

· 综 述 ·

经颅超声技术在抑郁症及神经变性疾病伴抑郁中的应用

田亚云,樊文峰,顾平*

(河北医科大学第一医院,河北省脑老化与认知神经科学重点实验室,河北 石家庄 050031

*通信作者:顾平,E-mail:gpwh2000@126.com)

【摘要】 本文目的是对经颅超声技术(TCS)在抑郁症及神经变性疾病伴抑郁中的应用进行综述,以期对抑郁症及神经变性疾病伴抑郁的临床诊断提供新的方向。TCS在抑郁症患者可表现中缝低回声,在神经变性疾病伴抑郁患者中也出现了特异性表现。本文对TCS在抑郁症及神经变性疾病伴抑郁中的应用进行探讨。

【关键词】 经颅超声成像;抑郁;神经变性疾病

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:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20200327002

Application of transcranial sonography in depression and neurodegenerative disease with depression

Tian Yayun, Fan Wenfeng, Gu Ping*

(The First Hospital of Hebei Medical University, Brain Ageing and Cognitive Neuroscience Laboratory, Shijiazhuang 050031, China

*Corresponding author: Gu Ping, E-mail: gpwh2000@126.com)

【Abstract】 This paper reviewed application of transcranial sonography (TCS) in depression and neurodegenerative disease with depression, in order to provide a new direction for the related clinical diagnosis. TCS revealed reduced brainstem raphe echogenicity in the depression patients, and it also had be found specific findings in patients with neurodegenerative diseases and depression. This article retrospectively analyzed the application of TCS in depression and neurodegenerative disease with depression.

【Keywords】 TCS; Depression; Neurodegenerative disease

经颅超声技术(Transcranial Sonography, TCS)是一种新型的、非侵入性超声成像技术。最初由于颅骨骨窗的限制, TCS不能广泛应用于临床,随着探头及信号处理技术的进步及超声检查中图像分辨率不断提高,加上其费用低廉、操作简便、高敏感性、高特异性及可重复性强等优点,逐步成为诊断锥体外系及其他神经变性疾病的重要工具^[1]。1994年, Becker等^[2]首次报告了TCS显示抑郁症患者的脑干中缝(brainstem raphe, BR)回声减低。同时TCS在帕金森病等神经变性疾病伴抑郁的患者中也表现出不同的信号改变,即在发生BR回声减低的同时,帕金森病伴抑郁患者可出现黑质(substantia, SN)回声增强;亨廷顿病伴抑郁患者可出现SN及豆状核、尾状核等核团回声增强;肝豆状核变性伴抑郁患者可表现为豆状核、丘脑回声增强及脑室的扩大。本

文对TCS在诊断抑郁症及神经变性疾病伴抑郁中的应用进行综述,为抑郁症及神经变性疾病伴抑郁的临床诊断提供新的方向,从而有利于疾病的早期干预。

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2020年3月在中国知网、万方、维普等中文数据库和PubMed、Web of science等英文数据库中进行检索,检索时限为建库至2020年3月。

1.1.2 检索策略

检索关键词为经颅超声技术(TCS)、抑郁症(depression)、神经变性疾病(neurodegenerative disease)。中文检索式:经颅超声 and 抑郁症;经颅

基金项目:河北省科技厅计划项目(项目名称:经颅超声在帕金森病早期诊断和鉴别诊断应用,项目编号:14277738D)

超声 and 抑郁症 and 神经变性疾病;英文检索式: TCS and depression; TCS and depression and neurodegenerative disease。

1.2 文献纳入标准和排除标准

纳入标准:①关于经颅超声技术与抑郁症及神经变性疾病关系的研究,涉及不同类型的神经变性疾病,如帕金森病、亨廷顿病、肝豆状核变性及是否伴发抑郁症;②在学术期刊公开发表的可提供有效数据的中英文文献;③文献具有科学性、创新性。排除标准:①重复文献;②低质量、无法获取全文的文献;③非中英文文献。

