

# 波中有波——談腦電波的跨頻跨腦區 相位耦合及非侵入性腦電刺激

梁偉光\*

## 一、前言

近年的神經科學研究顯示出大腦神經振盪機制在大腦感知／認知歷程上扮演重要角色。採用 2016 年黃鏗等人提出的全息希爾伯特頻譜分析方法，透過在頻譜中加入額外的維度可以表達認知歷程中多種大腦神經振盪的非線性特徵。2020 年，我們<sup>1</sup>基於全息希爾伯特頻譜進一步開發了一種可用於解析多通道腦電／腦磁波跨頻跨腦區連結的技術——全息希爾伯特跨頻相位聚集網絡（Holo-Hilbert cross-frequency phase clustering, HHCFC; Liang et al., 2021），成功的找到這種跨頻跨腦區連結與多種認知功能的相關性，並且以其作為設定非侵入性腦電／磁刺激參數的參考。因此，本技術的重要性不只在於對認知歷程神經振盪機制更精準的解析，也在於對高效率非侵入性腦刺激參數設定方式的改進。

## 二、全息希爾伯特跨頻相位聚集網絡

在生活中我們的大腦接收並處理了大量的感知／認知資訊。過去幾十年來的神經科學研究逐漸顯示出大腦神經振盪（brain oscillations）機制在大腦處理感知／認知功能上扮演重要角色。然而，用來解析振盪模態數據的常規頻譜分析方法（例如：傅里葉變換、小波分析）皆基於一假設：數據是由多種不同頻率的固定頻率分量的線性組合形成的。因此，這些分析方法應用在線性及穩態的數據中可以有很好的效果，但卻無法清楚解析腦波中的非線性及非穩態特徵（在此，所謂非線性特徵主要是指該特徵不是藉由線性疊加程序產生的，例如：相

---

\* 國立中央大學認知神經科學研究所副教授兼所長

<sup>1</sup> 梁偉光、鄭仕坤、阮啟弘榮獲「2021 未來科技獎：以全息希爾伯特跨頻跨腦區相位耦合預測非侵入性腦刺激參數」(Using Holo-Hilbert Cross-Frequency Phase Clustering to establish efficient protocols of non-invasive brain stimulation)。

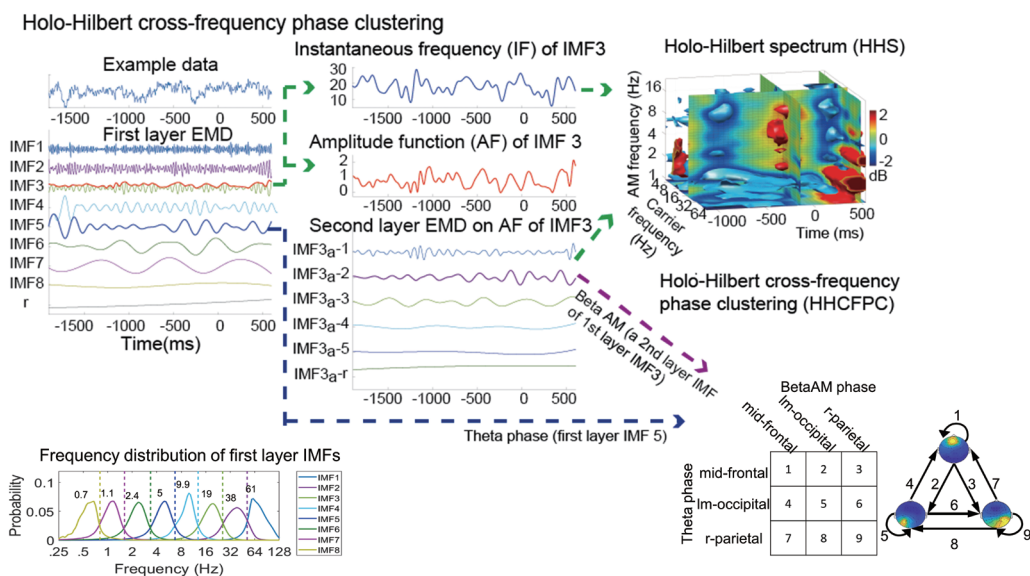
乘程序)。黃鐸 (Norden E Huang) 院士 1998 年所提出的經驗模態分解 (empirical mode decomposition, EMD) 是一種自適性訊號分析 (adaptive data analysis) 方法, 能將複雜訊號分解為從高頻到低頻的有限個本質模態函數 (intrinsic mode function, IMF), 而不同的 IMF 則包含並保有了原訊號在不同時間尺度上的局部訊號特徵 (無論是線性或非線性)。若對每一 IMF 進行希爾伯特變換 (Hilbert transform) 則可產生該 IMF 在每一時間點上的瞬時頻率 (instantaneous frequency, IF) 及振幅函數 (amplitude function, AF)。這種 EMD 加上 Hilbert transform 的程序被稱為希爾伯特黃轉換 (Hilbert-Huang transform, HHT)。在應用上 HHT 的結果通常會被表達在一個時頻譜圖 (time-frequency spectrum) 上。與傅里葉變換、小波分析等傳統方法所產生的時頻譜圖相比, HHT 的結果具有較高的時間解析度並且更能保有原訊號中的非線性特徵。這種高時間解析度的特色主要來自其瞬時頻率是藉由對時間微分 (time derivative) 所獲得, 有別於傳統方法藉由摺積積分 (convolution integral) 所獲得的結果。

