

# 基于脑机接口对注意力缺陷/多动症儿童的大脑功能重新正常化的干预

Xing Qian, Beatrice Rui Yi Loo, Francisco Xavier Castellanos, Siwei Liu, Hui Li Koh, Xue Wei Wendy Poh, Ranga Krishnan, Daniel Fung, Michael WL Chee, Cuntai Guan, Tih-Shih Lee, Choon Guan Lim and Juan Zhou

## 摘要

基于脑机接口(BCI)的注意力训练为治疗注意力缺陷/多动症(ADHD)儿童注意力不集中症状提供了希望。然而,在基于BCI的训练之后,人们对关于大脑组织对潜在行为的改善知之甚少。为了弥补这一缺陷,我们采用静息状态下的功能性磁共振成像方法,研究了基于8周BCI的注意干预对ADHD儿童大规模脑功能网络的拓扑结构改变。与非干预组(ADHD-NI)相比,干预组(ADHD-I)在训练后注意力不集中症状明显减轻。并伴有不同程度的脑网络重组。特别是ADHD-NI组突显网络(SVN)内的功能链接(FC)增加,任务激活的脑区(包括SVN、背侧注意(DAN)、躯体运动和大脑执行控制网络)和皮层下区域间的FC增加;而ADHD-I组则没有。同时,ADHD-I组中心性和聚类系数降低,而在任务激活和默认网络模式的下,亲密度则增加了。更重要的是,这些主要在突显网络中减少的局部功能处理与ADHD患者基于BCI 8周的干预后较少的内化问题相关。我们的研究表明,基于BCI的注意力训练通过将大脑功能网络结构更规则的结构重组为随机结构,特别是重整显著性网络,促进了ADHD儿童的行为改变。未来的长期纵向神经影像学研究表明,基于BCI的干预方法来促进ADHD儿童的脑成熟。

## 简介

注意力缺陷/多动障碍(ADHD)是儿童期最常见的神经精神疾病之一,影响着3-10%的儿童。注意力不集中是ADHD的常见表现,约占社会所有ADHD病例的38-57%。通常表现为做事被动、无精打采或持续注意力不集中,如拖延症、犹豫和健忘。临床显示注意力和其他功能障碍极大地影响了他们的学业和社会互动,导致他们的家庭压力和社会负担加重。尽管如此,ADHD的病因学基础和神经基质还未完全了解,可能难以治疗。

其最常见的治疗方法是药物协同治疗。用于治疗ADHD的药物,如哌醋甲酯、苯丙胺和阿托莫西汀表明多巴胺/去甲肾上腺素缺乏是引发ADHD的神经化学基础,但其病因更为复杂。此外,这些药物的不良反应很多,并且有许多药物相互作用。因此,尽管药物治疗对儿童ADHD有潜在的益处,但必须谨慎使用药物。其他治疗方法包括心理社会或行为治疗,这可能会改善ADHD儿童的社会互动问题,但对注意力不集中问题的疗效未知。最近,基于脑电图(EEG)的神经反馈系统作为训练注意力的一种替代方式被开发出来,并显示出脑功能恢复的有效性。一些研究假设基于脑计算机接口(BCI)的神经反馈系统利用特定的脑信号可以诱导神经系统的神经塑性改变。遵循这一假设,我们设计了一个基于BCI的注意力训练游戏,用于治疗

具有症状的 ADHD 儿童。系统要求儿童在注意力训练游戏中调节他们的大脑活动，其中反馈代表注意力水平。它需要保持玩家的兴趣和利用虚拟场景，以最大限度地转移到现实生活中。经过基于 BCI 的训练，注意力不集中和多动症状在 ADHD 评定表(ADHD-RS)中有显著改善，可能成为一种新的治疗方法。这种以神经反馈为基础的训练对 ADHD 儿童的治疗效果被认为与调节大脑活动和大脑的改变和适应的能力有关，称为大脑可塑性。

越来越多的证据表明，非侵入性神经影像学方法可以从宏观的角度揭示大脑功能网络的可塑性，揭示丧失功能和恢复机制。利用静息状态功能磁共振成像(RS-fMRI)技术，测量静止或无任务条件下脑区之间相关的低频血氧水平依赖性(BOLD)波动，在健康人中得到了一致认可。这一发现也为研究发育中的大脑开辟了新的途径。在这些 ICN 中，大规模的认知网络经历了重大的发育重构和成熟，以维持成年人灵活的认知控制过程。例如，显著网络负责将显著刺激和内部事件的定向注意，而默认模式网络(DMN)则与自我参照的心理活动相关联。这些认知网络中的缺陷在许多精神疾病和神经发育障碍中起重要作用，包括 ADHD。

最近的证据表明，大脑网络的内在结构改变与 ADHD 障碍的功能障碍有关。ADHD 障碍表现 DMN 和腹侧注意网络以及腹侧注意网络和背侧注意网络(DAN)之间的高度相关。此外，图论最近已被应用于功能连接组分析，以阐明区域和系统层面的复杂网络组织。图论分析发现，与健康对照组相比，ADHD 儿童表现出异常的微观体系，与健康儿童相比，他们表现出更高的局部聚集性(高局部效率)，以及更低的全局效率，这表明他们正在向规则网络的结构转变。常规网络局部效率高(与局部处理有关)，全局效率低(与分布或集成处理有关)，而随机网络局部效率低，全局效率高。ADHD 儿童的这种异常表明他们全脑功能网络的发育滞后。以往的研究表明，健康发育的人类大脑的成熟遵循“局部到分散”的原则，特别是局部效率的降低和全局效率的提高，这表明拓扑结构向更随机的结构转变。