1.3 文献筛选与质量评估

由文章的第一作者和第二作者对文献进行筛选和质量评估,通过阅读文献题目和摘要进行初步筛选,然后阅读全文进行二次筛选,严格按照纳入排除标准筛选出符合要求的文献。最后筛选出的文献交由第三作者进行审阅。

2 结 果

2.1 纳入文献的基本情况

初步检索共获取文献 1519 篇,其中最早的文献发表于 1994 年,最新文献发表于 2020 年;中文文献 624 篇,英文文献 895 篇。通过对文献题目、摘要、全文进行阅读,最终纳入文献 36 篇。见图 1。

2.2 TCS 概述

2.2.1 TCS 检查设备及操作方法

超声诊断仪需配备 2~3.5 MHz 相控阵探头,分

别通过两侧颞窗,平行于眶听线进行轴向扫描,设置穿透深度 14~16 cm,动态范围 45~55 Db,轴向分辨率接近 0.5~1.0 mm,侧向分辨率接近 3.0 mm,图像亮度及时间增益补偿根据需要调整。检查时,被检者取仰卧位,检查者将探头紧贴于其无创颅骨两侧颞窗进行轴向扫描,沿眶听线轴向扫描中脑水平横断面,可见蝶状的中脑位于图像的中间部位,除中线部位的脑干 BR 和导水管呈强回声外,一般表现为相对均质的低回声,周围环绕的脚间池为强回声。

2.2.2 中缝回声判定标准

正常 BR 回声显示为中脑中间的一条连续的细线样回声,回声强度与红核一致。根据回声强度将 BR 回声进行分级:1 级,回声消失(图 2A);2 级,回声中断(图 2B);3 级,回声减低(图 2C);4 级,回声正常(图 2D),强度与红核相同。见图 2。

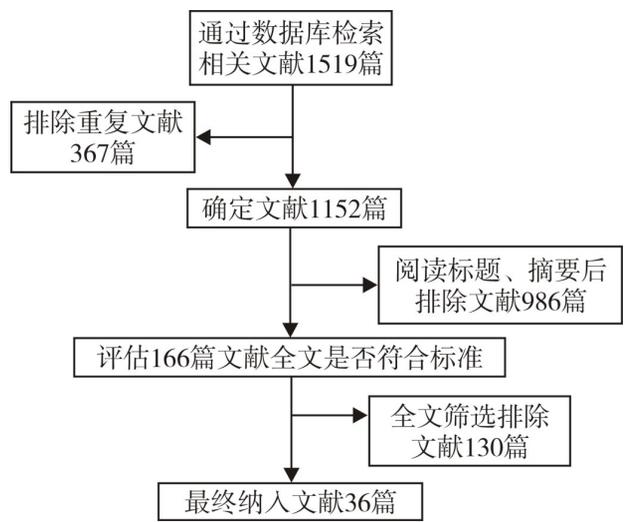


图1 文献筛选流程图

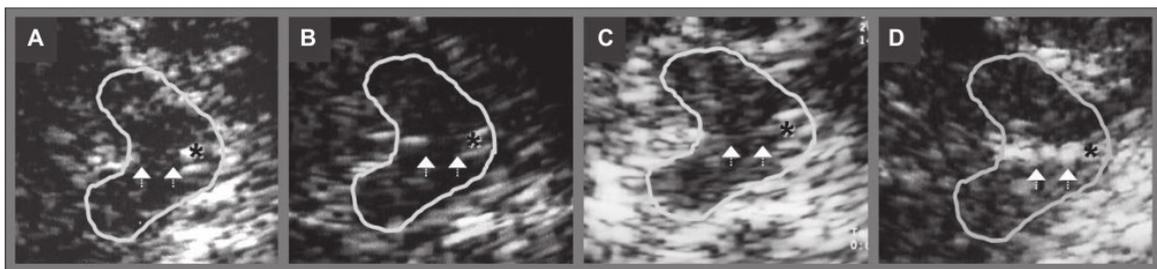


图2 中缝回声分级

2.3 中缝回声减低的发生机制

正常情况下,脑组织内的神经递质、神经纤维以及胶质细胞等在 TCS 下可显示回声信号,回声信号的异常以及在颅内的异常分布,提示了颅内正常组织结构的改变。病理学研究显示,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)作为参与情绪调节的

