

基于微状态的抑郁症静息态脑电信号分析^①

陈学莹^{②*} 齐晓英^{**} 史周晰^{*} 独盟盟^{③*}

(^{*} 陕西科技大学数学与数据科学学院 西安 710021)

(^{**} 延安大学医学院 延安 716000)

摘要 抑郁症(MDD)患者存在认知功能障碍,但其瞬时神经异常活动尚未研究清楚,对此采用脑电(EEG)微状态方法对抑郁症患者的脑电数据进行研究。比较 22 名抑郁症患者和 25 名正常人的 128 导闭眼脑电数据微状态特征,进行差异性分析并探索与量表得分之间的相关性。结果发现,相对于健康对照组,抑郁症患者微状态 C 的出现次数和涵盖比更高,且与其他微状态之间的转换概率较高,而其微状态 D 的平均持续时间较低,且与微状态 B 之间的转换次数减少。此外,微状态 C 和微状态 D 与抑郁量表和焦虑量表均呈显著相关性,表明基于脑电微状态方法可以捕捉到抑郁症患者异常大脑动态特性,为抑郁症临床早期诊治提供客观参考。

关键词 抑郁症(MDD); 静息态脑电(EEG); 脑电信号处理; 微状态; 聚类

抑郁症(major depressive disorder, MDD)是一种精神疾病,对人的感觉、行动和思维产生严重影响^[1],已成为人类第二大杀手。世界卫生组织统计数据显示,全球约有 3.5 亿人患有抑郁症^[2],因此,有效诊治抑郁症成为亟待解决的问题。

研究表明抑郁症患者大脑结构和功能均发生变化,大脑神经网络异常^[3-4]。脑电(electroencephalogram, EEG)采用较高的时间分辨率直接测量大脑神经活动,因此在抑郁症的辅助诊断中得到了广泛应用^[5-6]。目前,有关抑郁症脑电研究有很多,例如时频域分析^[7-8]、分形维数^[9]和功能性网络连接^[10]等,这些方法常忽略电极的空间位置信息,没有利用多通道脑电数据的多元属性。

脑电微状态在 1987 年由文献^[11]提出。静息态头皮脑电信号拓扑图是指一种状态在短时间内(80~120 ms)保持相对稳定,之后快速转化为另一种状态,若发生异常就会对认知功能产生影响^[12-13]。脑电微状态能够观察脑电瞬时变化,已被广泛应用

于各种脑疾病机制研究^[14-15],但用于对抑郁症的研究较少。文献^[16]发现, MDD 患者微状态 D 的平均持续时间、出现次数和涵盖比均减少,且微状态 D 的平均持续时间与抑郁量表呈负相关,表明脑电微状态可能为抑郁症诊断提供新的参考指标。文献^[17]研究发现,治疗后 MDD 患者微状态 A 的出现次数增加且与焦虑量表得分负相关,而微状态 B 的平均持续时间、出现次数和涵盖比均减少,从微状态角度说明治疗产生了作用。文献^[18]发现,青年抑郁症患者微状态 B 的出现次数和涵盖比增加,而微状态 D 的出现次数和涵盖比减少,然而此研究并未发现微状态参数与抑郁量表得分之间的显著相关性。因此,抑郁症患者和正常人的微状态特征对比仍有待研究。

为了研究抑郁症患者大脑动态异常变化,本文采用脑微状态分析方法结合闭眼静息脑电数据,捕捉重度抑郁症患者异常神经活动,研究脑电图微状态参数与抑郁症之间的关系,寻找与抑郁症相关的

① 国家自然科学基金(12102240)资助项目。

② 女,1999 年生,硕士生;研究方向:非线性动力学;E-mail: 221711017@sust.edu.cn。

③ 通信作者,E-mail: dumml19@sust.edu.cn。

(收稿日期:2023-09-05)

