

双相情感障碍与精神分裂症的神经电生理研究进展

陈家慧, 傅松年

新疆医科大学第一附属医院心理医学中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月6日; 录用日期: 2024年3月29日; 发布日期: 2024年4月7日

摘要

双相情感障碍及精神分裂症都是精神科常见疾病, 二者之间症状存在重叠交叉, 诊断容易混淆。患者发病后都可能出现认知, 情感等多方面障碍。且二者都有着一定的自伤自残风险, 对患者的社会功能也具有严重影响。因此对于此类疾病的早期识别和干预是极为重要的。而目前对于电子计算机与神经科学的结合使对于脑科学的研究也有了新的发展。事件相关电位, 磁共振成像和人工神经网络的应用成为了针对各类神经精神疾病识别的重要课题。本片综述围绕探讨上述两种疾病的电生理学研究进展, 进而提出更有针对性的病情评估策略, 对未来精神障碍的诊断的客观化的依据提供线索。

关键词

双相情感障碍, 精神分裂症, 病因机制, 脑电图, 事件相关电位, 神经电生理学

Research Progress of Neuroelectrophysiology in Bipolar Disorder and Schizophrenia

Jiahui Chen, Songnian Fu

Psychological Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 6th, 2024; accepted: Mar. 29th, 2024; published: Apr. 7th, 2024

Abstract

Bipolar disorder and schizophrenia are both common psychiatric disorders, and the symptoms overlap and overlap between the two, and the diagnosis is easily confused. Patients may develop

cognitive, emotional, and other disorders after the onset of the disease. Both of them have a certain risk of self-injury and self-injury, and also have a serious impact on the social function of patients. Therefore, early identification and intervention of such diseases are extremely important. At present, the combination of computer science and neuroscience has led to new developments in the research of brain science. The application of event-related potentials, magnetic resonance imaging and artificial neural networks has become an important topic for the identification of various neuropsychiatric diseases. This review focuses on the progress of electrophysiology research on the above two diseases, and then proposes more targeted disease assessment strategies, so as to provide clues for the objectification of the diagnosis of mental disorders in the future.

Keywords

Bipolar Disorder, Schizophrenia, Etiological Mechanisms, EEG, Event-Related Potentials, Neuroelectrophysiology

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 双相情感障碍和精神分裂症的概述

精神分裂症(Schizophrenia, SZ)是一种慢性和严重的精神疾病,表现具有特异性[1],直接对全球超过2000万成年人的生活方式造成影响[2]。根据《精神障碍诊断与统计手册》第五版(DSM-5),精神分裂症可以定义为“以下五个领域中的一个或多个异常:妄想、幻觉、思维紊乱(言语)、严重紊乱或异常的运动行为(包括紧张症)和阴性症状”[3]。早期诊断一种精神疾病有助于为患者提供适当的治疗和康复。目前诊断精神分裂症的方法是基于精神病学家进行的观察和访谈。然而,这种方法可能容易出现人为错误和非常耗时[4]。

双相情感障碍(Bipolar Disorder, BD)是以反复出现心境(情感)改变为主要临床特征,以躁狂发作和抑郁发作(Bipolar Depression Disorder, BPD)为主要临床表现的一类常见慢性精神障碍。《精神障碍诊断和统计手册》(DSM)第4版和第5版将双相障碍分为两种类型,分别为双相情感障碍I型(BDI)和双相情感障碍II型(BDII)。双相情感障碍(BD)是一种复发性慢性疾病,其特征是情绪状态和能量的波动,影响全球约2.4%的人口[5]。作为一种终身复发性疾病,双相障碍与功能下降、认知障碍和生活质量下降有关[5]。有流行病学调查显示,BD终身患病率为0.6%。目前,BD的发病机制尚未明确。

2. 双相情感障碍与精神分裂症事件相关电位的研究

事件相关电位(Event Related Potential, ERP)又称认知电位,是一种简单而有用的指标,可以通过非入侵的手段实时检测人类大脑中的神经生理异常。其中特别是ERP P300是一种很有前途的神经生理学指标,它反映了与注意力和工作记忆过程相关的认知功能[6],临床上,P300适用于BD、SZ、广泛性精神障碍、创伤后应激障碍、强迫症以及其他多种疾病的认知功能检查。