重要神经递质,在哺乳动物的大脑皮层及神经突触内广泛存在,由于其神经元胞体主要来源于中缝背核,TCS 下中脑中缝回声的减低多提示 5-HT 神经元的减少。抑郁症患者主要表现出脑干和额叶的 5-HT 含量降低、海马 5-HT 受体总量减少^[3]。另有研究表明,重度抑郁症患者的中缝背核有局限性的神经元

缺乏,尤其是5-HT的缺乏,从而导致大脑单胺类神经递质减少,致使抑郁症的发生^[4]。对帕金森病患者的尸检发现,帕金森病伴抑郁患者大脑BR中5-HT神经元数量的减少远大于帕金森病不伴抑郁的患者^[5],也进一步印证了TCS显示的帕金森病伴抑郁患者BR低回声由5-HT神经元缺失产生。此外,中脑中缝核去甲肾上腺素(Norepinephrine,NE)及多巴胺(Dopamine,DA)的减少,也可能与中脑BR回声减低有关。

2.4 TCS在抑郁症中的应用

抑郁症作为一种常见的精神疾病,主要以显著而持久的心境低落和认知功能障碍为特征。关于TCS的研究表明,50%~70%的重度抑郁症患者和适应障碍伴抑郁心境的患者出现BR低回声,且回声强度与患者对选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)的反应有关^[2,6-7]。

1994年,Becker等^[2]首次报告了抑郁症患者的BR有低回声信号的改变。与健康对照组相比,抑郁症患者通常表现出BR回声的减低,即中脑中线的连续性中断或消失。1995年,Becker等^[6]采用TCS对抑郁症、双相情感障碍、精神分裂症患者和健康成年人的BR回声进行评估,结果显示,只在抑郁症患者中检测到了显著的BR回声减低,而双相情感障碍患者表现为BR回声增高,精神分裂症及健康对照组的BR回声正常,BR回声的减低与5-HT神经元的减少有关,BR回声的强度与患者的年龄、性别及疾病严重程度无关。

Walter等^[8]研究表明,抑郁症患者BR回声减低的发生率明显高于健康对照组(53% vs. 9%)。帕金森病伴抑郁患者中缝回声减低的发生率高于帕金森病不伴抑郁的患者(38% vs. 16%)。Kostić等^[9]研究也表明,与健康对照组相比,抑郁症患者的BR回声明显减低(66% vs. 9%)。

研究显示,伴抑郁情绪的患者BR回声减低发生率高达54%,在健康人群及没有精神疾病病史的人群中仅为8%,但BR回声减低不能区分重度抑郁症和伴抑郁心境的适应障碍患者,因为这两种疾病的患者BR回声减低的发生率非常接近(53% vs. 60%)^[7]。该项研究还得出BR回声可能与SSRIs抗抑郁治疗的反应相关的结果,即与治疗无反应的患者相比,SSRIs治疗效果较好的患者BR回声评分更低。而患者的年龄、性别或服用抗抑郁药物不会对研究结果产生影响。提示BR回声减低与抑郁障碍的诊断类别无关,BR回声减低说明患者对SSRIs反应较好。

Budisic等^[10]研究显示,BR回声越低,患者抑郁程度越严重,在17例重度抑郁症患者中,17%的患者出现BR回声减低,有自杀倾向的患者BR回声减低的发生率为86%,回声消失的发生率高达72%。Walter等^[11]研究表明,TCS有助于筛选存在自杀风险的重度抑郁症患者,并预测病情的转归。一项关于双相情感障碍的TCS研究显示,抑郁发作的患者BR回声减低,其汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale,HAMD)以及蒙哥马利-艾森伯格抑郁量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale,MADRS)评分较高^[12]。与抑郁症患者相比,双相情感障碍患者通常表现出BR结构的完整性,出现BR低回声则说明其抑郁症状更严重。