2016 年, 黃鐸等人進一步提出了全息希爾伯特頻譜分析 (Holo-Hilbert spectral analysis, HHSA) 方法, 透過在頻譜中加入額外的維度以表達調幅 (amplitude modulation, AM) 及調頻 (frequency modulation, FM) 等非線性特徵, 可以有效解析腦波中的非線性及非穩態特徵。HHSA 的運算開始於一個兩層的經驗模態分解。首先, 第一層 EMD 會產生多個本質模態函數 (IMF) 的振盪成分。然後, 透過直接正交法<sup>2</sup> (Direct Quadrature, DQ; Huang et al., 2009) 獲得每個 IMF 的瞬時頻率 (IF) 和振幅函數 (AF)。HHSA 的獨特之處在於其對 IF 和 AF 的時間序列進行第二層的 EMD 分解, 從 IF 的分解得到的第二層 IMFs 稱為調頻 (FM), 而從 AF 的分解得到的第二層 IMFs 即為調幅 (AM)。最後, HHSA 將來自兩層 EMD 所獲得的所有振盪資訊表達為一個在由時間、載波頻率, 以及調幅/調頻頻率所構成的三維空間上的 AM/FM 功率分布, 此分布即為 3D 全息希爾伯特頻譜 (請見圖一)。

基於 HHSA 的兩層的經驗模態分解, 我們於 2020 年發展了一種跨頻相位聚集網絡分析方法: 全息希爾伯特跨頻相位聚集網絡 (Holo-Hilbert cross-frequency phase clustering, HHCFPC) (Liang et al., 2021)。HHCFPC 是先從 HHSA 得到兩層本質模態函數 (IMFs) 的相位, 再藉由頻道間的相位聚集 (inter-site phase clustering, ISPC; Cohen, 2014) 算法計算而得到。HHCFPC 通過將一個 EEG/MEG

<sup>2</sup> 2009 年後, 黃鐸 (Norden E Huang) 院士建議以直接正交法 (Direct Quadrature, DQ; Huang et al., 2009) 取代 Hilbert transform 應用於每一 IMF 上以獲得更準確的瞬時頻率, 但整個程序仍稱為希爾伯特黃轉換 (HHT)。

