

rTMS 治疗抑郁症后的 EEG 微状态变化：现状与挑战

孙茂钱, 翁雨佳, 黄国平

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.002

【中图分类号】 R749.4 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)11-1405-04

传统药物治疗对部分抑郁症患者疗效有限,促使研究者寻找更有效的替代疗法。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)通过调节大脑特定区域的神经活动,展现出在情感调节和认知功能改善方面的潜力。尽管 rTMS 的临床效果已得到证明,但其神经生物学机制仍需进一步研究。脑电图(EEG)微状态分析作为一种高时间分辨率的技术,近年来在研究 rTMS 对大脑功能的调节机制中发挥了重要作用。EEG 微状态代表了大脑在短时间内的稳定电位分布,能够反映不同功能网络的活动模式。通过分析 rTMS 治疗前后 EEG 的微状态变化,可以观察到大脑神经网络的动态调整^[1]。本文将探讨 rTMS 治疗后 EEG 微状态的变化,并分析这些变化在情感调节、认知功能中的作用,进一步讨论 EEG 微状态在抑郁症治疗中的应用前景和挑战。

1 rTMS 治疗抑郁症的疗效与 EEG 微状态

抑郁症是一种反复发作的情感性精神疾病,主要临床表现包括情绪低落、认知功能障碍等。它具有高患病率、高复发率和高自杀率等特点,给社会和家庭带来了严重负担^[2]。尽管药物治疗在许多患者中有效,但约 30% 的患者对药物治疗反应不佳或无效^[3]。在这种背景下,rTMS 作为一种非药物疗法,展现出显著的治疗效果。rTMS 通过向大脑的特定区

域施加重复的磁脉冲,从而调节神经元的兴奋性,影响大脑功能网络。研究表明,rTMS 通过多种机制发挥抗抑郁作用,特别是对神经递质和神经网络的调节,如 rTMS 能够增加大脑中多巴胺和 5-羟色胺的水平,这两种神经递质与情绪调节密切相关^[4]。同时,Gur 等^[5]发现,rTMS 还通过促进海马区的神经元新生和增强突触可塑性,改善抑郁症患者的认知功能。

EEG 微状态是指脑电信号中短暂、稳定的电位拓扑分布,通常持续 60 ~ 120 ms,代表大脑不同功能网络的瞬时活动模式。这些微状态被认为与大规模神经网络的功能相关,反映了大脑处理不同认知任务或静息状态下的动态功能状态^[6]。通过高时间分辨率的 EEG 微状态分析,研究者能够观察到 rTMS 治疗后大脑功能网络的动态变化。目前,EEG 微状态较成熟的研究分为 A、B、C 和 D 四个主要类型,分别与听觉、视觉、情感和注意力网络相关,这些网络在抑郁症患者中通常表现出异常活动^[7]。因此,rTMS 治疗后,EEG 微状态的恢复和调节不仅可以为理解 rTMS 的作用机制提供关键线索,还能为治疗效果的评估提供客观依据,特别是微状态 A、C 和 D 的变化,被认为与情感调节、负性情绪处理和认知功能的改善密切相关。

2 rTMS 治疗后的 EEG 微状态变化

rTMS 治疗抑郁症后,患者的 EEG 微状态发生了显著变化,它们与大脑的听觉、视觉、情感调节和注意力网络相关,不同微状态的恢复情况为 rTMS 如何调节大脑功能网络提供了线索^[8-9]。

微状态 A 与听觉网络活动相关,通常在 60 ~ 120 ms 内持续,表现为 EEG 中稳定的电位分布,覆盖与听觉、语言处理相关的脑区。在抑郁症患者中,

作者单位: 637000 四川省南充,川北医学院(孙茂钱、翁雨佳);
绵阳市第三人民医院(四川省精神卫生中心)(黄国平)

通信作者: 黄国平,主任医师,教授,硕士生导师。中华医学会精神病学分会委员,中国心理卫生协会 CBT 专业委员会自杀与危机干预学组组长、DBT 学组副组长,中国物质滥用协会社会心理干预专业委员会副主任委员,中国睡眠研究会西部睡眠专业委员会常务委员。Email: xyhuanggp@126.com