生物指标,为抑郁症临床早期诊治提供客观参考。

1 数据及方法

1.1 研究对象

本研究基于兰州大学 UAIS 实验室 2020 年公开的 22 名 MDD 患者和 25 名正常人(healthy controls, HC)静息闭眼 128 导 EEG 数据进行研究,人口统计与临床数据如表 1 所示。MDD 患者在兰州大学第二医院的住院和门诊患者中进行招募,正常对照组通过海报招募。本研究得到了兰州大学第二附属医院伦理委员会批准,并在实验开始之前获得所有被试的书面知情同意。

表 1 人口统计和临床数据

组别	MDD	HC	<i>t</i>	<i>p</i>
人数	22	25	/	/
年龄	29.4 ± 9.2	32.5 ± 9.0	-1.068	0.286
性别(男)	55%	68%	-1.134	0.263
PHQ-9	18.5 ± 3.5	2.8 ± 1.7	5.884	<0.001
GAD-7	13.0 ± 4.8	2.2 ± 2.0	5.538	<0.001

统计分析发现 MDD 组和 HC 组的年龄、性别差异均无统计学意义($p > 0.05$)。被试均自评抑郁症筛查量表(patient health questionnaire-9, PHQ-9)和广泛性焦虑量表(generalized anxiety disorder-7, GAD-7),与预期一样,MDD 组的 PHQ-9 和 GAD-7 得分显著高于 HC($p < 0.001$)。

1.2 数据采集和预处理

使用 128-Ag/AgCl 电极的有线 EEG 帽和 Net Station 采集软件(版本 4.5.4)记录连续 5 min 闭眼静息态 EEG 信号,采样频率为 250 Hz,参考电极为 Cz。记录前检查各电极阻抗,确保接触良好,采集过程中阻抗低于 50 kΩ。

运用 Matlab 软件及 EEGLab 平台完成预处理。首先对数据进行 1 Hz 的高通滤波和 45 Hz 的低通滤波处理,去掉一些低高频伪迹信号,并使用 49 ~ 51 Hz 陷波滤波器去掉 50 Hz 的工频伪迹;其次进行重参考,本文采用平均参考;最后基于独立成分分析方法(independent component analysis, ICA)和人工检

查,将心电、肌电等一些生理信息去除,选取较为干净、连续的 90 s 数据进行后续分析。

1.3 脑微状态分析

脑微状态分析分为以下 4 个步骤。

(1)计算每个被试的全局场强时间序列,即计算每个时间点所有电极电位的标准差,如式(1)所示。

$$gfp(t) = \sqrt{\sum_{i=1}^N (u_i - \bar{u})^2 / N} \quad (1)$$

其中, $gfp(t)$ 表示 t 时刻的全局场强, N 为通道个数, u_i 为 t 时刻第 i 个通道的电势, \bar{u} 为 t 时刻所有通道电势平均值。由于 gfp 在波峰附近大脑活动比较稳定,因此本文仅使用 gfp 波峰处的脑电地形图进行后续聚类分析。

(2)进行聚类分析。首先对每个被试的头皮地图进行自动凝聚层次聚类(automatic agglomerate hierarchical clustering, AAHC),再进行组水平聚类分析,根据最大全局解释方差(global explained variance, GEV)选择最佳聚类;然后分别将 MDD 组和 HC 组的原始瞬时图聚类为 4 个微状态类。

(3)反向标记获取微状态时间序列。将每个被试的每个时间点处的拓扑图归类于 4 个微状态中相似度最高的一类,形成微状态时间序列。

(4)计算微状态时域特征参数。包括:1)平均持续时间(Duration)是指某种微状态持续时间的平均值,如式(2)所示,其中 N 为某种微状态出现的次数, $times$ 为该微状态第 i 次出现时持续时间长度;2)出现次数(Occurrence)表示微状态 1 s 内出现的次数,如式(3)所示,其中 M 为某微状态类别出现总次数, T 为时间长度(s);3)涵盖比(Contribution)表示每种微状态总持续时间占全部采集时间的比值,如式(4)所示,其中 $time$ 为微状态类别持续时间总和;4)微状态转换概率(Transfer)是指微状态之间相互转换的概率,如式(5)所示,其中 $Transfer(i, j)$ 表示微状态 i 转化为微状态 j 的概率, m_{ij} 为微状态 i 出现之后接着出现微状态 j 的次数, M_i 为微状态 i 的出现次数。