頻道的第一層 IMF 的相位與另一頻道的第二層 IMF (從其對應的第一層 IMF (頻率高於前一頻道) 的 AF 分解而來) 的相位之間的「相位差」沿一指定的時間區間作向量平均而獲得 (圖一)。其科學突破性在於透過兩層的經驗模態分解將振幅函數轉換為各種時間尺度 (即第二層 IMF<sub>s</sub>) 的瞬时相位函數, 再將其與第一層 IMF<sub>s</sub> 的相位作跨頻相位耦合運算, 這種以經驗模態分解將振幅轉換為相位, 並以其探討功能性腦網絡的方法是一全新的技術。



圖一：全息希爾伯特頻譜分析 (HHS) 與全息希爾伯特跨頻相位聚集網絡 (HHCFCPC) 示意圖。HHS 的運算是基於一個兩層的經驗模態分解 (two-layer EMD) 並獲得一組兩層結構的本質模態函數集 (IMFs), 然後, HHS 將來自兩層本質模態函數集的所有振盪資訊表達為一個在由時間、載波頻率, 以及調幅頻率所構成的三維空間上的 AM 功率分布。而 HHCFCPC 是先從 HHS 得到兩層本質模態函數集的相位, 再藉由頻道間的跨頻相位聚集 (inter-site phase clustering, ISPC) 算法計算而得到 (取材與改寫自 Liang et al., 2021)

### 三、優化非侵入性腦刺激參數

非侵入性腦刺激 (non-Invasive brain stimulation, NIBS) 是廣泛運用在認知科學研究中的一種研究手段。這種研究方法藉由非侵入性的方式強化/抑制大腦特定區域, 來探索大腦神經系統與行為改變間的因果關係。非侵入性腦刺激包括跨顱磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 與跨顱電刺激 (transcranial electrical stimulation, TES) 二大類別, 並且各自衍生出多種刺激協定 (protocol)。

例如：跨顱磁刺激又分為單脈衝跨顱磁刺激 (single pulse TMS)，重複跨顱磁刺激 (repetitive TMS, rTMS)，以及高頻  $\theta$  脈衝式跨顱磁刺激 (theta burst stimulation, TBS)，而跨顱電刺激則可分為跨顱直流電刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 與跨顱交流電刺激 (transcranial alternating current stimulation, tACS)。再者，在實際應用上，以上所提及的各種不同的非侵入性腦刺激方式又可以不同的參數實施 (例如：跨顱交流電刺激的刺激頻率、強度、位置)。傳統上，這些參數的設定方式來自長期的研究經驗、腦造影實驗結果，以及一些等待更多實驗結果支持的假說。雖然上述的非侵入性腦刺激參數的設定方式皆有其依據，其過程仍然難以避免許多試誤 (trial and error) 的過程。

