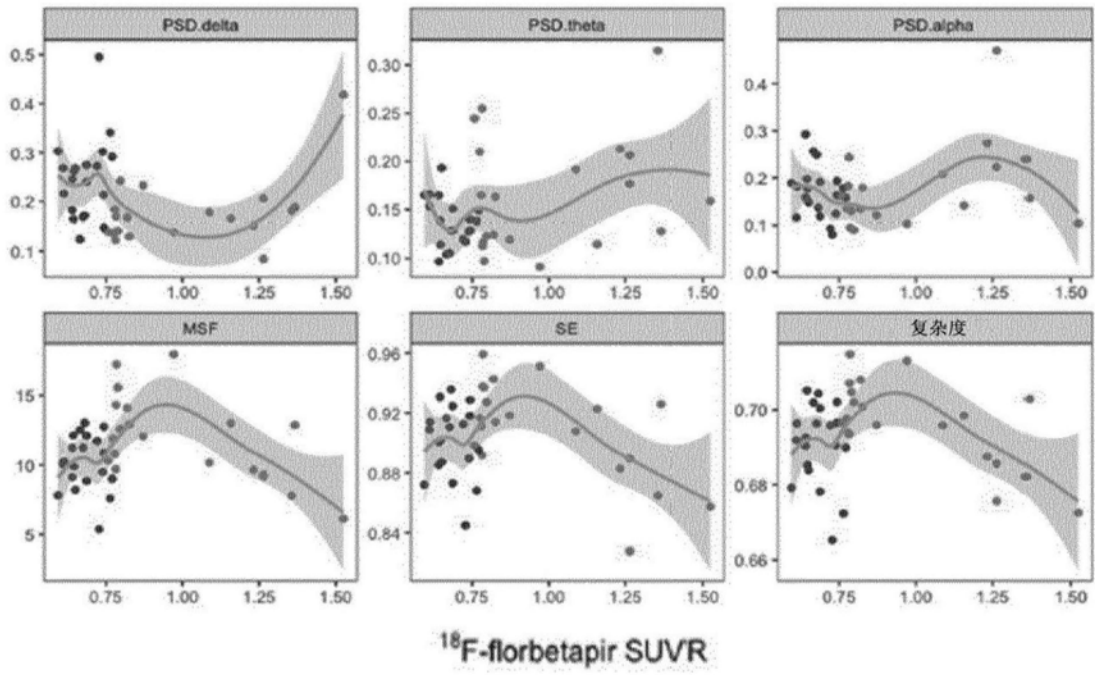
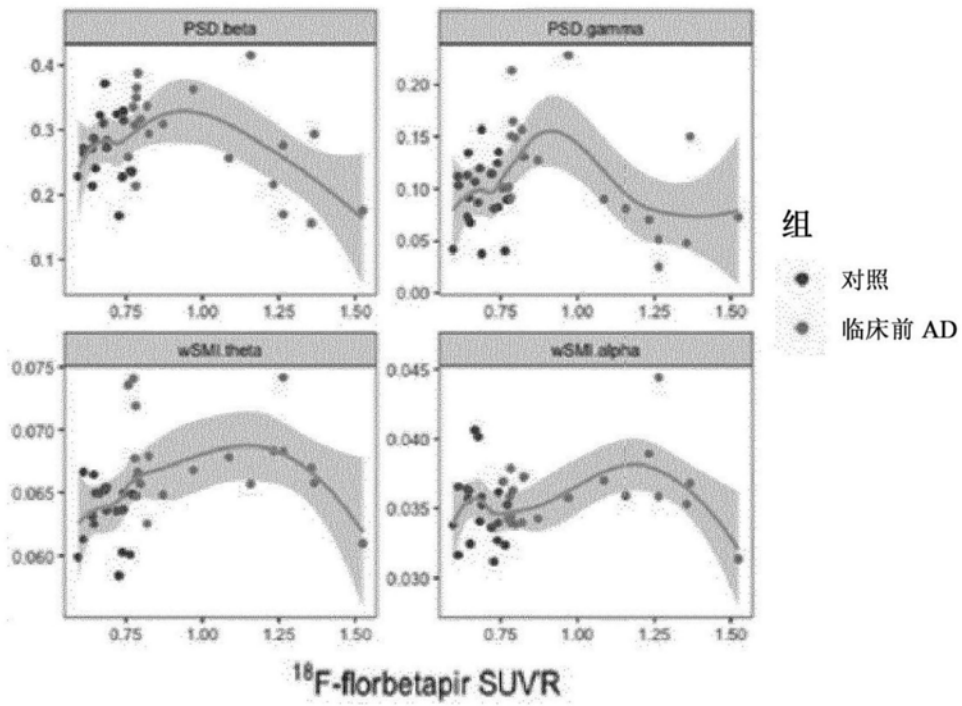