尽管基于 BCI 的训练为 ADHD 儿童的行为改善方面提供了前景，但是在 ADHD 儿童接受基于 BCI 的治疗后，这些行为改善是否以及如何促进大脑成熟的功能网络改变仍然是个未知数。为了弥补这一差距，我们旨在研究是否和如何大规模的大脑网络重组，对 8 周的 BCI 为基础的注意力缺陷多动症儿童使用 RS-fMRI 成像。本研究假设，在干预后，ADHD 儿童的大脑功能网络，特别是在任务正向网络中，网络内部和网络间的连通性会降低，并且伴随着行为的改善，从规则转向随机。我们还试图测试 ADHD 患者功能连接性和拓扑结构的改变是否与临床症状的改变有关。

**表一 参与者统计及成像信息**

	ADHD-I (N= 18)		ADHD-NI (N= 11)		P 值
	时间节点 1	时间节点 2	时间节点 1	时间节点 2	
平均年龄 (标准差)	9.00 (1.50)		9.45 (1.29)		0.412
性别	男性		男性		
惯用手	右手		右手		
种族	中国		10 位中国人, 1 位印度人		0.193
扫描仪类型	5 Tim Trio 13 Prisma		9 Tim Trio 2 Prisma		0.005*
运动后平均数据 (SD)	208.389(21.136)	203.889(32.881)	193.727(39.664)	208.636(27.496)	0.595
平均位移 (mm)	1.037(0.975)	0.870(0.571)	1.339(1.024)	1.384(0.820)	0.327
最大位移 (mm)	2.321(1.370)	2.227(1.396)	3.021(1.777)	2.945(1.412)	0.367
ADHD-RS 注意力不集中评分	16.278(4.254)	13.167(4.077)	18.909(5.186)	17.273(5.764)	0.148△:0.038+

CBCL 线性化问题问题	7.889(5.086)	5.389(4.175)	12.364(9.553)	10.546(7.841)	0.110△:0.441+
--------------	--------------	--------------	---------------	---------------	---------------

N 参与者人数, \* 值差异 < 0.05, △ 两组在第一时间节点测试, + 测试组时间交互材料和方法

## 材料与方法

### 参与者

我们研究了从新加坡精神卫生研究所儿童指导诊所招募了 66 名患有多动症的男孩, 包括结合型和注意力不集中型。儿童精神科医生根据 ADHD 和《精神疾病的统计和诊断》第四版(DSM-IV)进行诊断。同时基于 DSM-IV 对儿童父母进行了访谈。服药后的 ADHD 参与者只有在至少 1 个月时间后才允许参与。排除标准包括癫痫发作史, 智力发育迟缓, 智商 < 70, 并使用考夫曼简明智力测验第二版测试。获得父母的书面知情同意书和儿童的同意书, 由新加坡国家医疗保健集团 IRB 批准管理。ADHD 的参与者被随机分为两组, 作为行为临床试验的一部分, 他们参与这个神经影像学研究的亚群是出于自愿的。因此, 我们研究了基于 8 周 bci 的干预组 (ADHD-I, n = 44; ) 非干预组 (ADHD-NI, n = 22)。由于没有使用这种基于脑机接口的新型干预的神经影像数据, 之前的功能磁共振成像研究中显示治疗组的样本量为 15, 大脑有显著的变化, 我们考虑到 20% 的随访损失, 估计每组有 30 个样本就足够了。我们基于研究人员队组别的随机分配, 对所有参与者都进行了 MRI 扫描和临床评估。在 66 名参与者中, 15 名受试者由于退出和扫描误差等各种原因造成 MRI 数据不完整。因此, 51 名参与者 (ADHD-I, n = 33; ADHD-NI, n = 18) 在两次扫描中都获得了 T1 和 RS-fMRI 成像数据。经过严格的控制, ADHD-I 组 18 例和 ADHD-NI 组 11 例在两个时间点均获得了良好的 MRI 结构机能数据。两组在年龄、惯用手习惯、种族和运动参数 (即, RS-fMRI 分析) 见表 (表 1)。

### 基于 bci 的干预程序

ADHD-I 参与者每周接受三次基于 BCI 的培训, 为期 8 周 (图 1)。对于每个培训课程, 个人将完成 30 分钟基于 BCI 的培训, 包括休息。基于 BCI 的注意力训练游戏由一个头带和一个安装在头带上的干式脑电传感器 (美国马萨诸塞州波士顿 Zeo 公司生产) 组成, 它通过蓝牙将脑电读数传输到计算机上 (详见我们之前的工作)。简而言之, 头带戴在前额周围, 将接地电极夹在耳垂上。两个干式脑电电极传感器分别定位于额叶区 FP1 和 FP2。基于机器学习算法的先进信号处理技术从记录的额叶脑电信号中提取有用的注意力活动信息, 然后利用屏幕上显示的计算机三维图形 (CogoLand) 发送反馈信息。在游戏中, 每个参与者控制一个化身来完成一项任务, 例如, 让化身在尽可能短的时间内绕着一个小岛跑。如果参与者注意力更集中, 化身跑得更快, 每次尝试可以进行短暂的休息。

A

#### ADHD-I

磁共振成像与临床评估 → 第一周 (BCI 阶段一, BCI 阶段二, BCI 阶段三) → 第二周 (BCI 阶段一, BCI 阶段二, BCI 阶段三) → . . . → 第八周 (BCI 阶段一, BCI 阶段二, BCI 阶段三) → 磁共振成像与临床评估