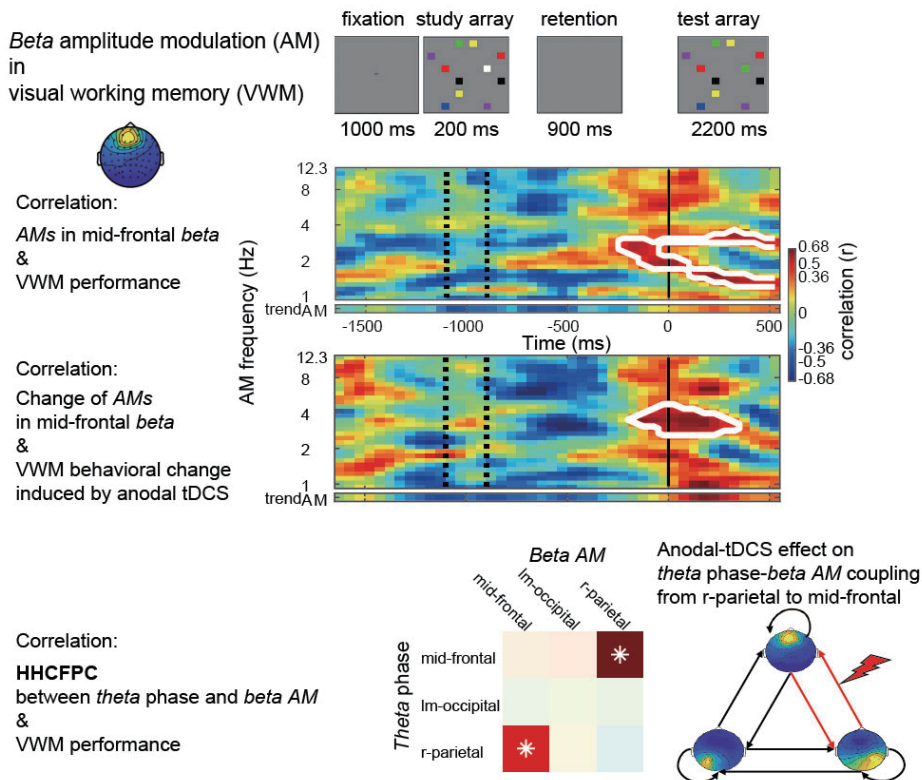
隨著 HHCFC 的發明，我們也以 HHCFC 所發現的非線性神經振盪特徵為基礎來建立非侵入性腦刺激 (Non-invasive brain stimulation, NIBS) 的參數 (例如：頻率、振幅，以及調幅的頻率和深度) 並預測腦刺激的結果。例如，在視覺工作記憶作業中 HHCFC 顯示了從右後頂葉 (right parietal, r-parietal) 到中線額葉 (midline frontal, mid-frontal) 的 theta 相位 -beta AM 耦合是視覺工作記憶的關鍵功能連結。因此，建議的非侵入性腦刺激的參數可以是三種非侵入性跨顱交流電刺激 (tACS) 方式：(1) 4 Hz theta AC 作用在 r-parietal；(2) 20 Hz beta AC with 4 Hz AM frequency 作用在 mid-frontal；以及 (3) 4 Hz theta AC 作用在 r-parietal，同時 20 Hz beta AC with 4 Hz AM frequency 作用在 mid-frontal。即使是對於最常被使用的跨顱直流電刺激 (tDCS)，HHCFC 也顯示將陽極置放於 r-parietal 區域可能對促進視覺工作記憶有效 (請見圖二)。

相對於傳統的非侵入性腦刺激，這種由跨頻相位聚集網絡分析方法 HHCFC 所引導的非侵入性腦刺激技術可以避免許多試誤的過程而有效提高腦刺激的效率，並能考慮到個體差異而達到「個人化精準腦刺激」的目標。

#### 四、2021 未來科技館

此次我們以「以全息希爾伯特跨頻跨腦區相位耦合預測非侵入性腦刺激參數」為主題獲得科技部 2021 未來科技獎並受邀參加在臺北世貿三館由科技部、中研院、衛福部、教育部四大部會攜手統籌舉辦的「2021 FUTEX 未來科技館」展覽，主要是要學界、醫界及產業界介紹認知神經科學與數據科學結合的跨領域研究的重要性，以及其未來應用於各種生醫領域的可能性。過程中，我們向各界的來賓介紹了我們的數據分析方式與傳統分析方式的差別，分析結果中哪些面向是傳統分析方式無法獲得的，以及如何以這種新開發的數據分析方法所

Using HHCFCPC to establish efficient protocols of non-invasive brain stimulation:



圖二：以全息希爾伯特頻譜分析及全息希爾伯特跨頻相位聚集網絡所發現的非線性神經振盪特徵為基礎來建立非侵入性腦刺激的參數示意圖。例如，視覺工作記憶作業腦波訊號的 HHCFCPC 分析顯示了從右後頂葉（right parietal, r-parietal）到中線額葉（midline frontal, mid-frontal）的 *theta* 相位 -beta AM 耦合強度與受試者視覺工作記憶的能力相關，我們即可參考此資訊設定電刺激的位置及參數以強化此耦合強度（取材自 Liang et al., 2021）