图3



(A)



(B)

图4

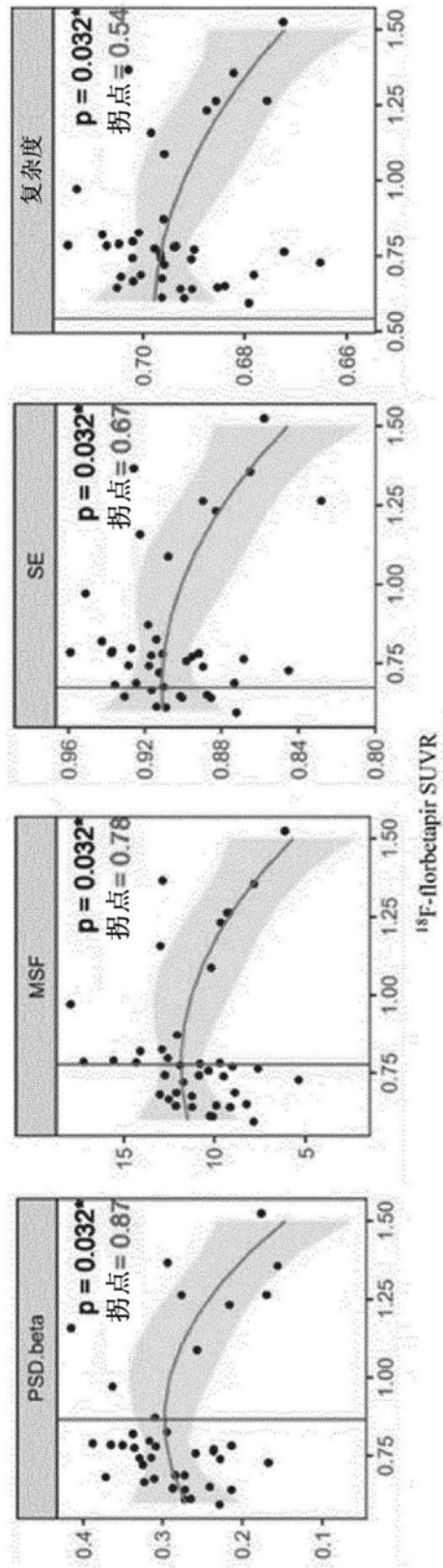