$$Duration = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N times(i) \quad (2)$$

$$Occurrence = \frac{M}{T} \quad (3)$$

$$Contribution = \frac{time}{T} \quad (4)$$

$$Transfer(i, j) = \frac{m_{ij}}{M_i} \quad (5)$$

1.4 统计学分析

采用 Shapiro-Wilk 检验数据的正态性,若符合正态性,则采用双样本 t 检验比较 2 组微态参数的差异,否则采用 Mann-Whitney U 检验,显著性水平取 0.05。采用 Spearman 相关分析和线性回归分析微状态参数与 PHQ-9 和 GAD-7 得分的关系。

2 结果及分析

2.1 聚类结果

对 HC 和 MDD 患者的闭眼脑电数据分别进行脑电微状态分析,2 组均获得 4 种脑微状态地形图,如图 1 所示。

MDD 组和 HC 组的全局解释方差分别为 $73.4 \pm 5.7\%$ 和 $71.6 \pm 6.8\%$,差异无统计学意义($p = 0.329$)。可以观察到,2 组微状态地形图均与经典脑微状态相似,微状态 A 表现为左枕区-右前额取向,微状态 B 表现为左前额-右枕区取向,微状态 C 表现为前额-枕区取向,微状态 D 表现为额中央最大值。以各组平均微态图作为模板进行进一步分析,2 组微状态相似性为 91.74%,说明正常人与抑郁症患者微状态地形图之间的高度一致性。

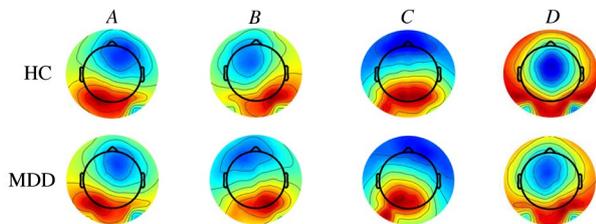


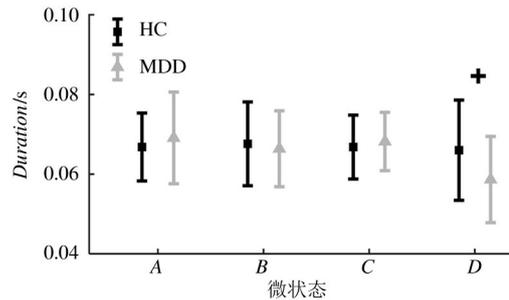
图 1 静息态脑电微状态地形图

2.2 微状态参数结果

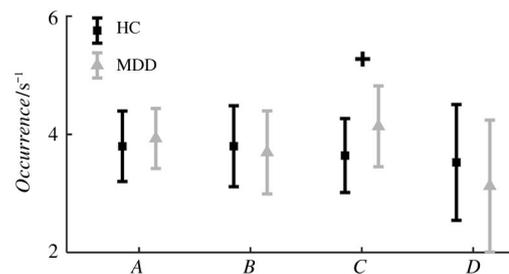
平均持续时间等参数是微状态的重要特征^[12],本文分别计算了 2 组脑电的微状态参数并进行统计检验,包括平均持续时间、出现次数和涵盖比 3 个参数,结果如图 2 所示。图 2(a)表示 2 组脑电微状态

的平均持续时间,统计结果显示 MDD 组微状态 D 的平均持续时间低于 HC 组(MDD:0.061 vs. HC:0.064; $p=0.038$);图 2(b)表示 2 组脑电微状态的出现次数,统计结果显示 MDD 组微状态 C 的出现次数高于 HC 组(MDD:4.078 vs. HC:3.767; $p=0.013$);图 2(c)表示 2 组微状态的涵盖比,统计结果显示 MDD 组微状态 C 的涵盖比大于 HC 组(MDD:0.285 vs. HC:0.260; $p=0.035$)。