ADHD—NI

磁共振成像与临床评估→磁共振成像与临床评估

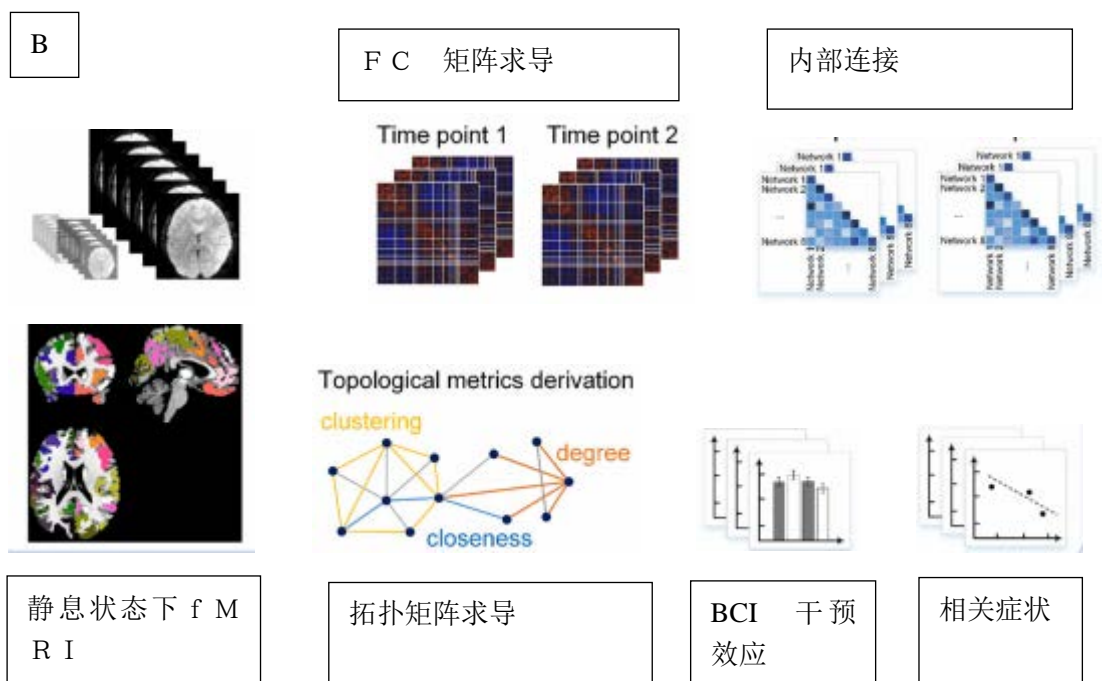


图 2：研究设计示意图。A 参与者随机分为两组:干预组(ADHD-I)和不受干预组(ADHD-NI)。所有参与者均接受静息状态功能磁共振成像(RS-fMRI)和神经心理学评估跟进。在两之间，ADHD-I 组的参与者进行了基于脑机接口(BCI)的注意力游戏训练(每周三次，共 8 周)。B 覆盖 141 个区域(roi)间的功能连通(FC)，每个参与者在每个时间点的大脑切片被提取出来。然后对 FC 矩阵进行阈值处理，导出系统拓扑测度。然后使用这些来检查基于 BCI 的对脑系统和脑行为的干预效果。

### 神经心理学评估

在基于 BCI 训练后，我们对 ADHD 儿童进行了神经心理学评估，包括 ADHD-RS 和儿童行为检查表(CBCL)。ADHD-RS 是 ADHD 完整评估过程的重要组成部分，而 CBCL 是一份家长评定问卷，意在获取儿童的行为/情感描述它提供了基于经验的症状和精神病理学的构建。我们预计，通过基于 BCI 的治疗，ADHD 患者的注意力将得到显著改善，因此，ADHD-RS 临床医师的注意力不集中评分被用作主要参考。由于 ADHD 经常与内化障碍共同发生，CBCL 内化问题也被用作次要参考。CBCL 内化问题主要包括自我问题，焦虑障碍和社交恐惧。ADHD-NI 和 ADHD-I 组(成像质量控制后)ADHD-RS 临床医生对注意力不集中的评分基本和 CBCL 内化问题评分相当（表一）。

## 图像采集

由于不可避免的系统升级,所有 MRI 结构功能图像均由新加坡杜克国立大学医学院认知神经科学中心 (Center for cognitive neuroscience, DukeNational University of Singapore Medical School)采用 3-T Tim Trio 的 12 道头部线圈或 3-T Prisma 扫描仪(Siemens, Germany)的 20 道头部线圈收集。两台扫描仪使用相同的成像参数以获取最大的一致性。此外,在扫描仪升级过程中,我们进行了重新测试研究,以确保其可比性(见补充方法和结果)。RS-fMRI 使用 T2 回波平面图像(重复时间周期: 2000 毫秒,回波时间: 30 毫秒,翻转角度:  $90^\circ$ ,视场:  $192 \times 192 \text{mm}^2$ ,体素: 3.0 mm 各向同性,切片厚度: 3mm,无间隙,36 个轴向切片,交错采集)。RS-fMRI 数据采集(共 8 分钟 12 秒,246 个)连续运行,最大限度减少运动伪影,每次运动分别持续 4 分钟 6 秒。我们将两次 RS-fMRI 数据联合起来进行进一步处理。并使用眼球追踪器来确保孩子们在整个 RS-fMRI 扫描过程中保持清醒。高分辨率 T1 回波平面图像(重复时间: 2300ms,回波: 2.98ms,反转: 900 毫秒,翻转角度:  $90^\circ$ ,视场:  $256 \times 256 \text{mm}^2$ ,体素: 1.0 毫米,各向同性)进行 RS-fMRI 图像配准。为了降低扫描仪差异的影响,我们在所有的统计分析中将扫描仪类型作为一个控制变量。