图5

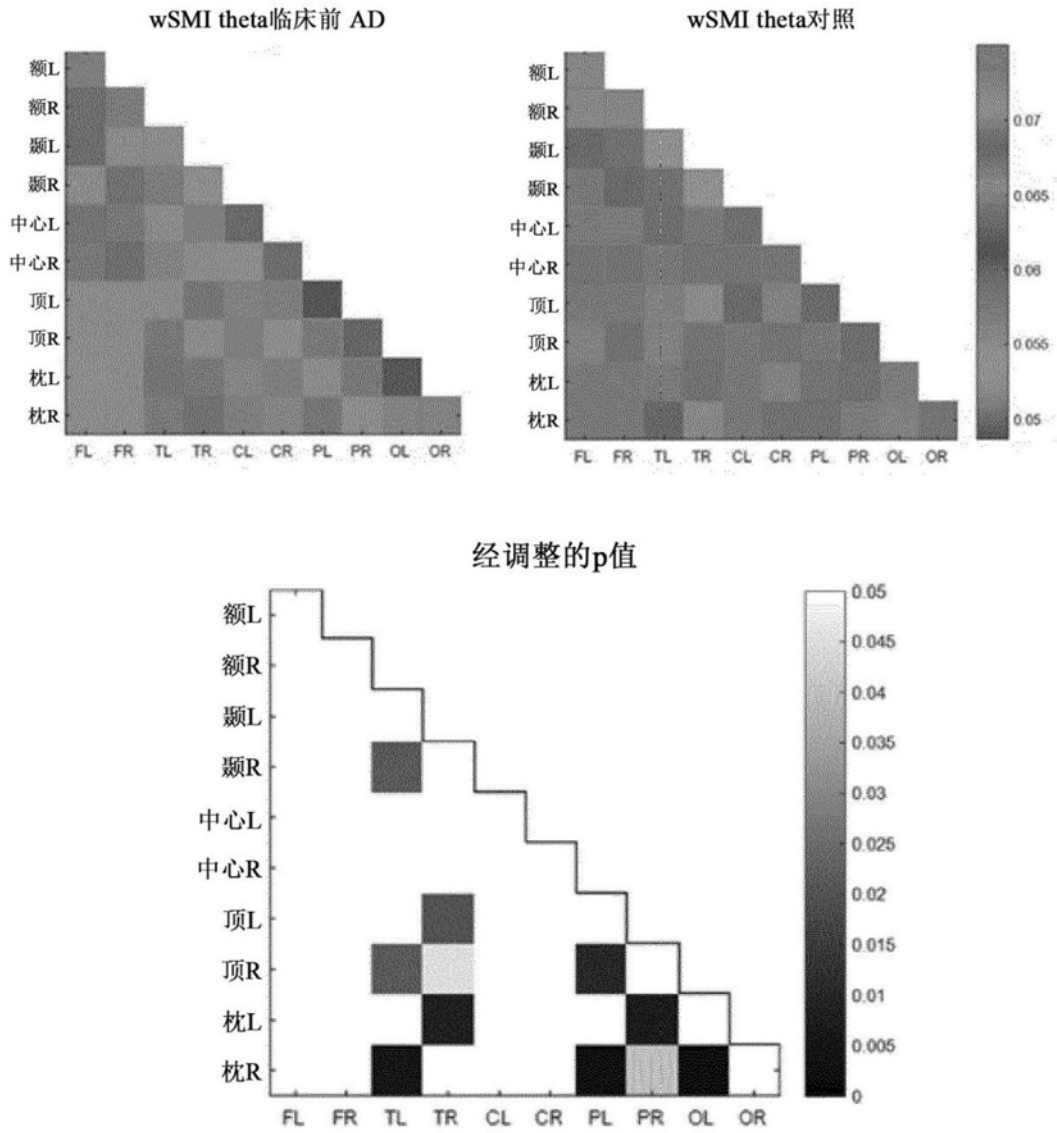


图6