2.5 TCS在神经变性疾病伴抑郁中的应用

2.5.1 TCS在帕金森病伴抑郁中的应用

帕金森病是一种常见于中老年人的以中脑DA能神经元进行性退变为主要病理特征的神经系统变性疾病。1995年,Becker等^[13]首次报道TCS显示帕金森病患者SN回声增强。此后国内外多项研究表明,SN高回声已成为帕金森病的标志性指标并用于帕金森病的早期临床诊断^[14-15]。抑郁是帕金森病患者常见的非运动症状之一,发生率高达20%~60%^[16-18]。抑郁是帕金森病的早期症状,同时也是帕金森病的危险因素^[19]。多项研究表明^[20-21],抑郁症患者发展为帕金森病的风险是健康人群的2.2~3.1倍。

自Becker等^[22]于1997年首次报道BR低回声是帕金森病伴抑郁的患者典型TCS表现以来,陆续有研究表明,帕金森病伴抑郁患者BR低回声减低的发生率明显高于不伴抑郁的帕金森病患者^[3,7,23]。Stanković等^[24]研究显示,BR回声异常的帕金森病患者容易产生悲观的情绪,其发生抑郁症的风险较BR回声正常的帕金森病患者高3.5倍。2018年,Liu等^[25]对帕金森病、帕金森病伴抑郁、抑郁症及健康人群的TCS对比研究显示,帕金森病伴抑郁患者(40.0%)和抑郁症(58.33%)患者BR的异常率明显高于帕金森病患者(16.67%)和健康人群(14.29%)。2017年,王才善等^[26]研究也表明,与不伴抑郁的帕金森病患者相比,伴抑郁的帕金森病患者更容易出现BR低回声。TCS探测到帕金森病患者BR结构异常说明其患抑郁症的易感性增加,提示TCS可成为帕金森病患者抑郁症状的预测工具。

2.5.2 TCS在亨廷顿病伴抑郁中的应用

亨廷顿病是以不自主的舞蹈样动作、精神障碍

和进行性痴呆为主要临床表现的神经系统退行性疾病。抑郁是亨廷顿病患者最常见的前驱症状,其抑郁情绪检出率高达 50.0%^[27]。1999 年 Postert 等^[28]对亨廷顿患者和对照组的 TCS 研究表明,在 49 例亨廷顿病患者中,有 18 例患者的基底节至少存在一个区域信号改变,12 例存在 SN 回声异常,6 例患者的尾状核头部受到影响,而豆状核受到影响的患者较少,仅为 3 例。研究表明,黑质纹状体是亨廷顿病患者主要受影响的区域^[23]。Lambeck 等^[29]报道了 93.3% 的亨廷顿病患者表现为 SN 高回声,而尾状核和豆状核高回声的发生率只有 20% 和 46.7%。Krogias 等^[27]研究显示,TCS 可探测到亨廷顿病患者基底神经节的信号改变,SN 回声强度与临床疾病的严重程度呈正相关;其抑郁症状的存在则与 BR 结构回声异常有关。一项神经病理学研究表明,中缝背核神经元的退行性变,尤其是 5-HT 神经元的减少,是导致亨廷顿病伴发抑郁的主要原因^[30]。Krogias 等^[31]对 39 例亨廷顿病患者进行 TCS 研究显示,71.4% 的抑郁发作患者和 63.3% 有抑郁发作史的患者出现 BR 低回声,70.6% 的存在精神症状的患者也表现出 BR 回声减低,而没有抑郁症病史的患者 BR 回声正常。