## 图像预处理

RS-fMRI 图像和 MRI 图像均使用基于 fMRIB 的软件库(FSL, [www.FMRIB.ox.ac.uk/FSL](http://www.FMRIB.ox.ac.uk/FSL))的标准管路和功能性神经图像分析软件进行预处理。构造影像的预处理包括: (1)图像降噪; (2)颅骨剥离; (3)美国蒙特利尔神经内科学研究所 152 个标准空间线性和非线性配准; (4)脑灰质、脑白质和脑脊液的分割。RS-fMRI 数据的预处理步骤包括(1)时序校正, (2)使用第一功能图像进行颅骨运动矫正, (3)颅骨剥离,(4)脉冲钝化和总均值, (5)使用 6 毫米 Gaussian 提高信噪比,减少受试者之间的可变性, (6)时域带通滤波(0.009-0.1 Hz)和消除趋势(一阶和二阶); (7)MRI 配准; (8)对 152 标准空间(2mm 各向同性分辨率)的非线性配准(FNIRT); (8)减少对脑脊液、白质和 6 个参数的干扰。随后,我们最小化了大脑网络中的功能连接。计算各帧大脑 BOLD 信号的变化率,  $FD > 0.8$  和  $DVARS > 0.05$  帧。

## 功能连接矩阵

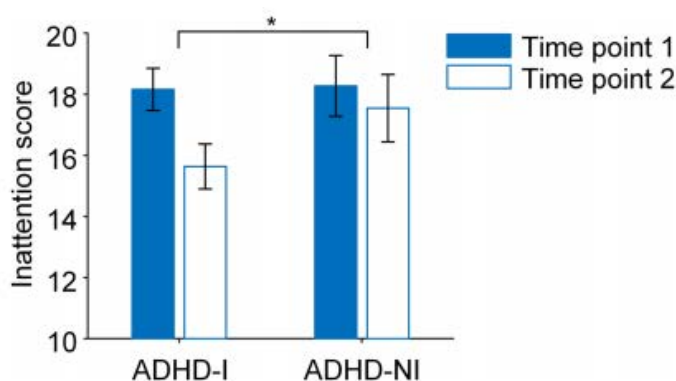
基于之前的函数数据分解,我们从一组 144 个区域中提取了平均时间序列,导出了个体全脑功能连接矩阵。这些感兴趣区域由以前的数据驱动的功能分割方案定义。这 144 个感觉神经元可以分为 7 个 ICN (突显网络(SVN)、DAN、DMN、执行控制网络(ECN)、躯体运动网络(SMN)、视觉网络和边缘网络)和 30 个皮层下区域。由于某些脑部扫描未全覆盖,仅 141 个 ROI 被使用。在个体层面上,我们计算了每对 ROI 时间序列之间的 Pearson 相关性,然后用费希尔变换(相关系数检验时由 R 转换成 Z 检验)将其转化为功能性连通的 Z-Score 矩阵。然后,我们对七个主要 ICN 和皮层下区域之间的功能性连通和网络间功能性连通进行统计分析。

## 图论测度推导

为了表征大脑网络拓扑,我们从个体水平加权推导出图论测量两个时间点的功能性连通矩阵。在图论

中，每个 ROI 代表一个节点，每对节点的 FC 被定义为一条边。继我们之前的工作之后，我们使用基于 Brain Connectivity Toolbox 的内部 Matlab 脚本，重点研究了度中心性、集聚系数、节点级别上的亲密度和效率、聚类系数和微观全局层次，以评估网络集成和分离特征(见补充方法)。微观拓扑是大脑网络的基本特征之一，即节点之间的平均最短路径随着网络中节点数目的增加而缓慢增长。它被定义为一个归一化集聚系数与归一化最短路径长度的比率。研究的全局度量指标是全局效率和集聚系数，以量化网络分别整合和分离的总体程度。我们分别计算了 141 个节点的节点度、密切度和集聚系数。度是最常用的衡量节点中心性的指标，它的评估了节点如何连接到网络中其他节点。节点紧密度和集聚系数分别量化了每个特定区域在网络中的整合程度和在其近邻之间的分离程度。

只有正 FC 值才会被考虑，而负值被归零。为了确保结果不依赖特定网络密度阈值的选择，我们从 FC 矩阵中得到了三个跨各种网络密度阈值的拓扑测度(15-35% ± 1% ， 见补充材料) ， 然后对所有阈值进行统计分析。



**图 2：基于 BCI 干预可以提高 ADHD 患者的注意力。**在 ADHD-RS 的临床医生看来，与 ADHD-NI 组相比，ADHD-I 组注意力不集中评分较低( $p = 0.038$ )。

## 统计分析

为了检验 ADHD-I 组在基于 BCI 的训练后与 ADHD-NI 组相比行为是否有改善，我们对内化问题和注意力不集中评分的进行了双因素重复方差分析。

为了研究 ADHD-I 与 ADHD-NI 和脑机接口训练前后交互作用对脑功能连通性的影响，我们使用置换检验(5000 个置换，报告的  $\alpha$  水平为 0.05)对网络间 FC 值进行了双向重复方差分析。个体年龄和扫描仪类型的被纳入所有测试的协变量。此外，此外，我们重复了相同的双向方差分析的全局和节点图理论措施以检验可能的 bci 相关网络拓扑变化。

然后，我们试图使用 Pearson 相关分析来测试所确定的脑功能连接性变化是否与 ADHD 患者症状严重程度的变化相关。并同样将个体年龄和扫描仪类型的影响作为神经心理学评估作为协变量。

