

精神分裂症患者静息态脑电微状态特征及研究进展

闫振杰^{1,2}, 吴佩芸^{1,2}, 戴尊孝^{1,2*}

(1. 西安医学院, 陕西 西安 710021;

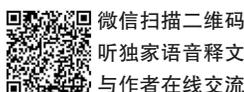
2. 西安市精神卫生中心, 陕西 西安 710061

*通信作者: 戴尊孝, E-mail: 978882422@qq.com)

【摘要】 本文目的是探讨精神分裂症患者静息态脑电微状态的特征和研究进展, 以期从神经电生理的角度为精神分裂症的临床研究提供参考。于 2022 年 9 月在中国知网、万方数据知识服务平台和 PubMed 数据库进行计算机检索, 最终纳入符合标准的文献共 27 篇。既往研究结果显示, 静息状态下精神分裂症患者总是有着更多的 C 类脑电微状态和更少的 D 类脑电微状态, 这使得静息态脑电微状态具有成为疾病内表型的潜质。虽然, 精神分裂症患者的精神症状与静息态脑电微状态之间的相关性目前仍不明确, 但可以肯定的是, 治疗前后患者静息态脑电微状态的变化是有意义的。

【关键词】 精神分裂症; 静息态; 脑电微状态

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20221030001

Characteristics and research progress of resting-state EEG microstates in patients with schizophrenia

Yan Zhenjie^{1,2}, Wu Peiyun^{1,2}, Dai Zunxiao^{1,2*}

(1. Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China;

2. Xi'an Mental Health Center, Xi'an 710061, China

*Corresponding author: Dai Zunxiao, E-mail: 978882422@qq.com)

【Abstract】 The purpose of this article is to identify the characteristics and research progress of resting-state EEG microstates in patients with schizophrenia, in order to provide references for clinical research of schizophrenia from the perspective of neuroelectrophysiology. In September 2022, literature was retrieved from CNKI, Wanfang Data Knowledge Service Platform and PubMed database, and 27 studies meeting the requirements were finally included. Previous studies have demonstrated that patients with schizophrenia show increased presence of microstate class C and decreased presence of microstate class D in resting-state recordings, and the two commonly EEG microstate classes have been suggested as a potential endophenotype for schizophrenia. Although the correlation between psychiatric symptoms and resting-state EEG microstate abnormalities in patients with schizophrenia remains unclear, the altered resting-state EEG microstates in patients before and after treatment have undoubtedly validated its clinical significance.

【Keywords】 Schizophrenia; Resting-state; EEG Microstate

精神分裂症患者的脑功能异常可能与大脑网络损伤有关^[1], 具体可表现为静息状态下大脑网络的异常改变^[2-5]。大脑在信息加工过程中通常涉及多个脑网络的并行处理^[6-8], 即使在静息状态下, 大脑也并非简单的“静止”, 而是始终保持自发活跃并为即将进行的信息处理做好准备^[9-10]。脑电图

(Electroencephalogram, EEG) 作为研究大脑神经电活动的有力工具, 不仅可以在毫秒级时间尺度上同时记录头皮各电极处脑神经元离子电流所产生的电压随时间变化的情况, 还能反映大脑神经系统的整体功能状态, 故适用于对大脑网络及其功能动态的研究。

1987 年, Lehmann 等^[11]首次提出了脑电微状态 (EEG Microstates) 这一概念, 它被定义为多通道 EEG 地形图拓扑结构的准稳定时期。具体地说, 在

基金项目: 西安市卫生健康委员会面上培育项目(项目名称: 有暴力行为精神分裂症患者的人格特质及脑电微状态研究, 项目编号: 2020ms16)

静息状态下,自发的脑电活动可以用有限数量的头皮电位地形图来描述,并且在整个记录过程中,地形图的拓扑结构总是在一定时间(60~120 ms)内保持稳定,之后又迅速转换为另一种稳定的地形图结构。这些地形图反映了全脑神经元活动的瞬时状态,而其电场强度的变化则表示了随着时间的推移,全脑神经元的活动及其协调性发生的改变。静息态脑电微状态的研究目前已涉及抑郁症、强迫症和阿尔茨海默病等多种神经精神疾病^[12-16],它作为功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)在时间尺度上的补充,能够更好地帮助研究者在静息状态下观察大脑整体功能的变化过程,并有望成为评估精神分裂症神经生理损害的潜在指标。本文对精神分裂症患者静息态脑电微状态的相关研究进行综述,以期从神经电生理的角度为精神分裂症的临床诊断和评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