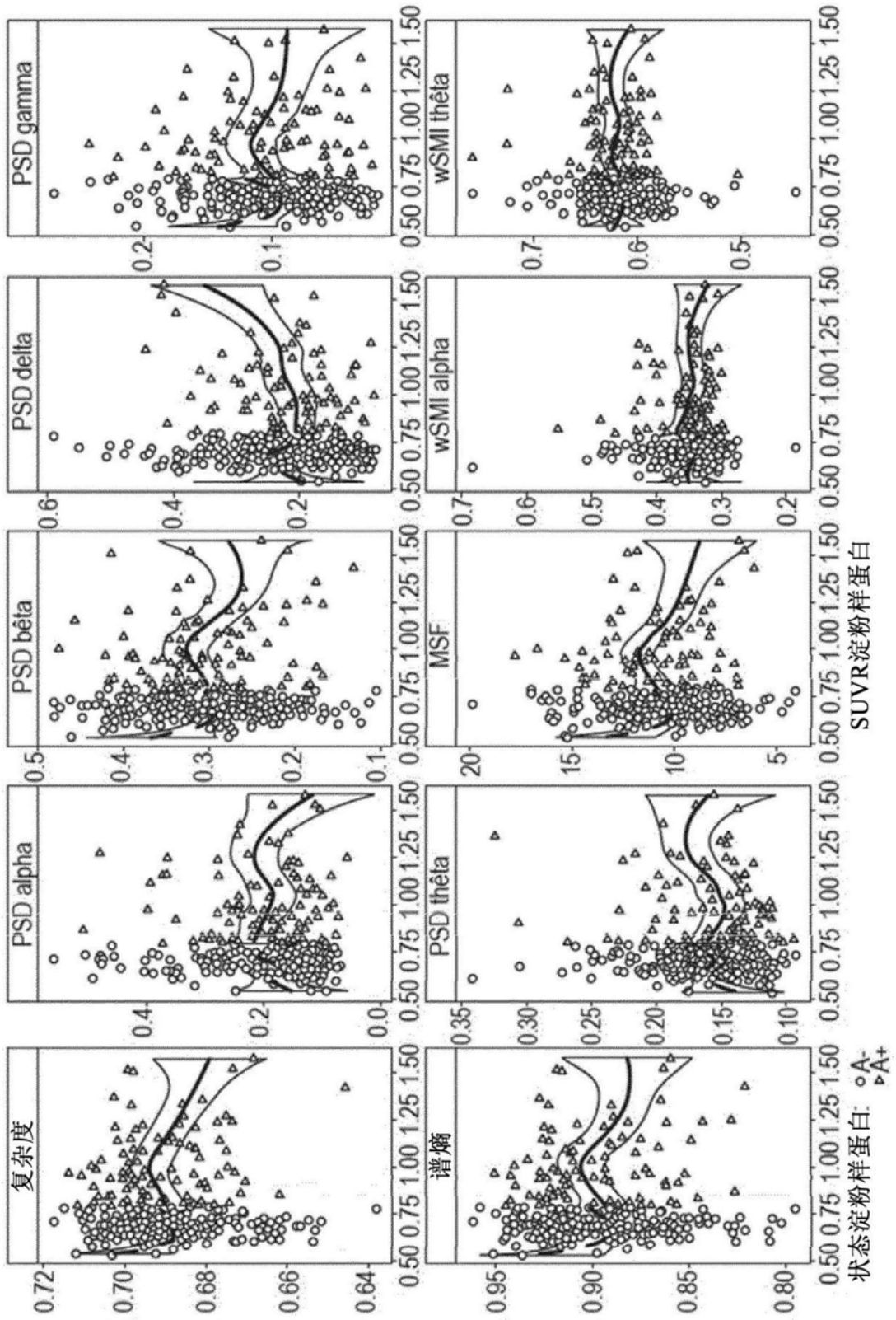


图7

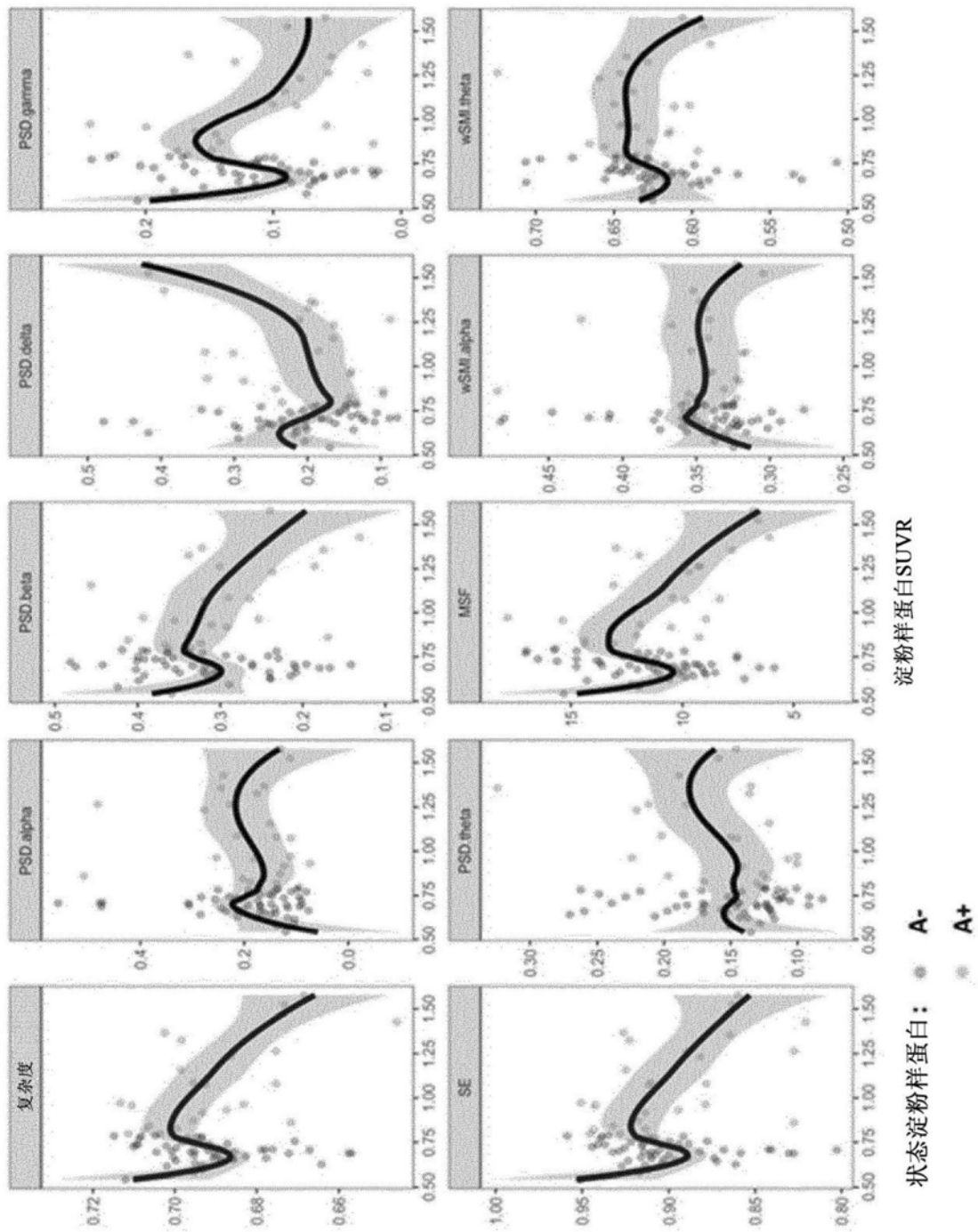