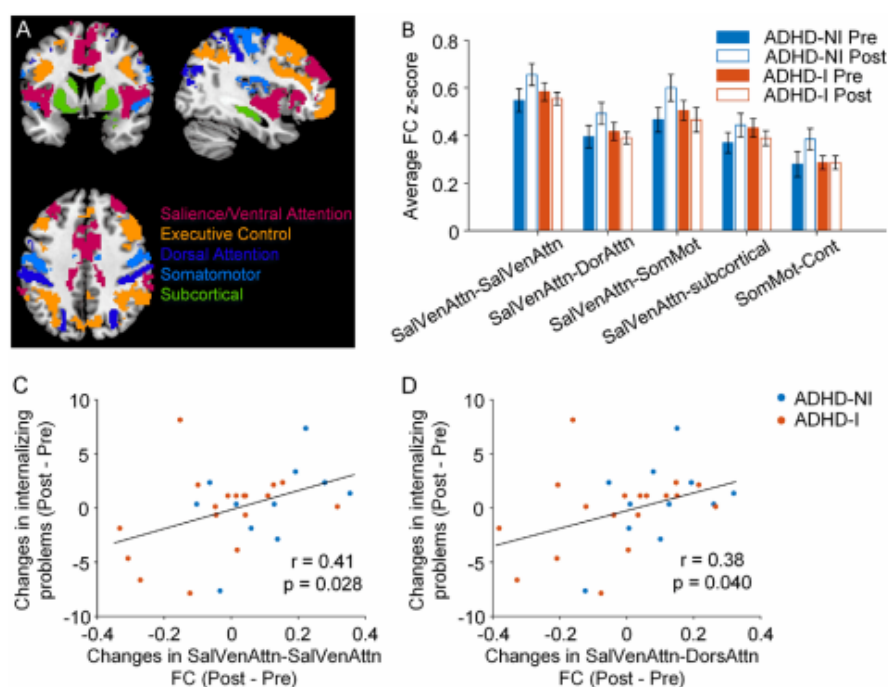


## 代码可用性

对代码的需求可以发送给相应的作者。

## 结果

经过 8 周基于 BCI 的干预改善了 ADHD 患者的注意力，ADHD-I 组在 ADHD-RS 临床医师注意力不集中评分方面明显低于 ADHD-NI 组( $p = 0.038$ , 图 2)。ADHD-I 组 CBCL 内化问题的减少略高于 ADHD-NI 组，但不显著( $p = 0.44$ )。



**图 3：** 注意网络间功能连通性(FC)的变化与行为改善有关脑功能干预后的注意力缺陷多动障碍。a 大脑切片突出了主要的内在连接网络和皮层下区域。b 网络间 FC 表现出显著的组间和时间交互效应( $p < 0.05$ )。误差条为标准误差。ADHD-NI 组突显注意系统(SVN)内且位于背侧注意网络(DAN)与其他网络之间 FC 增加，而 ADHD-I 则没有。c、d 基于 BCI 干预的 SVN 内、SVN 与 DAN 间 FC 变化，注意缺陷多动障碍儿童内化问题的行为改善。

SalVenAttn:突显注意系统，DorAttn:背侧注意网络，SomMot:身体运动网络，Cont:执行控制网络。

## 基于 BCI 的干预重新激活任务脑区网络

我们发现在 SVN 内 FC ( $p = 0.019$ )和 SVN 与 DAN ( $p = 0.035$ )、SVN 与 SMN ( $p = 0.014$ )、SVN 与皮质下网络( $p = 0.050$ )、SMN 与 ECN ( $p = 0.049$ , 图 3b, 补充表 2)之间存在显著的组间交互作用，这表明

ADHD-NI 组在 SVN 内 FC 和伴 DAN 的 SVN 与其他网络之间有增加的趋势，而 ADHD-I 没有表现出这种模式。

在具有显著时间效应和群体效应的 FC 测量中，我们发现在 SVN 内部和 SVN 与 DAN 之间的网络中 FC 的增加较少，导致 ADHD 儿童内化问题的行为改善较多( $r$  分别为 0.41,  $p = 0.028$  和 0.38,  $p = 0.040$ ; 图 3c, d)。

## 基于 bci 的干预重新归一化脑网络拓扑

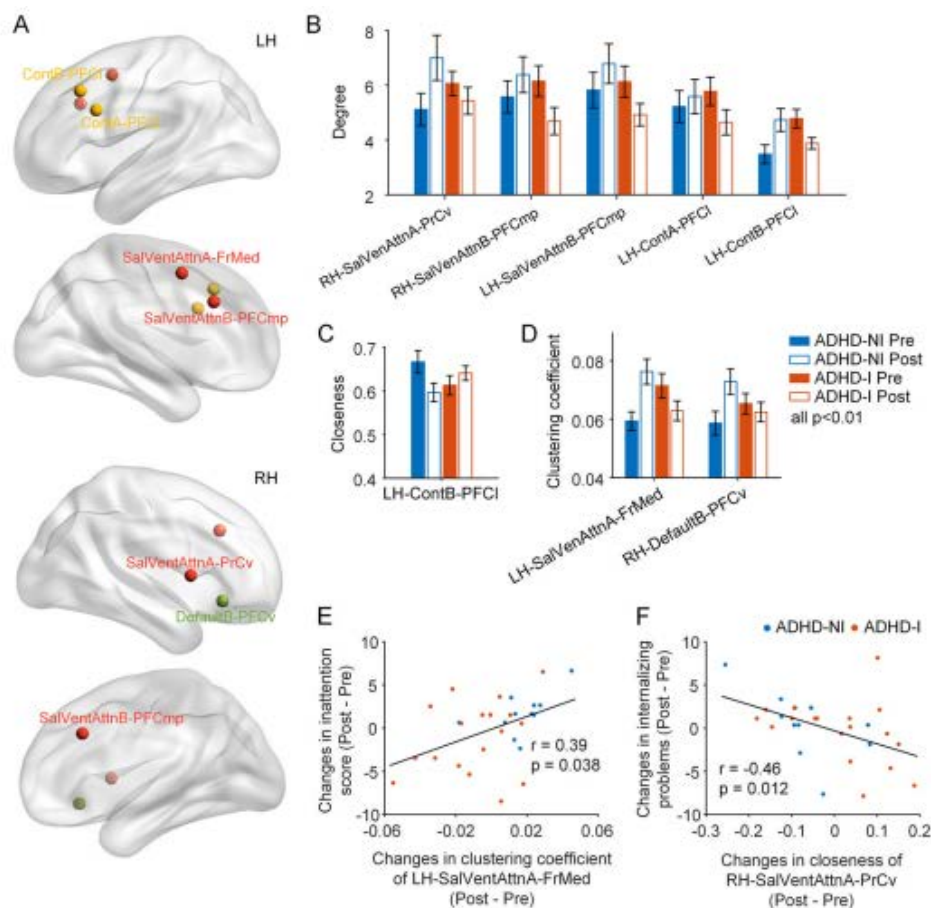
随着时间的推移，基于 BCI 的训练的整体和集聚系数没有显示出任何显著的效果( $p > 0.05$ )。相比之下，微观指标显示出显著的互动( $p = 0.045$ )。基于 BCI 的训练后，ADHD-I 组几乎保持不变，而 ADHD-NI 组显著降低。此外，在所有 ADHD 患者中，随着时间的推移，其减少与行为改善(CBCL 内化问题)相关( $r = -0.384$ ,  $p = 0.040$ )。