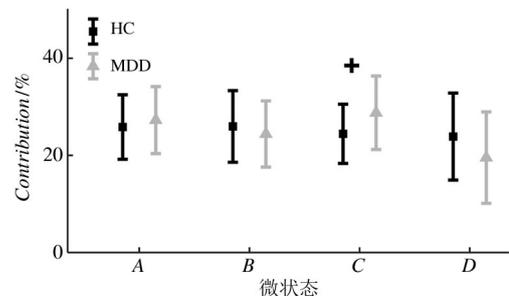
从图 2 可以发现,MDD 患者和 HC 微状态参数有显著性差异($p < 0.050$)。与 HC 相比,MDD 组微状态 D 的平均持续时间缩短,Murphy 等人^[16]使用 K-means 聚类方法得到了同样的结果。微状态 D 与注意网络密切相关^[12],因此,本研究结果预示着 MDD



(a) 微状态的平均持续时间对比



(b) 微状态的出现次数对比



(c) 微状态的涵盖比对比

(+ 表示 $p < 0.050$)

图 2 HC 和 MDD 组的微状态参数分析

患者注意网络出现异常。相关研究显示,背侧注意网络整体连通性降低可能是抑郁症发作的预警信号^[19],MDD 患者大脑中与注意力相关的 γ 和 θ 节律波均发生异常^[20-21],以上研究与本文的结果一致。因此,微状态 C 和 D 的特征异常可能是导致 MDD 患者产生相应认知功能障碍的原因之一。

由于 MDD 组微状态 C 和微状态 D 的参数与 HC 组存在显著差异,本文进一步探讨了微状态参数与 PHQ-9 和 GAD-7 得分的相关性,纳入 2 组所有个体数据进行分析,结果如图 3 所示。从图 3(a)和(b)可以看出,微状态 D 的平均持续时间与 PHQ-9 和 GAD-7 得分呈负相关,这与 Murphy 等人^[16]使用 K-means 聚类方法得到的研究结果一致;从图 3(c)和(d)可以看出,微状态 C 的出现次数与 PHQ-9 和 GAD-7 得分呈正相关;从图 3(e)和(f)可以看出,微状态 C 的涵盖比与 PHQ-9 和 GAD-7 得分呈正相关。可以发现,微状态 C 和微状态 D 的参数与 PHQ-9 和 GAD-7 得分存在直接的线性关系,表明微状态参数与抑郁症临床症状具有密切联系。