图8

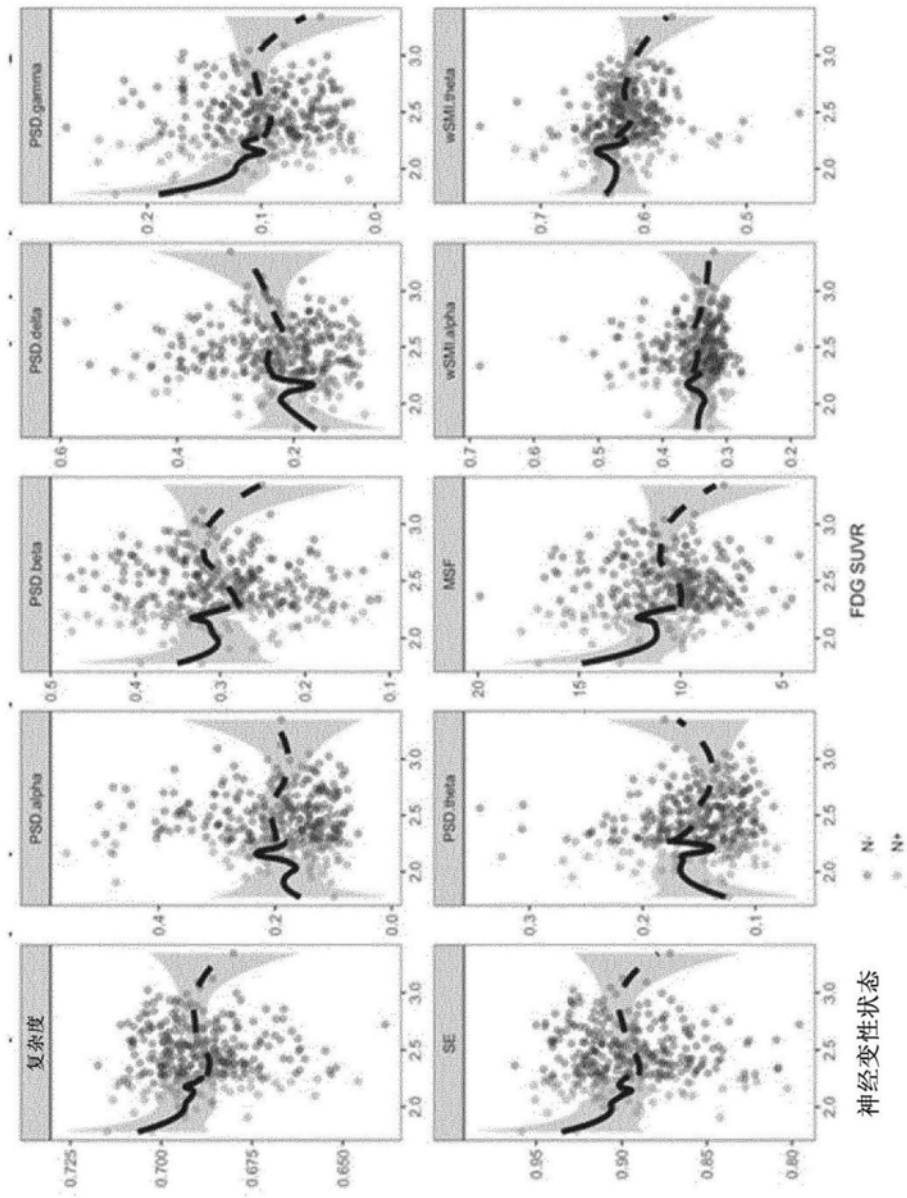


图9