2.5.3 TCS 在肝豆状核变性伴抑郁中的应用

肝豆状核变性是铜代谢障碍引起的以肝硬化、基底节损害为主的脑变性疾病。神经系统严重受损的肝豆状核变性患者,情感易波动,容易产生抑郁情绪^[32]。Eggers 等^[33]研究显示,与抑郁症和帕金森病伴抑郁类似,肝豆状核变性伴抑郁也与突触前膜 5-HT 能系统功能障碍有关。Walter 等^[34]对 21 例肝豆状核变性患者进行调查,包括有神经系统症状患者 18 例和无神经系统症状 3 例,采用统一 Wilson 病评定量表(Unified Wilson's Disease Rating Scale, UWDRS)对患者的构音障碍、运动障碍、共济失调、震颤、肌张力障碍等症状进行评分,以估计病情的严重程度,其中有 3 例 BR 回声减低,且 UWDRS 评分较高,其余患者 BR 回声正常;20 例患者的豆状核回声增强;12 例患者的第三脑室和侧脑室扩大;9 例患者丘脑回声增强。随后的一项研究表明^[35],与健康对照组相比,肝豆状核变性患者的丘脑及中脑回声发生改变,第三脑室宽度增加,中脑轴面积减少。病理研究结果显示^[36],肝豆状核变性患者豆状核铜含量增加,从而表现出豆状核高回声。

3 总结与展望

TCS 作为 CT、MRI 的补充,操作简单易行,价格低廉,安全性较好,可在疾病超早期发现病变所在,对某些疾病的临床应用价值优于常规的影像学技术,是诊断抑郁症和帕金森病伴抑郁等重要的辅助检查工具。抑郁症患者 TCS 检查通常发现 BR 低回声,其行动迟缓与患者的抑郁情绪有关;SN 高回声的出现则说明其可能处于帕金森病的超早期或存在患帕金森病的易感性,提示将来很有可能发展为帕金森病,有助于早期诊断帕金森病伴抑郁,以便早期实施治疗以改善患者的情绪状况。对于其他神经系统疾病(如亨廷顿病、肝豆状核变性等)伴抑郁的患者,其 TCS 也出现了特异性表现,但由于之前的研究结论多不一致,神经系统疾病伴抑郁的特征性 TCS 模式尚未被发现。而且基于研究结论与样本量大小、操作者技术及疾病诊断标准等很多因素相关,TCS 与抑郁症及神经变性疾病伴抑郁的相关性还需进一步研究确认。

参考文献

- [1] Favaretto S, Walter U, Baracchini C, et al. Transcranial sonography in neurodegenerative diseases with cognitive decline [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(1): 29-40.
- [2] Becker G, Struck M, Bogdahn U, et al. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression [J]. *Psychiatry Res*, 1994, 55(2): 75-84.
- [3] Vadodaria KC, Ji Y, Skime M, et al. Altered serotonergic circuitry in SSRI-resistant major depressive disorder patient-derived neurons [J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(6): 808-818.
- [4] Martin P. Echoenhancers and transcranial color duplex sonography [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67(1): 132C.
- [5] Suppran T, Reiche W, Schmitz B, et al. MRI of the brainstem in patients with major depression, bipolar affective disorder and normal controls [J]. *Psychiatry Res*, 2004, 131(3): 269-276.
- [6] Becker G, Becker T, Struck M, et al. Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study [J]. *Biol Psychiatry*, 1995, 38(3): 180-184.
- [7] Walter U, Prudente-Morrissey L, Herpertz SC, et al. Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states [J]. *Psychiatry Res*, 2007, 155(1): 67-73.
- [8] Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, et al. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders [J]. *Brain*, 2007, 130(Pt7): 1799-1807.
- [9] Kostić M, Munjiza A, Pesic D, et al. A pilot study on predictors of brainstem raphe abnormality in patients with major depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2017, 209: 66-70.