在针对精神分裂症先前的研究中发现,首发精神分裂症患者的听觉和视觉P300振幅降低。精神病前驱期患者的听觉和视觉P300振幅也有所降低,这表明P300异常可能发生在精神病完全发作之前[7]。纵向研究发现,精神分裂症患者治疗后,尽管临床症状有明显改善,但听觉P300振幅仍然是稳定下降的,而视觉P300振幅随着临床的改善而增加[8],事实也确实如此。有其他的研究表明,精神分裂症患者的

听觉 P300 的振幅降低, 而视觉 P300 的振幅没有降低[9]。

然而, P300 在双相障碍患者中的生物学意义尚不清楚。此外, 很少有研究调查了临床特征, 如精神病史、诊断亚型, 即双相情感 I 型和双相情感障碍 II 型, 又或不同病程, 如健康, 抑郁或躁狂状态下对 P300 的不同影响。以往对双相障碍患者 P300 的检测结果也并不能达到一致。如国内一项研究发现 BDII 患者的 P300、N1 潜伏期显著延长, 振幅显著降低。BDI 及对照组无显著差异。但也有国外研究发现在 BDI 和 BDII 患者的 P300 峰值和平均振幅明显小于健康对照组, 但 BDI 与 BDII 患者之间无显著差异[10]。

此外, 最近的几项研究发现双相障碍和精神分裂症患者的 P300 振幅和潜伏期没有差异, 这表明仅凭 P300 振幅和潜伏期可能很难区分这两种疾病。因此, 这些发现支持了这样的假设, 即 P300 的振幅降低和延迟潜伏期可能是双相障碍和精神分裂症所共享的病理生理学的一部分, 无论是否有精神病史[6]。

3. 双相情感障碍与精神分裂症功能磁共振成像的研究

近年来包括脑影像学在内的检测方法被尝试作为精神障碍的辅助诊断工具。且既往研究发现不同精神障碍之间脑结构和功能连接存在类似改变又有各自独有的特征。对脑结构改变的评估提供了对疾病的病因学和病理学的见解。自从分子成像技术的出现以来, 研究人员一直致力于发现许多神经系统疾病的特定结构改变。特别是在磁共振成像(MRI)的背景下。Smith 等人(1984)的开创性工作标志着 MRI 首次用于精神分裂症患者的研究。随后, 又进行了超过 11,000 项研究来探索 MRI 在精神分裂症中的潜力[11]。在目前的临床实践中, 通常采用两种类型的 MRI, 即结构性和功能性 MRI (fMRI)。结构 MRI 用于评估解剖结构, 而功能 MRI 允许通过反褶积过程可视化代谢组织功能。

目前, 侧脑室扩大是精神分裂症患者最常见的表现, 其次是第三脑室扩大。没有研究报告第四脑室异常[12]。除此以外, 在左腹外侧前额叶皮层(PFC)和右背外侧 PFC 中检测到灰质体积减少[13]。前额叶皮质灰质丢失, 以及内侧额叶变化。最后, 在一些精神分裂症患者中发现了包括 PFC 在内的多个区域的皮质变薄。在最近的一项研究中, Walton 等人发现 PFC 中的皮质变薄与精神分裂症患者的阴性症状之间存在很强的相关性[14]。皮质变薄可能是精神分裂症的潜在生物标志物, 因为它在精神性病或非精神性病双相 I 型障碍患者中未发现[15]。但是在当前的一些研究人员认为, 利用我们目前的技术, 对精神分裂症的核磁共振研究已经达到了极限。许多针对精神分裂症的核磁共振研究已经过时, 除非有新的图像处理技术出现。

与此同时, 也确实有越来越多的功能磁共振成像(fMRI)去研究潜在的双相情感障碍神经标志物, 以期待对这一疾病进行更具体、更及时的诊断[16]。如有研究发现了在内侧前额叶皮层(mPFC)和前额叶的连接中的变化, 推测灰质的结构减少可能与功能缺陷有关, 前额叶皮层活动的减少可能导致对情绪和认知加工的影响[17]。此外, 在 BD 进展的早期阶段, 灰质和白质差异均有报道[17]。Joshi 等人报道, 在双相患者中, 皮质厚度减少与扣带 fMRI 激活减少相关, 而皮质变薄与 fMRI 激活增加相关[18]。总之, 这些缺陷表明, 扣带区激活减少可能具有潜在的结构病因, 这突出了未来研究同时评估结构和功能的重要性。对 BD 结构和功能观察之间的关系应该继续被探索, 因为多项研究已经表明, 区域激活的减少与反应抑制有关。未来的研究结果有可能会提供有关双相障碍的临床进展和判断疾病严重程度的信息。