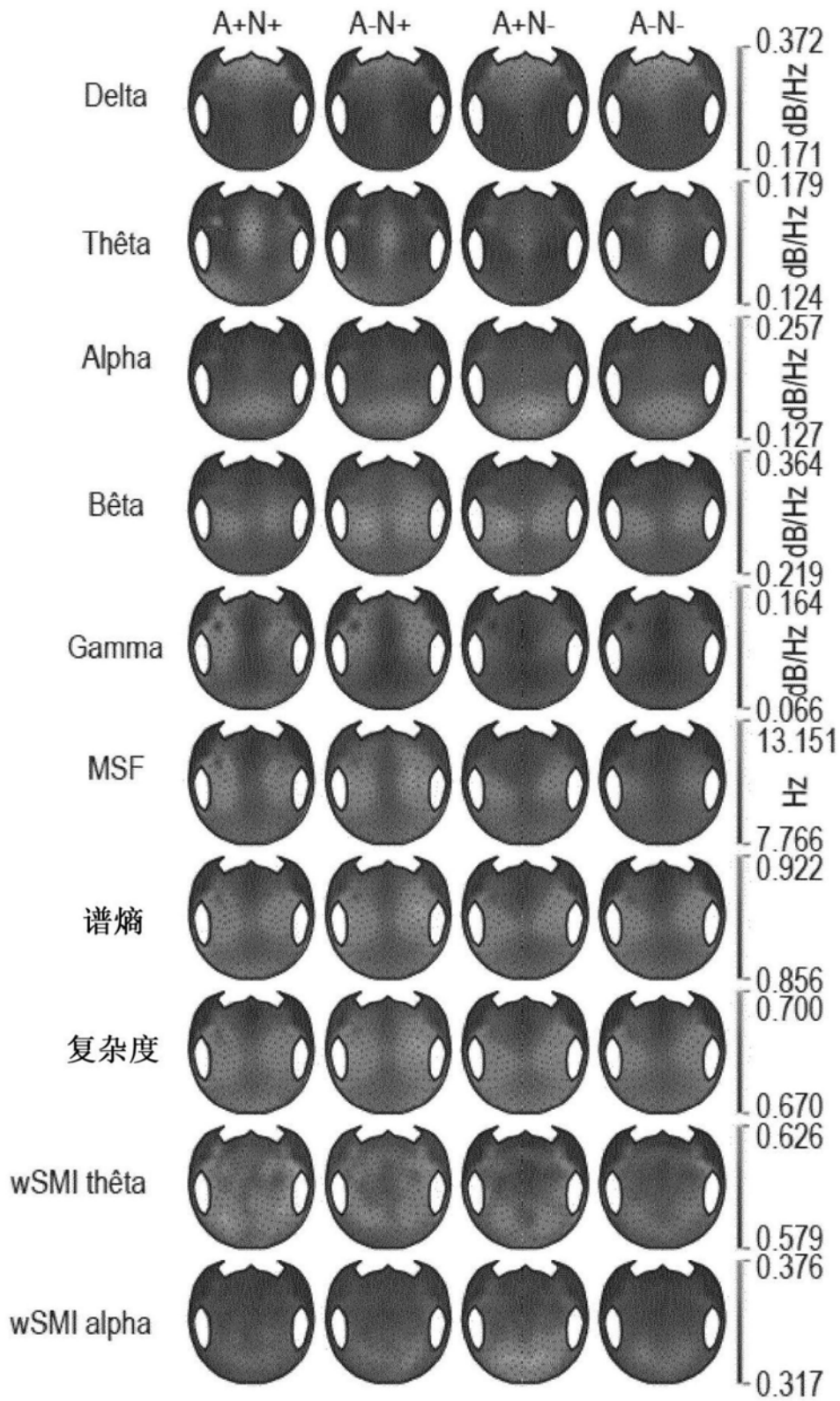


图10A