- [10] Budisic M, Karlovic D, Trkanjec Z, et al. Brainstem raphe lesion in patients with major depressive disorder and in patients with suicidal ideation recorded on transcranial sonography [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 260(3): 203-208.
- [11] Walter U, Heilmann R, Kaulitz L, et al. Prediction of parkinson's disease subsequent to severe depression: a ten-year follow-up study[J]. *J Neural Transm*, 2015, 122(6): 789-797.
- [12] Krogias C, Hoffmann K, Eyding J, et al. Evaluation of basal ganglia, brainstem raphe and ventricles in bipolar disorder by transcranial sonography [J]. *Psychiatry Res*, 2011, 194(2): 190-197.
- [13] Becker G, Seufert J, Bogdahn U, et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography [J]. *Neurology*, 1995, 45(1): 182-184.
- [14] Sheng AY, Zhang YC, Sheng YJ, et al. Transcranial sonography image characteristics in different Parkinson's disease subtypes [J]. *Neuro Sci*, 2017, 38(10): 1805-1810.
- [15] 李凌, 徐庆中. 经颅彩色编码超声诊断帕金森病的应用价值 [J]. *临床超声医学杂志*, 2019, 9(2): 706-708.
- [16] Ryan M, Eatmon CV, Slevin JT. Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(11): 1351-1363.
- [17] Irene H, Richard MD. Depression in Parkinson's disease [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2000, 2: 263-273.
- [18] Richter D, Voitalla D, Muhlack S, et al. Brainstem raphe alterations in TCS: a biomarker for depression and apathy in Parkinson's disease patients [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 645.
- [19] Lieberman A. Depression in Parkinson's disease—a review [J]. *Acta Neurol Scand*, 2006, 113(1): 1-8.
- [20] Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KT, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study [J]. *Neurology*, 2002, 58(10): 1501-1504.
- [21] Faustino PR, Duarte GS, Chendo I, et al. Risk of developing Parkinson disease in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 77(2).
- [22] Becker T, Becker G, Seufert J, et al. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63(5): 590-596.
- [23] Krogias C, Walter U. Transcranial sonography findings in depression in association with psychiatric and neurologic diseases: a review [J]. *J Neuroimaging*, 2016, 26(3): 257-263.
- [24] Stanković I, Stefanova E, Žiropadja L, et al. Transcranial midbrain sonography and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2015, 262(3): 689-695.
- [25] Liu XJ, Zhang L, Zhang YF, et al. Echogenic alteration in the raphe nuclei measured by transcranial sonography in patients with Parkinson disease and depression [J]. *Medicine*, 2018, 97(50): e13524.
- [26] 王才善, 张迎春, 盛余敬, 等. 帕金森病合并抑郁患者的经颅超声神经影像学特点分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(7): 484-488.
- [27] Krogias C, Eyding J, Postert T. Transcranial sonography in Huntington's disease [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2010, 90: 237-257.
- [28] Postert T, Lack B, Kuhn W, et al. Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography [J]. *J Neurol Neurosurg*, 1999, 67(4): 457-462.
- [29] Lambeck J, Niesen WD, Reinhard M, et al. Substantia nigra hyperechogenicity in hypokinetic Huntington's disease patients [J]. *J Neurol*, 2015, 262(3): 711-717.
- [30] Jahanshahi A, Vlaming R, van Roon-Mom WM, et al. Changes in brainstem serotonergic and dopaminergic cell populations in experimental and clinical Huntington's disease [J]. *Neuroscience*, 2013, 238: 71-81.
- [31] Krogias C, Strassburger K, Eyding J, et al. Depression in patients with Huntington disease correlates with alterations of the brain stem raphe depicted by transcranial sonography [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2011, 36(3): 187-194.
- [32] Kułak-Bejda A, Waszkiewicz N, Galińska-Skok B, et al. Primarily depression manifestation of Wilson's disease—case report [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 190: 105651.
- [33] Eggers B, Hermann W, Barthel H, et al. The degree of depression in Hamilton rating scale is correlated with the density of presynaptic serotonin transporters in 23 patients with Wilson's disease [J]. *J Neurolo*, 2003, 250(5): 576-580.
- [34] Walter U, Krolkowski K, Tarnacka B, et al. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease [J]. *Neurology*, 2005, 64(10): 1726-1732.
- [35] Tribl GG, Trindade MC, Almeida KJ, et al. Quantitative transcranial sonography in Wilson's disease and healthy controls: cut-off values and functional correlates [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 385: 69-74.
- [36] Walter U, Skowronska M, Litwin T, et al. Lenticular nucleus hyperechogenicity in Wilson's disease reflects local copper, but not iron accumulation [J]. *J Neural Transm*, 2014, 121(10): 1273-1279.

(收稿日期:2020-03-27)

(本文编辑:戴浩然)