尽管灰质异常在两种疾病中普遍存在。但是到目前为止, 所进行的研究主要集中在区分 SZ 或者 BD 和健康对照组上, 因为这是最简单的实验方式。然而, 这种研究方法有一个最大的缺陷, 就是它不能够对相似的精神疾病或症状进行鉴别[19]。而目前摆在精神科医生面前真正的困境就在于区分两名神经系统特征相似的患者, 比如精神分裂症及双相情感障碍。而为了更好地分析信息和改进诊断过程, 多模态成像数据的利用越来越受欢迎。Calhoun 等人报道了通过结合结构和功能磁共振的多模态分析, 以准确区分双相障碍、精神分裂症和健康对照患者的方法[20]。

4. 双相情感障碍与精神分裂症脑电图的研究

根据世界卫生组织统计显示, 2019年, 近10亿人(包括全球14%的青少年)患有精神障碍。患有严重精神卫生问题的人平均比一般人群的预期寿命缩短了10~20年[21]。因此早期诊断精神疾病有助于为患者提供适当的治疗和康复。而目前诊断精神分裂症的方法多是基于精神病学家的观察, 访谈以及相关量表评估。然而, 这种方法可能容易出现人为错误, 且非常耗时。因此寻找具有里程碑意义的生物学指标已成为精神病学研究的一个紧迫突破。脑电图(Electroencephalogram, EEG)是一种常见的电生理学检测方法, 由于其无创性、低经济成本和高时间分辨率的优势, 已经成为神经科学的重要工具, 并且在神经工程和临床检测上都有广泛应用。随着医院脑电图设备普及率越来越高, 脑电图检测已成为精神科普及的检测手段之一, 并逐渐成为对精神障碍疾病诊断的重要辅助工具。脑电图信号可以用来准确描述大脑活动的电信号, 并帮助准确诊断精神分裂症、痴呆、癫痫、阿尔茨海默病和帕金森氏症等疾病[22]。大多数脑电图信号分析的研究都是针对时域和频域的分析。而在精神心理学领域的研究中, 频域特征往往比时域特征更具有区分性[23]。因此本综述简述频域分析在SC和BD中的应用。

基于频域特征的分析结果表明: 精神分裂症患者的Alpha功率降低Beta功率增加[24]; 抑郁症患者的Alpha和Beta功率增加, 关联维D2变高, 复杂度变高等。基于脑网络的分析结果表明: 精神分裂症患者的脑网络聚类系数变小、最短路径变长。与此同时, 由于脑电图成本低、作为一种相对容易获取和非侵入性的操作, 常用于诊断精神分裂症[22]。脑电图信号显示, 精神疾病患者的theta频带的活动有显著差异, 特别是较低频率(delta和theta)的增加。Delta和alpha频率可能为描述精神疾病提供一个有用的神经生理学生物标志物[24]。在精神分裂症患者中, gamma波的振荡紊乱也很常见[25]。而双相障碍患者经常在疾病的晚期被误诊或被发现, 无法提供适当的治疗, 导致该疾病预后更差[26]。因此, 研究双相情感障碍的潜在神经特征是提高早期确诊率的关键, 因为它可以作为一种客观的工具, 促进早期诊断以此来选择最合适的治疗方法。

而针对脑电图, 又可以将其分为睡眠脑电图和动态脑电图两种, 比较两种不同状态的脑电图可以发现, 清醒状态的吸引子较睡眠状态更致密复杂, 这在一定程度上反应了大脑在清醒状态下脑电波活动的复杂性, 而睡眠时其活动相对简单。早期的多导睡眠监测研究集中于描述SZ患者和健康对照组之间睡眠结构的差异, 研究表明, SZ患者经常出现睡眠发作延迟、难以维持睡眠、总睡眠时间减少和睡眠效率降低[27]。而最近, 研究主要集中在特定的睡眠的脑电图振荡上, 如睡眠纺锤波和慢波, 它们反映了潜在的丘脑-皮质网络的完整性。慢波是1赫兹, 主要的振幅振荡是在大脑皮层内产生和协调的, 而睡眠纺锤波是为了更好地定位SZ和相关疾病患者的睡眠特征和相关丘脑-皮质回路的异常。丘脑-皮质系统内的功能障碍在SZ的病理生理学中起着关键作用, 而睡眠脑电图记录可以描述这种功能障碍的时空动态。在睡眠期间, 对症状或认知改变的混淆也被最小化, 从而被更好地用来评估SZ患者的功能失调神经回路的内在振荡特性和相关分子机制[28]。