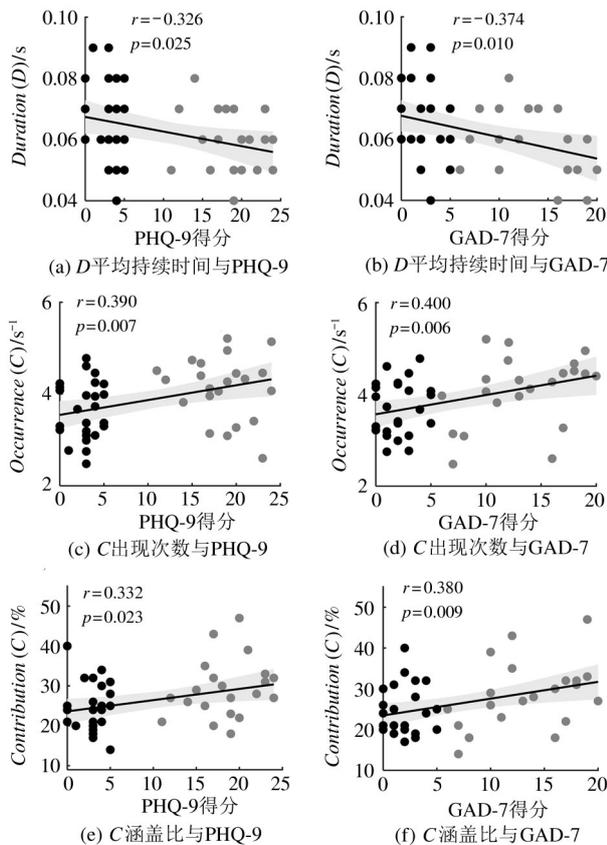


图 3 微状态参数与 PHQ-9 和 GAD-7 得分的相关性

2.3 微状态转换结果

不同微状态对应不同脑功能网络,因此可以通过微状态之间的转换探索脑区功能整合能力^[12]。为研究不同微状态之间的转换,本文首先计算了微状态转换次数并进行统计检验,结果如图 4 所示。统计结果显示 MDD 组微状态 C 到微状态 A 的转换次数(MDD:134.680 vs. HC:112.480; $p=0.025$)和微状态 A 到 C 之间的转换次数(MDD:133.450 vs. HC:114.160; $p=0.048$)均显著增加,而微状态 B 到 D 之间的转换次数(MDD:83.820 vs. HC:96.000; $p=0.041$)显著减少。

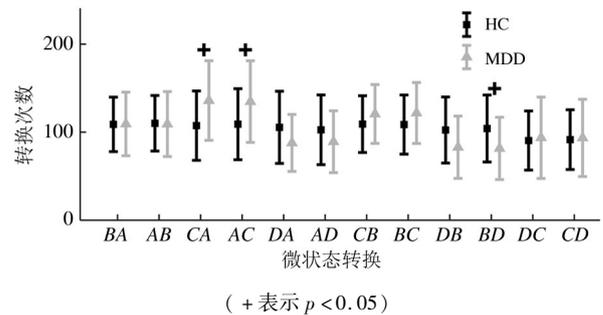


图 4 HC 和 MDD 组微状态转换次数

本文进一步计算了微状态转换概率,如图 5 所示。统计结果显示 MDD 组的微状态 A 到 C 的转换概率(MDD:0.401 vs. HC:0.334; $p=0.034$)、微状态 B 到 C 的转换概率(MDD:0.390 vs. HC:0.334; $p=0.027$)和微状态 D 到 C 之间的转换概率(MDD:0.350 vs. HC:0.301; $p=0.041$)均显著增大。

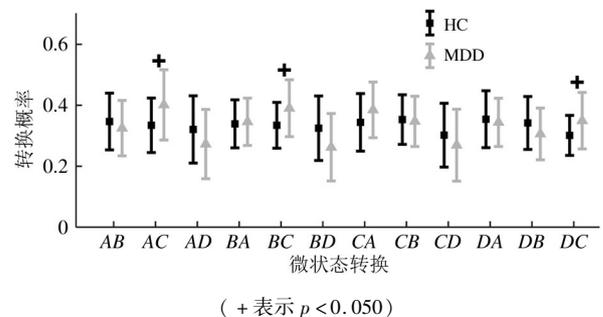


图 5 HC 和 MDD 组微状态转换概率

从图 4 和图 5 可以发现,MDD 患者存在微状态转变的异常过程,主要表现为微状态 A、微状态 B 和微状态 D 向微状态 C 的转换概率增大,李凌江教授团队使用 K-means 聚类方法得到 MDD 患者微状态

转移概率是非随机的^[16],罗学荣教授团队使用AAHC聚类算法得到MDD患者微状态A到C的转换概率增大^[18],这些结论与本文研究结果相吻合。同时,从图2(b)和(c)中发现,微状态C的出现次数和涵盖比均增多。有研究认为,重度抑郁症患者的情绪调节缺陷与微状态C相关的默认网络(default mode network, DMN)的异常连接存在显著相关^[22],这与本文研究结果一致。因此,其他微状态向微状态C的频繁转换可能反映了MDD患者更频繁的思维反刍和情绪调节。