微状态 A 的持续时间和覆盖率减少,表明情感调节相关的神经网络活动受损。rTMS 治疗显著改善了微状态 A,研究发现,经 rTMS 治疗后,患者微状态 A 的发生频率和覆盖率增加,反映出情感处理功能的恢复,特别是那些表现出快速情感改善的患者,其微状态 A 的调整尤为显著^[10-11]。

微状态 B 与视觉网络相关,持续时间与微状态 A 相近,通常在执行视觉任务或自传性记忆任务时出现。尽管微状态 B 的变化在抑郁症患者中不如其他微状态明显,但 rTMS 治疗后仍能观察到一定的调整。经 rTMS 治疗后的患者,尤其在执行涉及视觉注意或自传体记忆任务时,微状态 B 的频率和覆盖率有所上升,表明视觉信息处理功能有所恢复^[12-13]。

微状态 C 与情感网络密切相关,该网络负责处理情感刺激并调节认知功能,是抑郁症病理机制中的核心部分。抑郁症患者的微状态 C 活动显著增加,反映出情感和认知处理的异常,这些患者更容易受到负性情绪的影响,表现为对负性事件的过度反应和情感调节能力的下降。微状态 C 的过度活跃使抑郁症患者对负性情感刺激过度敏感,导致负性情绪处理异常,患者难以从负性事件中脱离,情感反应持续过长,常表现为反刍性思维。此外,微状态 C 失调使情感调节能力下降,无法有效转移注意力或从负性情绪中恢复,进一步加重抑郁症状。在 rTMS 治疗后,微状态 C 的频率和持续时间显著减少,尤其是负性情绪反应的减少尤为显著,这表明 rTMS 治疗通过调节情感处理网络,帮助患者减少对负性情绪的过度反应^[14-15]。

微状态 D 与注意力网络相关,反映大脑在认知控制和执行功能中的动态活动,持续时间在 60 ~ 120 ms。抑郁症患者通常表现出微状态 D 的减少,这意味着其认知控制能力和注意力管理功能受损。经 rTMS 治疗后,微状态 D 的频率和覆盖率显著恢复,尤其是那些治疗效果显著的患者,其微状态 D 的恢复尤为明显,这表明 rTMS 可能通过改善注意力网络功能,增强认知控制能力^[16-17]。

此外,经 rTMS 治疗后,反应者与非反应者之间的微状态差异也表明,微状态 A、D 的恢复与治疗反应密切相关。反应者通常表现出微状态 A、D 的显著改善,而非反应者在这些微状态上变化较小。特

别是微状态 C 的减少,表明负性情绪的缓解与 rTMS 疗效的关联。非反应者通常表现出持续活跃的微状态 C,这可能与其对负性情绪的持续敏感性相关。

3 EEG 微状态变化的临床意义

EEG 微状态变化在 rTMS 治疗后的临床意义不容忽视。它不仅为理解抑郁症患者神经网络的恢复提供了关键的神经生物学线索,还能在临床实践中更好地评估治疗效果,并可能为个性化治疗方案的制定提供依据。

首先,情感调节网络的恢复通过微状态 C 的变化得到了验证。研究显示,经 rTMS 治疗后,抑郁症患者的微状态 C 显著减少,这与负性情绪和认知反刍的缓解高度相关。抑郁症患者往往倾向于持续的负性思维,而微状态 C 的减少表明 rTMS 通过调节情感处理网络,有效缓解了这一症状^[18]。这一变化不仅与情绪状态的改善紧密相关,还表明微状态 C 的变化可以作为治疗效果的生物标志物,能在评估情感反应时提供重要参考。

其次,认知功能的恢复通过微状态 D 的变化得到了体现。抑郁症患者通常表现出认知功能的下降,如注意力分散、执行功能减弱等问题。经 rTMS 治疗后,微状态 D 的恢复表明患者的认知控制网络功能得到了增强。随着微状态 D 的恢复,患者的注意力和认知调节能力逐步改善,这进一步表明 rTMS 不仅对情感调节有效,还对认知功能的恢复具有积极影响^[19]。