对于节点测量，基于 BCI 干预后，节点程度和集聚系数降低，节点密度增加，主要表现在 SVN、ECN、DMN ( $p < 0.01$ , 图 4b-d, 表 3)。更完整图片见图 1，以  $p < 0.05$  的较低阈值呈现了所有节点测量值。这些脑网络拓扑变化表明，基于 BCI 的训练后，任务激活脑区和 DMN (主要是前额叶区域)的局部功能处理减少。

更重要的是，在表现出显著时间效应和群体效应的节点图理论测量中，我们发现多动症儿童注意缺失评分和内化问题的程度和集聚系数的增加程度较小，与注意缺失评分和内化问题的行为改善相关。同样，减少 3 个 SVN 节点的亲密度与 ADHD 儿童内化问题的行为改善相关( $p < 0.05$ , 图 4e, f 和补充图 2)。

此外，我们分析了运动相关措施(FD 和 DVARs)在两个 ADHD 组中的干预效果。扫描仪内头部运动参数在两组之间和两个时间点之间是可比较的，这并确定是基于 BCI 的干预效果(见补充方法和结果)。





**图 4：基于 BCI 的 ADHD 干预与行为改善的脑网络重组有关。**结果表明，交互作用对节点度、聚类系数或紧密度有显著影响。脑网络拓扑在节点度(B)、聚类系数(C)和紧密度(D)表现出显著的交互作用( $p < 0.05$ )。误差为标准误差。图 E、F 为基于 BCI 干预多动症儿童注意力不集中改善与内化问题的改善。SalVenAttn:突出/腹关注网络,DorAttn:背关注网络,默认值:默认模式网络,PrCv:中央前腹侧额叶皮质,PFCmp:内侧

后前额皮质, PFCi:外侧前额皮质, SPL:顶叶上小叶, FrMed:内侧前额皮质, PFCv:腹前额皮质

## 讨论

我们提出的证据表明，基于 BCI 的干预对 ADHD 患儿的大脑网络拓扑结构进行了重构。在基于 BCI 的训练后，SVN 内部以及任务激活脑区和皮层下区域之间的 FC 降低。同时，节点度和聚类系数降低，节点间的紧密度增加。这表明基于 bci 的训练降低了局部功能处理。重要的是，这些功能性网络重组与 ADHD 儿童注意力不集中症状和内化问题的改善相关。我们的发现强调了网络敏感神经成像方法的价值。我们的研究结果强调了网络敏感的神经影像学方法的价值，揭示了与 ADHD 等神经发育障碍的干预功效相关的脑可塑性机制。

## 基于 bci 的干预改善了 ADHD 症状

本研究采用基于 BCI 的注意训练方案治疗多动症的混合型和注意力不集中型儿童。结果显示，基于 8 周 ADHD-RS 注意力不集中分量表的干预显著改善了 ADHD 儿童的注意力不集中症状。基于 BCI 的注意力培训项目可以提供几个优点：它是非药理学的，更安全，易于学习，而且可以在家里进行，该系统提供了一种针对 ADHD 儿童的新型治疗模式，它不仅具有与目前的治疗相结合的潜力，而且可以方便地应用于非临床环境。

## 基于 BCI 的干预规范 ADHD 中的突显性处理

通过基于 BCI 的干预，我们发现 ADHD 脑网络的变化主要涉及 SVN，这可能带来一些值得注意的方面。突显性网络在行为相关刺激的检测、信息整合、神经资源的协调以及其他高阶认知的网络如默认模式和 ECN 之间信息流等方面起着核心作用。最近的证据表明，突显处理系统的失调可能发生在许多情况下，包括神经精神障碍。新兴的成像证据表明注意力网络和 DMN 的功能失调相关，由突显性网络控制，会使注意力和 ADHD 的分离。注意系统、腹侧注意网络和 DAN 具有特殊的相互作用：DAN 自上而下的驱动注意分配，而腹侧注意网络刺激注意。结果表明，注意缺陷多动障碍(ADHD)儿童的 SVN 连通性降低，SVN 和 DAN 的功能分离程度提高，这两种变化与行为改善显著相关，注意训练重新规范了两个注意系统之间的有效协调。我们还发现，在基于 BCI 的 ADHD 干预后 SVN 与皮层下和 SMN 之间的连通性降低，基于 BCI 的干预也改变了显著性网络与这两个重要网络之间的相互作用。从病理生理学基础来看，ADHD 患者的注意力普遍分散归因于皮层下网络中调节目标导向行为的多巴胺的缺陷，并且有一些证据表明基底节区域存在差异。基于 BCI 的干预引起的 SVN 与皮层下连接减少可能暗示着皮层下网络 FC 的重新正常化。