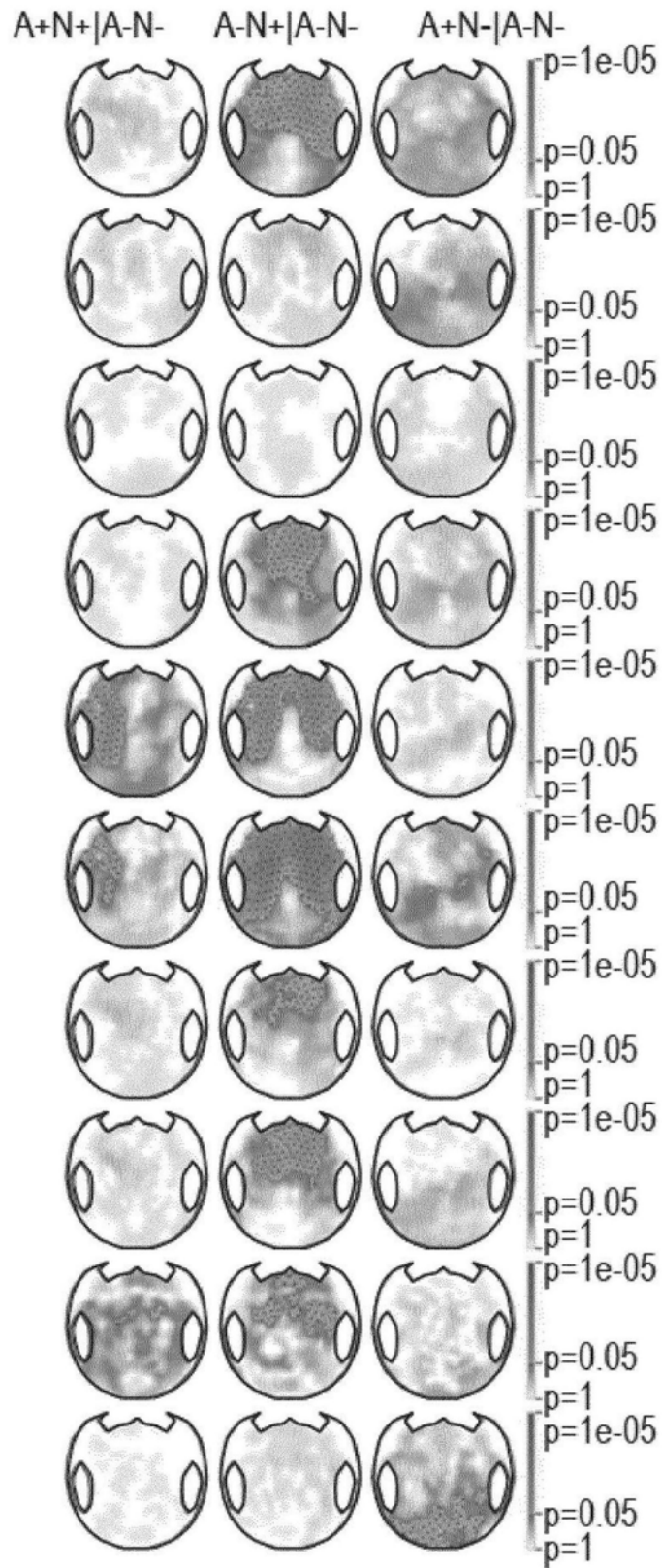


图10B

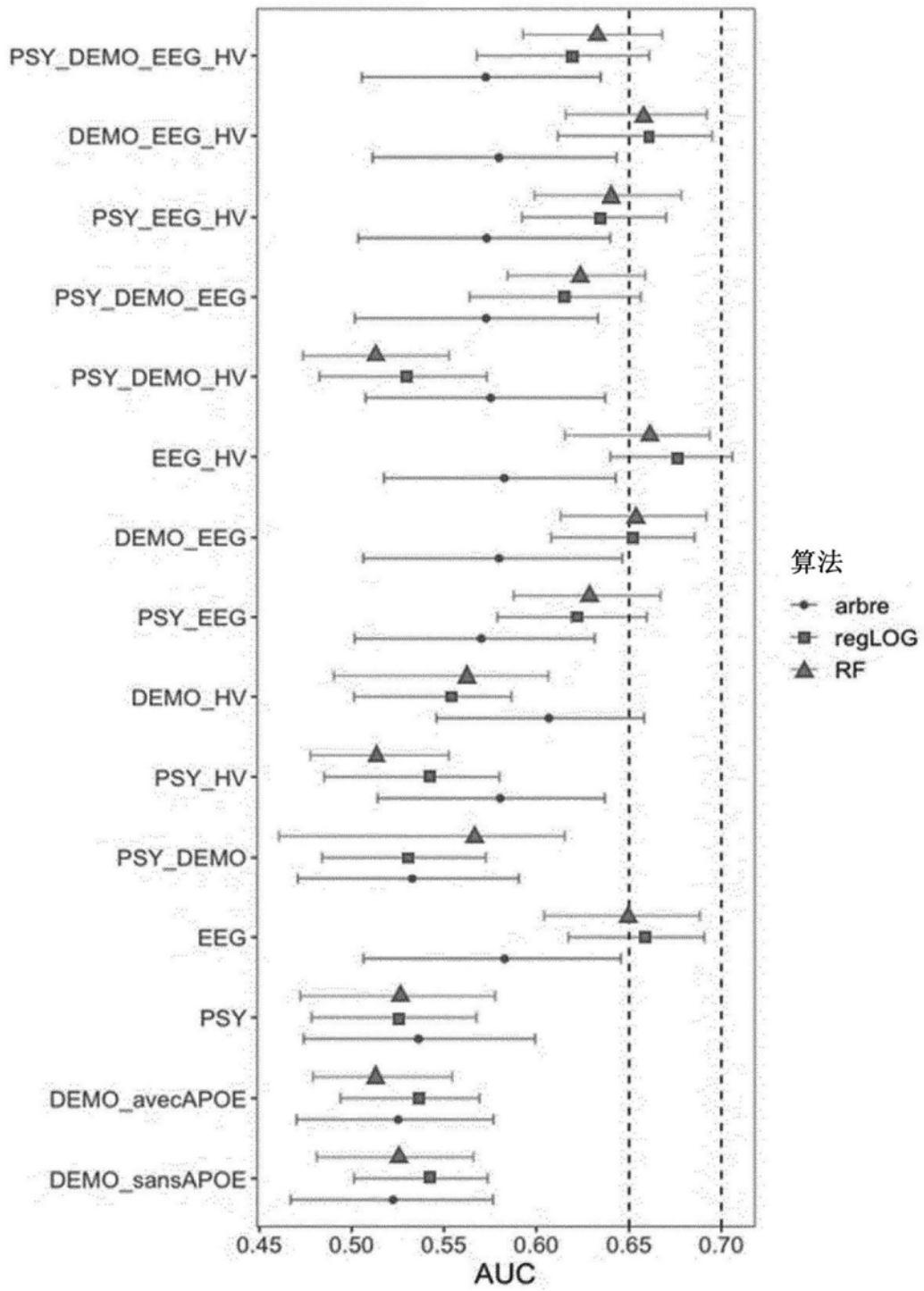