得到的結果作為非侵入性腦刺激參數設定的依據，獲得各界及各國來賓的許多迴響，其中不乏有許多寶貴的意見（例如：有醫界的來賓提出如何將此技術應用於中醫脈診上的想法；另外，也有產業界的朋友提出本技術應用於可攜式裝置上的可行性高於現行腦造影技術），可作為我們日後推廣此技術的參考。

## 五、結語

本研究及此次參展的主要目的，是希望透過這項新開發的數據分析技術強化各種由專業到可攜式裝置所量測腦波的可應用範圍，並提出其未來在各領域

應用的可行性，特別是在臨床應用上。在此疫情嚴峻的時間點上，各種與大腦有關的疾病（例如：憂鬱、焦慮）也處於發作的一個高點，因此大腦的調節技術是一項神經科學家、醫界、甚至一般大眾關注的焦點之一。當大腦需要進行特定的調節時，藥物治療及各種介入的調節方法（例如：腦刺激、禪定）皆有其神經調節作用。然而，藥物治療不易使身心疾病痊癒，且近五十年來精神藥物學未有重大的突破與成效（Akil et al., 2010），因此，積極探索各種大腦調節方法便極其重要。本研究目的之一就是積極優化非侵入性腦刺激的大腦調節方法，與當前社會需求相符合。

值得一提的是，就在 2021 未來科技館展覽結束不到兩個月的時間，一個長期與我們合作交流的醫界團隊已經使用 HHSA 及 HHCFCPC 技術進一步了解了間歇性 TBS（intermittent TBS, iTBS）對難治型憂鬱症療效的大腦神經振盪機制，其研究結果已被腦影像重要國際期刊接受（Tsai et al., 2021），足見本技術在臨床應用上的願景是可被期待的。在產業應用上，本技術可以應用在任何一種多通道的電生理訊號量測裝置上，例如：腦電波儀（EEG），以及多導的心電圖（EKG）。再者，由於藉由腦波獲得的 HHSA/HHCFCPC 資訊可以作為建立非侵入性腦刺激的參數依據，因此也可以應用於任何一種非侵入性腦刺激裝置上。透過建置本技術所提供的運算法，以上所提及的各種裝置應用價值可以明顯提升。

## 參考文獻

- Cohen, M.X. (2014). *Analyzing neural time series data : theory and practice*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- Huang, N. E., Shen, Z., Long, S. R., Wu, M. C., Shih, H. H., Zheng, Q., ... & Liu, H. H. (1998). The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A: mathematical, physical and engineering sciences*, 454(1971), 903-995.
- Huang, N. E., Wu, Z., Long, S. R., Arnold, K. C., Chen, X., & Blank, K. (2009). On instantaneous frequency. *Advances in adaptive data analysis*, 1(2), 177-229.
- Huang, N. E., Hu, K., Yang, A. C., Chang, H. C., Jia, D., Liang, W. K., ...& Wu, Z. (2016). On Holo-Hilbert Spectral Analysis: A Full-information spectral representation for nonlinear and nonstationary data. *Phil Trans. Roy. Soc., Special Edition on Adaptive Data Analysis*, 374, 20150206.
- Liang, W. K., Tseng, P., Yeh, J. R., Huang, N. E., & Juan, C. H. (2021). Frontoparietal beta amplitude modulation and its interareal cross-frequency coupling in visual working memory. *Neuroscience*, 460, 69-87.
- Tsai, Y. C., Li, C. T., Liang, W. K., Muggleton, N. G., Tsai, C. C., Huang, N. E., & Juan, C. H. (2021). Critical role of rhythms in prefrontal transcranial magnetic stimulation for depression: A randomized sham-controlled study. *Human brain mapping*, 7 Dec. 2021,1-13. doi: 10.1002/hbm.25740