尽管脑电图异常有可能为疾病过程的神经生理学提供见解, 但测量SZ和BD的脑电图功率和一致性的研究却很少。有一项直接比较这两个群体的研究将他们的分析限制在频率振幅上[29]。另一项研究将SZ与一级生物亲属、血压与亲属进行了频率振幅比较, 但没有直接对比两组患者[30]。国外一项研究则评估了在较宽频率范围内的静息脑电图功率测量是否可以区分BD和SZ, 以及脑电图测量是否可以区分这两种精神疾病。而研究结果表明——与健康对照组相比, 两个临床人群在同一半球内表现出更高的alpha一致性。然而, 双相情感障碍患者表现出明显的高频功率增加, 而精神分裂症患者在大脑半球内和大脑半球之间的低频连接上表现出独特的增加[31]。强调了脑电图作为区分二者的临床诊断的工具的意义。

5. 总结及展望

虽然此前对精神疾病的神经电生理学不断探究, 但多数研究存在一定局限性, 首先大多数研究是横断面研究, 虽然探索了两种精神障碍患者的神经电生理学特征, 但疾病的发展及病情的严重程度对大脑功能的影响并不常见。其次不同类别的药物可能对研究结果有不同的影响, 大多数研究的受试者服用了不止一类药物。因此, 未来需要纵向研究进一步确定药物治疗对大脑功能的影响。除此以外, 结合功能磁共振的多模态分析, 脑磁图及事件相关电位的联合运用将为这两种精神障碍的跨疾病脑影像生物学标记物的探究提供更多的信息, 有助于对疾病的鉴别诊断的探索和应用。

参考文献

- [1] Tahir, Y., Yang, Z., *et al.* (2019) Non-Verbal Speech Cues as Objective Measures for Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia. *PLOS ONE*, **14**, e0214314. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214314>
- [2] Charlson, F.J., Ferrari, A.J., Santomauro, D.F., *et al.* (2018) Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*, **44**, 1195-1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
- [3] Lewine, R. and Hart, M. (2020) Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 175, Elsevier, Amsterdam, 315-333. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64123-6.00022-9>
- [4] Baygin, M., Barua, P.D., Chakraborty, S., *et al.* (2023) CCPNet136: Automated Detection of Schizophrenia Using Carbon Chain Pattern and Iterative TQWT Technique with EEG Signals. *Physiological Measurement*, **44**, Article ID: 035008. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/acb03c>
- [5] Bonnín, C.D.M., Reinares, M., Martínez-Arán, A., *et al.* (2019) Improving Functioning, Quality of Life, and Well-Being in Patients with Bipolar Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **22**, 467-477. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz018>
- [6] Wada, M., Kurose, S., Miyazaki, T., *et al.* (2019) The P300 Event-Related Potential in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, **256**, 234-249. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.010>
- [7] Xu, Y., Chai, H., Zhang, B., *et al.* (2016) Event-Related Potentials Elicited By the Deutsch “High-Low” Word Illusion in the Patients with First-Episode Schizophrenia with Auditory Hallucinations. *BMC Psychiatry*, **16**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0747-3>
- [8] Zhang, Y., Yang, T., He, Y., *et al.* (2023) Value of P300 Amplitude in the Diagnosis of Untreated First-Episode Schizophrenia and Psychosis Risk Syndrome in Children and Adolescents. *BMC Psychiatry*, **23**, Article No. 743. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05218-5>
- [9] Mathalon, D.H., Ford, J.M. and Pfefferbaum, A. (2000) Trait and State Aspects of P300 Amplitude Reduction in Schizophrenia: A Retrospective Longitudinal Study. *Biological Psychiatry*, **47**, 434-449. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00277-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00277-2)
- [10] Bersani, F.S., Minichino, A., Fattapposta, F., *et al.* (2015) P300 Component in Euthymic Patients with Bipolar Disorder Type I, Bipolar Disorder Type II and Healthy Controls. *NeuroReport*, **26**, 206-210. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000329>
- [11] Symms, M. (2004) A Review of Structural Magnetic Resonance Neuroimaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **75**, 1235-1244. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.032714>
- [12] Jacobsen, L.K., Giedd, J.N., Berquin, P.C., *et al.* (1997) Quantitative Morphology of the Cerebellum and Fourth Ventricle in Childhood-Onset Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, **154**, 1663-1669. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.12.1663>
- [13] Spalletta, G., Piras, F., Piras, F., *et al.* (2014) The Structural Neuroanatomy of Metacognitive Insight in Schizophrenia and Its Psychopathological and Neuropsychological Correlates. *Human Brain Mapping*, **35**, 4729-4740. <https://doi.org/10.1002/hbm.22507>
- [14] Walton, E., Hibar, D.P., Van Erp, T.G.M., *et al.* (2017) Prefrontal Cortical Thinning Links to Negative Symptoms in Schizophrenia via the ENIGMA Consortium. *Psychological Medicine*, **48**, 82-94. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001283>
- [15] Godwin, D., Alpert, K.I., Wang, L., *et al.* (2018) Regional Cortical Thinning in Young Adults with Schizophrenia but Not Psychotic or Non-Psychotic Bipolar I Disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, **6**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s40345-018-0124-x>
- [16] Frangou, S. (2019) Neuroimaging Markers of Risk, Disease Expression, and Resilience to Bipolar Disorder. *Current*