1.1.1 资料来源

于2022年9月在中国知网、万方数据知识服务平台和PubMed数据库进行计算机检索,检索时限为建库至2022年9月。

1.1.2 检索策略

采用主题词检索,检索主题词:精神分裂症(schizophrenia)、脑电微状态(EEG microstate)。中文检索式:“精神分裂症”and“脑电微状态”;英文检索式:“schizophreni*”and“EEG microstate*”。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象符合《精神障碍诊断与统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)精神分裂症诊断标准的文献;②研究内容为与精神分裂症患者静息态脑电微状态相关的文献;③观点准确详实,具有科学性、前瞻性、创新性的文献。排除标准:①重复发表或重复检出的文献;②无法获取全文的文献。

1.3 文献筛选与质量评估

由第一作者严格按照文献纳入和排除标准进行文献筛选。剔除重复文献后,通过阅读文献标题和摘要进行初步筛选,再阅读全文进行二次筛选,

并由第二作者进行复审。纳入的文献整体质量较好,目的明确,方法与结论清楚,但同质性较差,不适合进行Meta分析,故作定性描述。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况

初步检索共获取文献91篇,通过删除重复文献,阅读文献标题、摘要及全文进行筛选,最终纳入文献27篇,均为英文文献。文献筛选流程见图1。

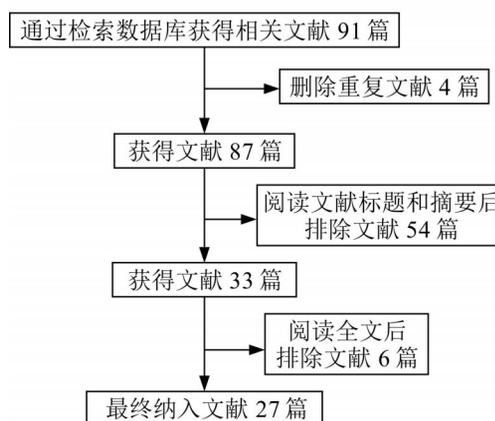


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

2.2 静息态脑电信号的微状态分析

静息态脑电微状态是通过多通道EEG信号进行微状态分析而获得的,分析后所得的地形图拓扑结构用来定义全脑的功能状态,而地形图的持续时间、出现频率以及转换概率反映大脑的神经活动及其功能变化情况。

在微状态分析过程中,全局场功率(Global Field Power, GFP)代表全脑活动的瞬时电场强度,由于GFP峰值处的场强最强、地形图信噪比最高,所以在数据处理时常选用GFP峰值处的地形图进行聚类。具体操作如下:首先对初始EEG中感兴趣的频段(例如2~20 Hz)进行预处理,将处理后的数据进行计算并确定GFP峰值,再使用K均值聚类或原子化凝聚分级聚类(Atomize-Agglomerate Hierarchical Clustering, AAHC)算法^[17]对GFP峰值处的脑电地形图进行聚类,最终确定脑电微状态的类型并计算相关参数(脑电微状态分析流程图和示意图见OSID码开放科学数据)。

早期,Koenig等^[18-19]对静息态EEG信号进行微状态分析,发现了A、B、C、D四种经典的脑电微状态类型。这四种微状态能够解释静息态下65%~84%

的脑电变化^[20],并且具有良好的稳性^[21]。静息状态下,伴随大脑自发活动的产生,脑电微状态参数也发生改变。脑电微状态的时间覆盖率是指某种脑电微状态在一段时间内所占的比例,反映了该微状态对大脑活动的主导程度,平均持续时间和出现频率分别反映神经活动的稳定性以及被激活的趋势,转换概率则反映了大脑神经网络的激活顺序^[22]。有研究显示,静息状态下,A、B、C、D四种经典的脑电微状态类型分别与大脑的听觉网络、视觉网络、突显网络和注意力网络对应^[23-24]。因此,对静息态脑电微状态的研究可能有助于更好地理解大脑网络及其功能动态变化的过程和意义。

2.3 静息态脑电微状态的异常

与健康人群相比,精神分裂症患者D类脑电微状态的平均持续时间更短、发生频率和时间覆盖率更低,而C类脑电微状态的平均持续时间更长、发生频率和时间覆盖率更高^[25-28]。由于C类和D类脑电微状态分别反映大脑突显网络和注意力网络的改变^[23],D类脑电微状态的异常可能提示大脑的注意过程和认知功能受损,这与精神分裂症患者广泛存在注意和认知功能缺陷的情况一致^[29-30]。与C类脑电微状态相关的突显网络具有从内部和外部输入的信息中识别出目标刺激并指导个体产生恰当行为的作用^[31],而突显网络的异常会使精神分裂症患者难以对内心世界和外部环境进行辨别^[32]。有研究表明,与正常人相比,精神分裂症患者B类脑电微状态更少,A类脑电微状态更多^[33-34],但也有研究得出不同的结果^[35-38]。Meta分析显示,关于精神分裂症患者B类和A类脑电微状态的研究结果不一致^[25,39],可能与实验过程中未能有效控制疾病病程和药物治疗等因素有关。