## 基于 bci 的干预促进了 ADHD 中的脑成熟

人类大脑在功能上被分成更高层次的模块化结构，在典型神经发育过程中，网络模块随着年龄的增长而变得更加分离，从而在相互联系的大脑区域内进行专门的处理，从而减少系统之间的干扰，促进认知。此外，在整个过程中，多功能网络的拓扑结构从局部解剖学重点转向“分布式”的架构，特别是局部效率的降低和全局效率的提高，表明拓扑结构向更加随机的结构转变。有人提出，ADHD 涉及大脑发育中的功能结构的发育迟缓或成熟，以及它的结构特征，如灰质体积或皮质厚度。注意缺陷多动症儿童的脑功能发展迟缓导致网络结构更加规则，其特点是局部效率较高，整体效率较低。在本研究中，我们发现基于 BCI 的干预降低了任务激活脑区之间的连通性，ADHD-I 组儿童增加。与此同时，我们发现基于 BCI 的干预导致 ADHD-I 组儿童集聚系数降低，局部效率降低，这表明拓扑结构更趋向随机。相比之下，ADHD-NI 组随着时间的推移没有这种反应，或者具有相反的轨迹(见充表 2 和 3)。重要的是，一些拓扑变化与注意力不集中和内化问题的行为改善相关。我们怀疑基于 BCI 的干预可能会改变大脑发育轨迹，倾向于健康模式，从而改善 ADHD 患者的行为。综上所述，该研究表明，基于 BCI 的干预在一定程度上从脑网络拓扑结构上避免了大脑发育的滞后。

## 局限性和未来方向

我们研究的主要局限性在于剔除了过度运动导致的低质量数据后，样本量相对较小。其次，通过先进的 fMRI 预处理技术，可以进一步校正 fMRI 数据集中的生理噪声。此外，由于样本量有限，我们的研究没有区分 ADHD 亚型。尽管注意力不集中和其亚型都有注意力不集中问题，但每个亚型在基于 BCI 的治疗后可能具有脑网络的独特反应。然而，值得注意的是，ADHD 的亚型已经在 DSM-5 中被删除。进一步的研究可能需要考虑 ADHD 的临床异质性。需要进一步的研究来研究基于 BCI 治疗时间较长的 ADHD 患者。

总之，我们的研究揭示了基于 BCI 的 ADHD 儿童培训后行为改善的神经机制。基于 BCI 的干预有助于认知网络拓扑结构的重新正常化，认知网络拓扑结构与 ADHD 儿童的行为改善有关，并促进了大脑的成熟。这些发现强调了基于 BCI 的注意力训练对治疗 ADHD 的潜在价值。

## 鸣谢

新加坡国家医学研究委员会和新加坡国立大学医学院

## 作者详细信息

新加坡杜克国立大学新加坡医学院认知神经科学、神经科学与行为障碍项目中心  
美国纽约大学朗格尼医学中心儿童研究中心  
新加坡精神卫生研究所儿童和青少年精神病学系  
新加坡南洋理工大学计算机科学与工程学院  
新加坡国立大学科技研究机构临床成像研究中心

## 利益冲突

无

## 出版商的说明

Springer Nature 对于其保持中立。

## 本文附有补充资料

<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0213-8>

## 参考文献

1. Seymour, K. E. & Miller, L. ADHD and depression: the role of poor frustration tolerance. *Curr. Dev. Disord. Rep.* 4, 14–18 (2017).
2. Haack, L. M., Villodas, M., McBurnett, K., Hinshaw, S. & Pfiffner, L. J. Parenting as a mechanism of change in psychosocial treatment for youth with ADHD, predominantly inattentive presentation. *J. Abnorm. Child Psychol.* 45, 841–855 (2017).
3. Sahakian, B. J. et al. The impact of neuroscience on society: cognitive enhancement in neuropsychiatric disorders and in healthy people. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 370, 20140214 (2015).
4. Sharma, A. & Couture, J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Ann. Pharmacother.* 48, 209–225 (2014).
5. Tarver, J., Daley, D. & Sayal, K. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an updated review of the essential facts. *Child Care Health Dev.* 40, 762–774 (2014).
6. Pfiffner, L. J. & Haack, L. M. Behavior management for school-aged children with ADHD. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 23, 731–746 (2014).
7. Jiang, Y., Abiri, R. & Zhao, X. Tuning up the old brain with new tricks: attention training via neurofeedback. *Front. Aging Neurosci.* 9, 52 (2017).
8. Zuberer, A., Brandeis, D. & Drechsler, R. Are treatment effects of neurofeedback training in children with ADHD related to the successful regulation of brain activity? A review on the learning of regulation of brain activity and a contribution to the discussion on specificity. *Front. Hum. Neurosci.* 9, 135 (2015).
9. Grosse-Wentrup, M., Mattia, D. & Oweiss, K. Using brain–computer interfaces to induce neural plasticity and restore function. *J. Neural Eng.* 8, 025004 (2011).
10. Carelli, L. et al. Brain-computer interface for clinical purposes: cognitive assessment and rehabilitation. *Biomed. Res. Int.* 2017, 1695290 (2017).
11. Lim, C. G. et al. A brain-computer interface based attention training program for treating attention deficit hyperactivity disorder. *PLoS ONE* 7, e46692 (2012).
12. Kelly, C. & Castellanos, F. X. Strengthening connections: functional connectivity and brain plasticity. *Neuropsychol. Rev.* 24, 63–76 (2014).
13. Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M. & Hyde, J. S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magn. Reson. Med.* 34, 537–541 (1995).
14. Seeley, W. W. et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J. Neurosci.* 27, 2349–2356 (2007).
15. Fox, M. D. & Raichle, M. E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 700–711 (2007).
16. Van Den Heuvel, M. P. & Pol, H. E. H. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 20, 519–534 (2010).
17. Menon, V. Developmental pathways to functional brain networks: emerging principles. *Trends Cogn. Sci.* 17, 627–640 (2013).
18. Power, J. D., Fair, D. A., Schlaggar, B. L. & Petersen, S. E. The development of human functional brain networks. *Neuron* 67, 735–748 (2010).
19. Castellanos, F. X. & Proal, E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn. Sci.* 16, 17–26 (2012).