- Psychiatry Reports*, **21**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1039-7>
- [17] Maletic, V. and Raison, C. (2014) Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, **5**, Article No. 98. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00098>
- [18] Joshi, S.H., Vizueta, N., Foland-Ross, L., *et al.* (2016) Relationships between Altered Functional Magnetic Resonance Imaging Activation and Cortical Thickness in Patients with Euthymic Bipolar I Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, **1**, 507-517. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.06.006>
- [19] Zhuo, C., Li, G., Lin, X., *et al.* (2020) Strategies to Solve the Reverse Inference Fallacy in Future MRI Studies of Schizophrenia: A Review. *Brain Imaging and Behavior*, **15**, 1115-1133. <https://doi.org/10.1007/s11682-020-00284-9>
- [20] Bethlehem, R.A.I., Seidlitz, J., White, S.R., *et al.* (2022) Brain Charts for the Human Lifespan. *Nature*, **604**, 525-533. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04554-y>
- [21] World Health Organization (2022) World Mental Health Report: Transforming Mental Health for All: Executive Summary. World Health Organization, Geneva.
- [22] Baygin, M., Yaman, O., Tuncer, T., *et al.* (2021) Automated Accurate Schizophrenia Detection System Using Collatz Pattern Technique with EEG Signals. *Biomedical Signal Processing and Control*, **70**, Article ID: 102936. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102936>
- [23] 韦梦莹, 李琳玲, 黄淦, 等. 深度学习算法在脑电信号解码中的应用[J]. 中国生物医学工程学报, 2019, 38(4): 464-472.
- [24] Zhu, Y., Zhu, G., Li, B., *et al.* (2022) Abnormality of Functional Connections in the Resting State Brains of Schizophrenics. *Frontiers in Human Neuroscience*, **16**, Article ID: 799881. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.799881>
- [25] Teixeira, F.L., Costa, M.R.E., Abreu, J.P., *et al.* (2023) A Narrative Review of Speech and EEG Features for Schizophrenia Detection: Progress and Challenges. *Bioengineering*, **10**, Article No. 493. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10040493>
- [26] Vellante, F., Ferri, F., Baroni, G., *et al.* (2020) Euthymic Bipolar Disorder Patients and EEG Microstates: A Neural Signature of Their Abnormal Self Experience? *Journal of Affective Disorders*, **272**, 326-334. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.175>
- [27] Chan, M.-S., Chung, K.-F., Yung, K.-P., *et al.* (2017) Sleep in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Polysomnographic Findings in Case-Control Studies. *Sleep Medicine Reviews*, **32**, 69-84. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.03.001>
- [28] Kaskie, R.E. and Ferrarelli, F. (2020) Sleep Disturbances in Schizophrenia: What We Know, What Still Needs to Be Done. *Current Opinion in Psychology*, **34**, 68-71. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.09.011>
- [29] Clementz, B.A., Sponheim, S.R., Iacono, W.G. and Beiser, M. (1994) Resting EEG in First-Episode Schizophrenia Patients, Bipolar Psychosis Patients, and Their First-Degree Relatives. *Psychophysiology*, **31**, 486-494. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1994.tb01052.x>
- [30] Venables, N.C., Bernat, E.M. and Sponheim, S.R. (2008) Genetic and Disorder-Specific Aspects of Resting State EEG Abnormalities in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, **35**, 826-839. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn021>
- [31] Kam, J.W.Y., Bolbecker, A.R., O'donnell, B.F., *et al.* (2013) Resting State EEG Power and Coherence Abnormalities in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, **47**, 1893-1901. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.09.009>