既往大部分研究均基于慢性精神分裂症患者展开,难以排除疾病病程和抗精神病药物对静息态脑电微状态的影响。因此,部分临床试验开始将研究对象限定为未服药的首发精神分裂症患者。研究显示,未服药的首发精神分裂症患者仍然有着更少的D类脑电微状态和更多的C类脑电微状态,但关于B类和A类脑电微状态的研究结果仍存在差异^[18,40-41]。可见,在简单排除了病程和药物的影响后,关于D类和C类脑电微状态的各项研究结果一致,但B类和A类脑电微状态的结果仍存在差异,其原因有待进一步探讨。

da Cruz等^[25]探索了精神分裂症患者静息态脑

电微状态与遗传因素的关系,结果显示,与健康人群相比,精神分裂症患者及其未患病同胞均表现出了更多的C类脑电微状态和更少的D类脑电微状态,在患有22q11.2缺失综合征的精神分裂症高危青少年中,也有类似结果^[42-43]。以上研究提示,C类和D类脑电微状态异常是精神分裂症患者与高危人群的共同特征,很可能是精神分裂症患者及其未患病同胞共有的某些遗传因素所致。

总之,精神分裂症患者D类脑电微状态的减少和C类脑电微状态的增加是显著且稳定的,其变化特征似乎也并不受疾病病程和治疗的影响,精神分裂症患者静息态脑电微状态的异常可能具有成为疾病内表型的潜质。

2.4 不同精神症状下静息态脑电微状态的差异

研究显示,以阳性症状为主的精神分裂症患者只表现出了B类脑电微状态异常^[44],这可能与该研究对精神症状的划分过于粗略有关,即便是同一疾病类型的不同患者,其精神症状往往存在一定程度的差异。Kindler等^[45]对不同精神症状的精神分裂症患者进一步区分,结果显示,以言语性幻听为主要精神症状的患者仍存在D类脑电微状态异常,尤其是在幻听持续期间,D类脑电微状态的平均持续时间明显少于没有幻听的时段,这可能是因为患者在幻听持续期间的感知觉异常引起注意力缺失,导致大脑注意力网络中断,造成D类脑电微状态平均持续时间减少。多项研究对精神分裂症患者的临床症状进行量化评估后,分析了阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)和简明精神病评定量表(The Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)评分与静息态脑电微状态之间的关系,但这些关于精神分裂症患者的症状严重程度与静息态脑电微状态相关性的研究结论并不一致^[41,46-48]。

随着研究不断深入,Sun等^[49]根据PANSS评分将精神分裂症患者分为不同亚组并与健康人群进行比较,结果显示,阳性症状高分组和阳性症状低分组均表现出了C类脑电微状态平均持续时间的增加以及B类脑电微状态发生频率的减少,而仅在阴性症状低分组中观察到了C类脑电微状态平均持续时间和时间覆盖率的增加,以及A类和B类脑电微状态发生频率和时间覆盖率的减少。提示精神分裂症患者的精神症状可能是多个异常脑电微状态共同作用的结果。总之,现有研究对精神症状的分

类仍过于粗略,这使得其结果难以准确反映静息态脑电微状态与患者精神症状之间的关系,进一步细化精神症状可能有助于明确两者的关系。

2.5 静息态脑电微状态转换概率的差异

静息态脑电微状态的地形图拓扑结构是由大脑中不同神经元的协调活动所产生,其时间序列显示了静息状态下大脑各神经元活动之间的快速切换,各个脑电微状态类型之间的相互转换代表着不同神经网络的激活顺序,并体现在转换概率上。早期研究表明,健康人群的静息态脑电微状态以 C 类向 D 类转换为主,而精神分裂症患者则以 D 类向 C 类转换为主^[50]。Tomescu 等^[43]进一步研究显示,健康人群的 A 类、B 类、C 类静息态脑电微状态向 D 类转换的概率更高,而精神分裂症患者却表现为 A 类、B 类、D 类向 C 类转换的概率更高,这或许是患者 C 类脑电微状态增加和 D 类脑电微状态减少的直接原因。此外,还有研究表明,首发精神分裂症患者在接受药物治疗后,其 A 类和 C 类静息态脑电微状态向 B 类转换的概率增加,而 A 类向 C 类转换的概率减少^[51]。由此可见,精神分裂症患者静息态脑电微状态的转换明显偏离健康人群,这可能会引起大脑网络的激活顺序和大脑信息加工过程发生异常,并导致患者出现精神症状和认知障碍。