由于MDD组微状态转换次数和转换概率与HC组存在显著差异,本文深入探讨了微状态转换次数和转换概率与PHQ-9和GAD-7得分的相关性,纳入2组所有个体数据进行分析,最终结果如图6和图7所示。

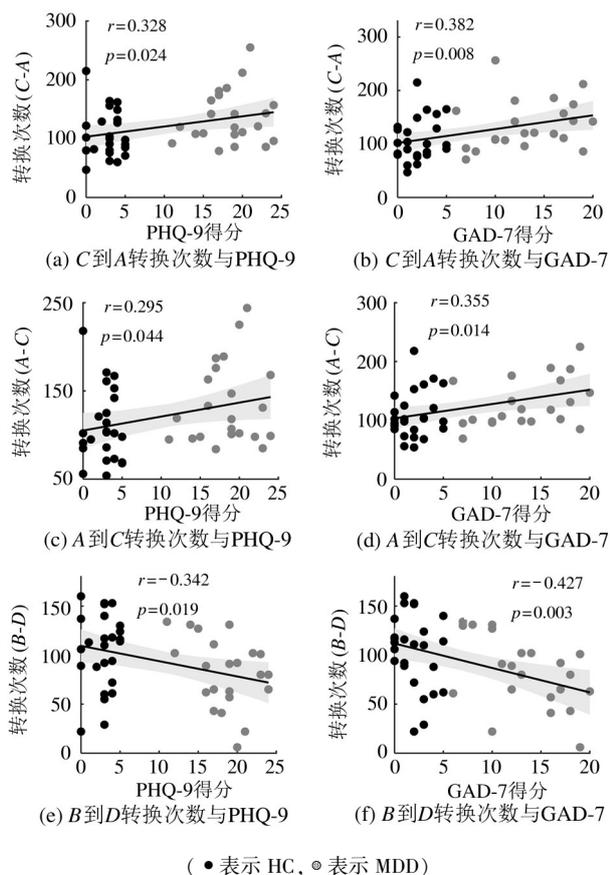


图6 微状态转换次数与PHQ-9和GAD-7得分的相关性

由图6(a)和(b)可以发现,微状态C到A的转换次数与PHQ-9和GAD-7得分呈正相关;由图6(c)和(d)可以看出,微状态A到C的转换次数与

PHQ-9和GAD-7得分同样呈正相关;而从图6(e)和(f)可以发现,微状态B到D的转换次数与PHQ-9和GAD-7得分呈负相关。同时,由图7(a)和(b)可以看出,微状态A到微状态C的转换概率与PHQ-9和GAD-7得分呈正相关;从图7(c)和(d)可以看出,微状态B到C的转换概率与PHQ-9和GAD-7呈正相关;从图7(e)可以看出,微状态D到微状态C的转换概率与PHQ-9同样呈正相关。