图11

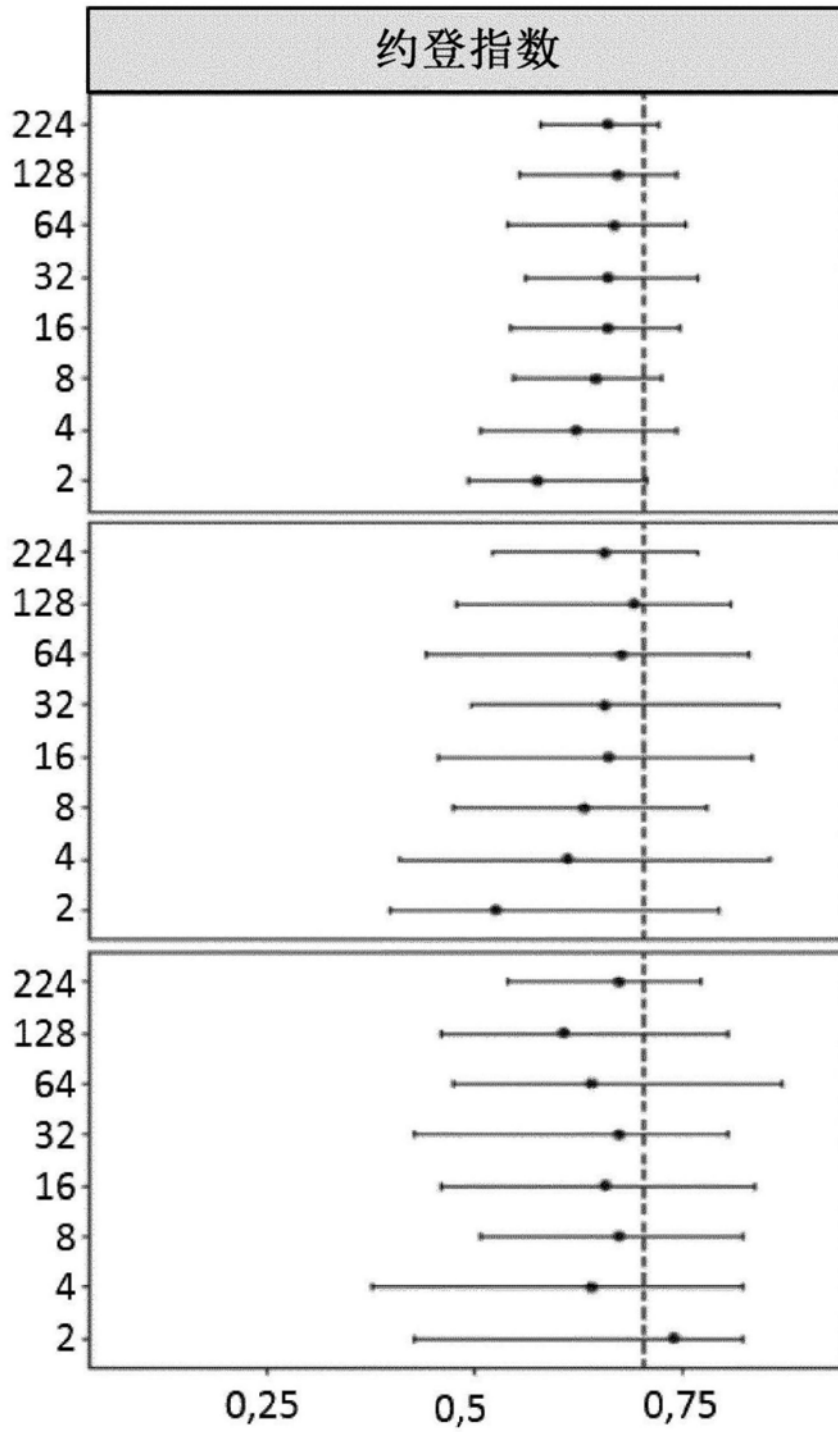


图12