2.6 临床治疗对静息态脑电微状态的影响

研究表明,服用抗精神病药物会对静息态脑电微状态产生直接影响^[52]。与未服药的精神分裂症患者相比,接受抗精神病药物治疗的患者 A 类脑电微状态的发生频率和时间覆盖率均较低,而 B 类脑电微状态的平均持续时间更长、发生频率和时间覆盖率均更高^[51]。与药物治疗有效的患者相比,治疗无效组 A 类和 D 类脑电微状态的平均持续时间更短,B 类和 C 类脑电微状态的发生频率更高^[48]。精神分裂症患者在接受重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)治疗后,随着精神症状的改善,患者 C 类脑电微状态的平均持续时间和发生频率也减少^[53-54]。既往研究表明,药物治疗和物理治疗在控制精神症状的同时,也有助于改善患者的静息态脑电微状态异常,但由于相关研究较少,患者接受规范化治疗后,随着精神症状和认知功能的改善,其静息态脑电微状态能否恢复到与健康人群相同的水平,有待进一步探讨。

3 小结与展望

精神分裂症的诊断和评估仍然是临床医生面临的重要问题之一,静息态脑电微状态为精神分裂症的诊疗提供了具有潜在临床价值的早期结果。静息状态下,精神分裂症患者总是有着更多的 C 类脑电微状态和更少的 D 类脑电微状态,这使得静息态脑电微状态具有成为疾病内表型的潜质。虽然患者的精神症状与静息态脑电微状态之间的关系目前仍不明确,但可以肯定的是,治疗前后患者静息态脑电微状态的变化是有意义的。国内目前关于精神分裂症患者静息态脑电微状态的研究较少,建议未来在扩大样本量的基础上进一步研究,同时考虑不同疾病类型、精神症状以及病情严重程度对静息态脑电微状态结果的影响。

参考文献

- [1] Dauvermann MR, Whalley HC, Schmidt A, et al. Computational neuropsychiatry - schizophrenia as a cognitive brain network disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2014, 5: 30.
- [2] Foster BL, He BJ, Honey CJ, et al. Spontaneous neural dynamics and multi-scale network organization [J]. *Front Syst Neurosci*, 2016, 10: 7.
- [3] Cabral J, Kringelbach ML, Deco G. Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 114: 102-131.
- [4] Mitra A, Raichle ME. How networks communicate: propagation patterns in spontaneous brain activity [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016, 371(1705): 20150546.
- [5] Fox MD, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity[J]. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4: 19.
- [6] Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles[J]. *Trends Cogn Sci*, 2010, 14(6): 277-290.
- [7] Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence [J]. *Trends Cogn Sci*, 2005, 9(10): 474-480.
- [8] Meehan TP, Bressler SL. Neurocognitive networks: findings, models, and theory[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(10): 2232-2247.
- [9] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9): 700-711.
- [10] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(1): 253-258.
- [11] Lehmann D, Ozaki H, Pal I. EEG alpha map series: brain micro-states by space-oriented adaptive segmentation [J].

- Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1987, 67(3): 271–288.
- [12] Murphy M, Whitton AE, Deccy S, et al. Abnormalities in electroencephalographic microstates are state and trait markers of major depressive disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(12): 2030–2037.
- [13] Thirioux B, Langbour N, Bokam P, et al. Microstates imbalance is associated with a functional dysregulation of the resting-state networks in obsessive-compulsive disorder: a high-density electrical neuroimaging study using the TESS method[J]. *Cereb Cortex*, 2023, 33(6): 2593–2611.
- [14] Férat V, Arns M, Deiber MP, et al. Electroencephalographic microstates as novel functional biomarkers for adult attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2022, 7(8): 814–823.
- [15] Tait L, Tamagnini F, Stothart G, et al. EEG microstate complexity for aiding early diagnosis of Alzheimer’s disease[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17627.
- [16] Li Y, Chen G, Lv J, Hou L, et al. Abnormalities in resting-state EEG microstates are a vulnerability marker of migraine[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 45.
- [17] Murray MM, Brunet D, Michel CM. Topographic ERP analyses: a step-by-step tutorial review[J]. *Brain Topogr*, 2008, 20(4): 249–264.
- [18] Koenig T, Lehmann D, Merlo MC, et al. A deviant EEG brain microstate in acute, neuroleptic-naïve schizophrenics at rest[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1999, 249(4): 205–211.
- [19] Koenig T, Prichep L, Lehmann D, et al. Millisecond by millisecond, year by year: normative EEG microstates and developmental stages[J]. *Neuroimage*, 2002, 16(1): 41–48.
- [20] Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: a review[J]. *Neuroimage*, 2018, 180(Pt B): 577–593.
- [21] Liu J, Xu J, Zou G, et al. Reliability and individual specificity of EEG microstate characteristics[J]. *Brain Topogr*, 2020, 33(4): 438–449.
- [22] Khanna A, Pascual-Leone A, Michel CM, et al. Microstates in resting-state EEG: current status and future directions[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 49: 105–113.
- [23] Britz J, Van De Ville D, Michel CM. BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics[J]. *Neuroimage*, 2010, 52(4): 1162–1170.
- [24] Custo A, Van De Ville D, Wells WM, et al. Electroencephalographic resting-state networks: source localization of microstates[J]. *Brain Connect*, 2017, 7(10): 671–682.
- [25] da Cruz JR, Favrod O, Roimishvili M, et al. EEG microstates are a candidate endophenotype for schizophrenia[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3089.
- [26] Wang F, Hujjaree K, Wang X. Electroencephalographic microstates in schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 638722.
- [27] Giordano GM, Koenig T, Mucci A, et al. Neurophysiological correlates of avolition-apathy in schizophrenia: a resting-EEG microstates study[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 20: 627–636.
- [28] Kim K, Duc NT, Choi M, et al. EEG microstate features for schizophrenia classification[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0251842.
- [29] Orellana G, Slachevsky A, Peña M. Executive attention impairment in first-episode schizophrenia[J]. *BMC Psychiatry*, 2012, 12: 154.
- [30] Fioravanti M, Bianchi V, Cinti ME. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated meta-analysis of the scientific evidence[J]. *BMC Psychiatry*, 2012, 12: 64.
- [31] Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function[J]. *Brain Struct Funct*, 2010, 214(5–6): 655–667.
- [32] Dong D, Wang Y, Chang X, et al. Dysfunction of large-scale brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity[J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(1): 168–181.
- [33] Baradits M, Bitter I, Czobor P. Multivariate patterns of EEG microstate parameters and their role in the discrimination of patients with schizophrenia from healthy controls[J]. *Psychiatry Res*, 2020, 288: 112938.
- [34] Niu Z, Jia L, Liu Y, et al. Scale-free dynamics of microstate sequence in negative schizophrenia and depressive disorder[J]. *Comput Biol Med*, 2022, 143: 105287.
- [35] Lin G, Wu Z, Chen B, et al. Altered microstate dynamics and spatial complexity in late-life schizophrenia[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 907802.
- [36] Murphy M, Stickgold R, Öngür D. Electroencephalogram microstate abnormalities in early-course psychosis[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2020, 5(1): 35–44.
- [37] N Bissonnette J, Anderson TJ, McKearney KJ, et al. EEG microstates in early phase psychosis: the effects of acute caffeine consumption[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2022, 53(4): 335–343.
- [38] risawa S, Isotani T, Yagyu T, et al. Increased omega complexity and decreased microstate duration in nonmedicated schizophrenic patients[J]. *Neuropsychobiology*, 2006, 54(2): 134–139.
- [39] Rieger K, Diaz Hernandez L, Baenninger A, et al. 15 Years of microstate research in schizophrenia – where are we? A meta-analysis[J]. *Front Psychiatry*, 2016, 7: 22.
- [40] Lehmann D, Faber PL, Galderisi S, et al. EEG microstate duration and syntax in acute, medication-naïve, first-episode schizophrenia: a multi-center study[J]. *Psychiatry Res*, 2005, 138(2): 141–156.
- [41] Sun Q, Zhao L, Tan L. Abnormalities of electroencephalography microstates in drug-naïve, first-episode schizophrenia[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 853602.
- [42] Tomescu MI, Rihs TA, Becker R, et al. Deviant dynamics of EEG resting state pattern in 22q11.2 deletion syndrome adolescents: a vulnerability marker of schizophrenia? [J]. *Schizophr Res*, 2014, 157(1–3): 175–181.

(下转第 192 页)