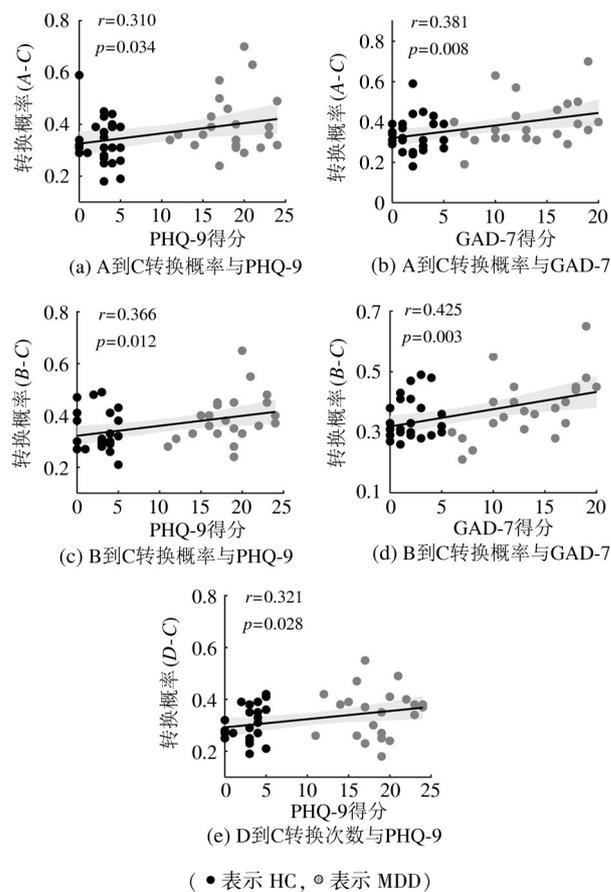


图7 微状态转换概率与PHQ-9和GAD-7得分的相关性

由图6和图7可以发现,微状态A、微状态B和微状态D到微状态C的转换概率和微状态B与D之间的转换次数与PHQ-9和GAD-7得分存在直接的线性关系,说明微状态之间的异常转化导致了不同脑功能网络连接不平衡,也可能是引起认知、执行以及情绪调节功能障碍的直接原因。

3 结论

为了研究抑郁症患者静息态异常神经动态活

动,本文采用脑微状态分析方法对抑郁症患者的脑电数据进行研究。首先使用 AAHC 聚类方法得到了 4 种典型微状态,然后采用双样本 t 检验与 Mann-Whitney U 检验对微状态参数进行了统计分析,最后采用 Spearman 相关分析和线性回归分析微状态参数与 PHQ-9 和 GAD-7 得分的相关性。

研究表明,郁症患者的脑电微状态与正常人存在显著差异($p < 0.05$)。与 HC 相比,MDD 患者微状态 C 的出现次数和涵盖比增大,微状态 D 的平均持续时间减少,微状态 A、B 和 D 到微状态 C 的转换概率均显著增大,表明抑郁症患者大脑神经动态活动出现损伤,神经信息交流存在障碍。同时,微状态 C 和微状态 D 的参数与 PHQ-9 和 GAD-7 得分有显著相关性,表明脑电微状态参数与抑郁症症状有密切联系,微状态 C 和微状态 D 的参数变化可能是造成 MDD 患者产生认知功能障碍的直接原因。脑电微状态方法最大程度利用了脑电数据的多元属性,并且能够捕捉到快速变化的神经活动,为揭示大脑功能网络内在电生理机制提供了依据。