20. Sidlauskaite, J., Sonuga-Barke, E., Roeyers, H. & Wiersema, J. R. Altered intrinsic organisation of brain networks implicated in attentional processes in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a resting-state study of attention, default mode and salience network connectivity. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 266, 349–357 (2016).
21. Barber, A. D. et al. Connectivity supporting attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage Clin.* 7, 68–81 (2015).
22. Rubinov, M. & Sporns, O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 52, 1059–1069 (2010).
23. Cao, M., Shu, N., Cao, Q., Wang, Y. & He, Y. Imaging functional and structural brain connectomics in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol. Neurobiol.* 50, 1111–1123 (2014).
24. Watts, D. J. & Strogatz, S. H. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature* 393, 440 (1998).
25. Fair, D. A. et al. Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *PLoS Comput. Biol.* 5, e1000381 (2009).
26. Khundrakpam, B. S., Lewis, J. D., Zhao, L., Chouinard-Decorte, F. & Evans, A. C. Brain connectivity in normally developing children and adolescents. *Neuroimage* 134, 192–203 (2016).
27. Gaub, M. & Carlson, C. L. Behavioral characteristics of DSM-IV ADHD subtypes in a school-based population. *J. Abnorm. Child Psychol.* 25, 103–111 (1997).
28. Beauregard, M. & Lévesque, J. Functional magnetic resonance imaging investigation of the effects of neurofeedback training on the neural bases of selective attention and response inhibition in children with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* 31, 3–20 (2006).
29. Pappas, D. ADHD Rating Scale-IV: checklists, norms, and clinical interpretation. *J. Psychoeduc. Assess.* 24, 172–178 (2006).
30. Achenbach, T. M. & Rescorla, L. *ASEBA School-age Forms & Profiles* (Univ. Vermont, Burlington, 2001).
31. Chen, T. J. et al. Genetic and environmental influences on the relationship between ADHD symptoms and internalizing problems: a Chinese twin study. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 171, 931–937 (2016).
32. Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Woolrich, M. W. & Smith, S. M. Fsl. *Neuroimage* 62, 782–790 (2012).
33. Cox, R. W. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput. Biomed. Res.* 29, 162–173 (1996).
34. Wang, C. et al. Large-scale network topology reveals heterogeneity in individuals with at risk mental state for psychosis: findings from the Longitudinal Youth-at-risk study. *Cereb. Cortex* 1–10 (2017)..
35. Ng, K. K., Lo, J. C., Lim, J. K., Chee, M. W. & Zhou, J. Reduced functional segregation between the default mode network and the executive control network in healthy older adults: a longitudinal study. *Neuroimage* 133, 321–330 (2016).
36. Chen, G. et al. A method to determine the necessity for global signal regression in resting-state fMRI studies. *Magn. Reson. Med.* 68, 1828–1835 (2012).
37. Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. & Petersen, S. E. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage* 59, 2142–2154 (2012).

38. Yeo, B. T. et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 106, 1125–1165 (2011).
39. Tzourio-Mazoyer, N. et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15, 273–289 (2002).
40. Bassett, D. S. & Bullmore, E. Small-world brain networks. *Neuroscientist* 12, 512–523 (2006).
41. Humphries, M. D., Gurney, K. & Prescott, T. J. The brainstem reticular formation is a small-world, not scale-free, network. *Proc. Biol. Sci.* 273, 503–511 (2006).
42. Uddin, L. Q. et al. Dissociable connectivity within human angular gyrus and intraparietal sulcus: evidence from functional and structural connectivity. *Cereb. Cortex* 20, 2636–2646 (2010).
43. Uddin, L. Q. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 55–61 (2015).
44. Seeley, W. W., Zhou, J. & Kim, E.-J. Frontotemporal dementia: what can the behavioral variant teach us about human brain organization? *Neuroscientist* 18, 373–385 (2012).
45. Uddin, L. Q. et al. Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA Psychiatry* 70, 869–879 (2013).
46. Aboitiz, F., Ossandon, T., Zamorano, F., Palma, B. & Carrasco, X. Irrelevant stimulus processing in ADHD: catecholamine dynamics and attentional networks. *Front. Psychol.* 5, 183 (2014).
47. Cubillo, A., Halari, R., Smith, A., Taylor, E. & Rubia, K. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex* 48, 194–215 (2012).
48. Li, F. et al. Intrinsic brain abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional MR imaging study. *Radiology* 272, 514–523 (2014).
49. Baum, G. L. et al. Modular segregation of structural brain networks supports the development of executive function in youth. *Curr. Biol.* 27, 1561–1572.e8 (2017).
50. Sripada, C. S., Kessler, D. & Angstadt, M. Lag in maturation of the brain's intrinsic functional architecture in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, 14259–14264 (2014).
51. Caballero-Gaudes, C. & Reynolds, R. C. Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *Neuroimage* 154, 128–149 (2017).