此外,EEG 微状态分析还可以预测治疗反应。rTMS 治疗的反应者通常表现出微状态 A、D 的显著恢复,而非反应者在这些微状态上的改善较小。微状态 A 的恢复与情感调节相关,微状态 D 的恢复与认知控制有关。因此,通过分析治疗前后的微状态变化,治疗过程中可以提前识别哪些患者可能对 rTMS 产生良好反应,从而更早地调整治疗策略,提高治疗效果^[20]。

综上所述,EEG 微状态变化的临床意义在于其为评估 rTMS 疗效提供了一个量化工具,帮助理解 rTMS 治疗对大脑功能网络的影响。通过微状态分析,医疗团队不仅能够更精确地评估情感和认知的恢复,还能够根据患者的个体微状态特征制定更加

精准的治疗方案。这使得 EEG 微状态有望在未来成为临床治疗监测和调整的重要工具。

4 展望

尽管 EEG 微状态分析在 rTMS 治疗中的应用显示出巨大的潜力,但当前的研究仍存在若干挑战和发展空间。未来的研究应集中在以下几个关键领域,以进一步推动这一技术的临床应用。

4.1 标准化与个性化治疗的结合 目前,EEG 微状态分析的一个主要挑战是缺乏统一的标准。不同的研究采用了不同的微状态分类和分析标准,导致结果的可比性较差。未来的研究应致力于制定统一的分类标准和分析流程,包括数据预处理、聚类算法的选择及微状态参数的计算,从而提高结果的一致性,并使微状态分析在临床应用中更加可靠。

此外,目前对这些微状态变化的机制和临床意义的理解仍然有限。比如,微状态 B 的变化在抑郁症患者中表现不如其他微状态明显,具体机制尚不明确。不同患者的微状态变化存在显著差异,这些个体差异背后的机制和影响尚未完全理解,尤其是在不同性别、年龄段及不同共病状态(如焦虑症或创伤后应激障碍)患者中微状态的特异性表现,这些差异可能影响 rTMS 治疗的疗效预测和个性化方案的制定。因此,未来研究应深入探讨微状态 B 及其他未广泛研究的微状态在 rTMS 治疗中的作用,特别是它们在特定亚型抑郁症患者中的表现。

4.2 微状态与多种神经调控技术的结合 除了 rTMS,其他神经调控技术如经颅直流电刺激(tDCS)和经颅超声刺激(TUS)也显示出对抑郁症的治疗潜力,未来的研究可以探索如何将 EEG 微状态分析应用于这些新兴技术中,进一步了解不同技术对大脑功能网络的影响。通过结合不同的神经调控方法,研究者可以更好地理解它们的协同作用,并设计出多模式治疗方案,以提高治疗效果。此外,将 EEG 微状态与其他脑影像技术如功能性磁共振成像(fMRI)或近红外光谱成像(fNIRS)结合,能够揭示微状态的空间维度,为理解大脑网络调节机制提供更加全面的视角。

4.3 长期疗效与机器学习技术的应用 rTMS 治疗的长期疗效是一个尚待深入研究的重要方向。尽管

大多数 rTMS 治疗在几周内完成,但已有研究表明,rTMS 对大脑神经网络的影响可能持续数月甚至数年。通过定期监测微状态变化,研究者可以观察到神经网络的逐步调整过程,这为长期随访和管理提供了重要依据。

此外,机器学习技术在 EEG 数据分析中的应用日益广泛。通过机器学习算法,研究者可以从大量 EEG 微状态数据中提取有价值的模式,自动识别微状态各个类型,提高数据处理效率并减少人工误差。同时,监督学习算法(如随机森林)能够预测患者对 rTMS 治疗的反应,以在早期识别疗效不佳的患者并及时调整治疗方案。结合多模态数据(如 EEG 和 fMRI),深度学习模型还能综合分析时空信息,全面评估 rTMS 对大脑网络的影响,进一步提高治疗效率。