总之,本文进一步证实并扩展了抑郁症患者认知功能受损的结论,并证实脑电微状态方法可以捕捉到抑郁症患者异常大脑动态特性,为抑郁症临床早期诊治提供客观参考。

参考文献

- [1] YANG H, CHEN X, CHEN Z B, et al. Disrupted intrinsic functional brain topology in patients with major depressive disorder[J]. *Molecular Psychiatry*, 2021,26(12):7363-7371.
- [2] ZHANG B, WEI D, SU Y, et al. Brain functional network based on small-worldness and minimum spanning tree for depression analysis[J]. *Journal of Beijing Institute of Technology*, 2023,32(2):198-208.
- [3] ZHANG F F, PENG W, SWEENEY J A, et al. Brain structure alterations in depression: psychoradiological evidence[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2018,24:994.
- [4] MI W, DONG Q, ZHANG L. Research progress on cognitive impairment and influencing factors in adolescents with depression[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2023,54(1):13-16.
- [5] NETO F S D A, JOO L G R. Depression biomarkers using noninvasive EEG: a review[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2019,105(1):83-93.
- [6] BASHIRI F, MOKHTARPOUR A. Depression classification and recognition by graph-based features of EEG signals[J]. *International Journal of Medical Engineering and Informatics*, 2022,3:14.
- [7] HILL A T, HADAS I, ZOMORODI R, et al. Modulation of functional network properties in major depressive disorder following electroconvulsive therapy (ECT): a resting-state EEG analysis[J]. *Scientific Reports*, 2020,10(1):17057-17065.
- [8] SPIRONRLL C, MAFFEI A, ROMEN Z, et al. Evidence of language-related left hypofrontality in major depression: an EEG beta band study[J]. *Scientific Reports*, 2020,10(1):8166-8178.
- [9] BACHMANN M, PAESKE L, KALEV K, et al. Methods for classifying depression in single channel EEG using linear and nonlinear signal analysis[J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2018,155:11-17.
- [10] LIU L, WANG G, ZHANG M, et al. Randomized EEG functional brain networks in major depressive disorders with greater resilience and lower rich-club coefficient[J]. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2018,129(4):743-758.
- [11] STRIK W K, LEHMANN D. Data-determined window size and space-oriented segmentation of spontaneous EEG map series[J]. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1993,87(4):169-174.
- [12] MICHEL C M, KOENIG T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: a review[J]. *Neuroimage*, 2018,180:577-593.
- [13] KHANNA A, PASCUAL-LEONE A, MICHEL C M, et al. Microstates in resting-state EEG: current status and future directions[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2014,49:105-113.
- [14] XIONG X, REN Y, GAO S, et al. EEG microstate in obstructive sleep apnea patients[J]. *Scientific Reports*, 2021,11(1):17178.
- [15] KIM K, DUC N T, CHOI M, et al. EEG microstate features for schizophrenia classification[J]. *Public Library of Science*, 2021,16(5):e0251842.

- [16] MURPHY M, WHITTON A E, DECCY S, et al. Abnormalities in electroencephalographic microstates are state and trait markers of major depressive disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020,45:2030-2037.
- [17] YAN D, LIU J, LIAO M, et al. Prediction of clinical outcomes with EEG microstate in patients with major depressive disorder[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2021,12:1-8.
- [18] HE Y, YU Q, YING T, et al. Abnormalities in electroencephalographic microstates among adolescents with first episode major depressive disorder[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2021,12:1-10.
- [19] SNYDER H R. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review[J]. *Psychological Bulletin*, 2013,139:81-132.
- [20] ARIKAN M K, GUNVER M G, TARHAN N, et al. High-Gamma: a biological marker for suicide attempt in patients with depression[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2019,254:1-6.
- [21] MCVOY M, AEBI M E, LOPARO K, et al. Resting-state quantitative electroencephalography demonstrates differential connectivity in adolescents with major depressive disorder[J]. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2019,29:370-377.
- [22] LIAN H, WU X, WEI D, et al. Personality traits are related with dynamic functional connectivity in major depression disorder: a resting-state analysis[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2018,245:1032-1042.

Analysis of resting EEG signals for depression based on microstates

CHEN Xueying^{*}, QI Xiaoying^{**}, SHI Zhouxi^{*}, DU Mengmeng^{*}

(^{*} School of Mathematics and Data Science, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021)

(^{**} School of Medicine, Yan'an University, Yan'an 716000)

Abstract

Patients with major depressive disorder(MDD) have cognitive dysfunction, but current studies did not clearly investigate its temporal abnormal neurological activity. In response to this problem, this paper uses the electroencephalogram (EEG) microstate method to study the EEG data of patients with major depression. This paper compares the microstate characteristics of 128-channel EEG data from 22 patients with major depressive disorder and 25 healthy controls, performs statistical analysis and explores correlations with scale scores. Results show that compared with healthy controls, the occurrence and coverage of microstate *C* in major depressive disorder group are higher, and the transition probabilities between other microstates and *C* are also higher, while the average duration of microstate *D* is lower and the number of transitions between *D* and microstate *B* significantly decreases. In addition, microstates *C* and microstates *D* are significantly correlated with the depression scale and anxiety scale. The results show that the EEG-based microstate method can capture the abnormal brain dynamic characteristics of depressed patients, and provide an objective reference for the early clinical diagnosis and treatment of depression.

Key words: major depressive disorder(MDD), resting-state electroencephalogram(EEG), EEG signal processing, microstate, clustering