5 总结

rTMS 在抑郁症的治疗中展现了显著的疗效,尤其对药物难治性抑郁症患者提供了一种重要的替代疗法。通过 EEG 微状态分析揭示了 rTMS 治疗后大脑功能网络的动态变化,微状态 A、C 和 D 的恢复与情感调节、认知控制和注意力网络的改善密切相关,这些变化不仅可以作为评估治疗效果的生物标志物,还可以用于预测患者的治疗反应。尽管微状态分析在 rTMS 治疗中的应用展示了巨大潜力,当前研究仍面临若干挑战。

未来的研究应致力于标准化 EEG 微状态分析流程,并结合其他神经影像技术,如 fMRI 或 fNIRS,进一步探索 rTMS 对大脑功能的长期影响。个性化治疗、结合多种神经调控技术以及机器学习的应用也将为 rTMS 疗效的优化提供新的方向。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] DAMBORSKA A, PIGUET C, AUBRY J M, et al. Altered electroencephalographic resting-state large-scale brain network dynamics in euthymic bipolar disorder patients[J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 826.
- [2] MALHI G S, MANN J J. Depression[J]. Lancet, 2018, 392(10161): 2299-2312.
- [3] FITZGERALD P B, DASKALAKIS Z J. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression[J]. Expert Rev Med Devices, 2011, 8(1): 85-95.
- [4] DE AGUIAR NETO F S, ROSA J L G. Depression biomarkers

- using non-invasive EEG: A review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 105: 83-93.
- [5] GUR E, LERER B, VAN DE KAR L D, et al. Chronic rTMS induces subsensitivity of post-synaptic 5-HT_{1A} receptors in rat hypothalamus[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7(3): 335-340.
- [6] 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.
- [7] CUSTO A, VAN DE VILLE D, WELLS W M, et al. Electroencephalographic resting-state networks: Source localization of microstates[J]. *Brain Connect*, 2017, 7(10): 671-682.
- [8] 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.
- [9] BRITZ J, VAN DE VILLE D, MICHEL C M. BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics[J]. *NeuroImage*, 2010, 52(4): 1162-1170.
- [10] 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.
- [11] AKAR S A, KARA S, AGAMBAYEV S, et al. Nonlinear analysis of EEG in major depression with fractal dimensions[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015, 2015: 7410-7413.
- [12] JABČS A, KLENCKLEN G, RUGGERI P, et al. Resting-state EEG microstates parallel age-related differences in allocentric spatial working memory performance[J]. *Brain Topogr*, 2021, 34(4): 442-460.
- [13] 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.
- [14] MURPHY M, STICKGOLD R, ONGUR D. Electroencephalogram microstate abnormalities in early-course psychosis[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2020, 5(1): 35-44.
- [15] AL ZOUBI O, MAYELI A, TSUCHIYAGAITO A, et al. EEG microstates temporal dynamics differentiate individuals with mood and anxiety disorders from healthy subjects[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13: 56.
- [16] D'CROZ-BARON D F, BRECHET L, BAKER M, et al. Auditory and visual tasks influence the temporal dynamics of EEG microstates during post-encoding rest[J]. *Brain Topogr*, 2021, 34(1): 19-28.
- [17] SEITZMAN B A, ABELL M, BARTLEY S C, et al. Cognitive manipulation of brain electric microstates[J]. *Neuroimage*, 2017, 146: 533-543.
- [18] MAZZA F, GUET-MCCREIGHT A, VALIANTE T A, et al. In-silico EEG biomarkers of reduced inhibition in human cortical microcircuits in depression[J]. *PLoS Comput Biol*, 2023, 19(4): e1010986.
- [19] HATZ F, HARDMEIER M, BOUSLEIMAN H, et al. Reliability of fully automated versus visually controlled pre- and post-processing of resting-state EEG[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(2): 268-274.
- [20] ABREU R, JORGE J, LEAL A, et al. EEG microstates predict concurrent fMRI dynamic functional connectivity states[J]. *Brain Topogr*, 2021, 34(1): 41-55.

收稿日期:2024-10-30

(本文编辑:吴迪汉)