

·综述·

电休克治疗抑郁症的海马功能磁共振研究进展

杨靖¹,李睿博¹,石元洪²

作者单位
1. 大连医科大学
辽宁 大连 116000
2. 江苏省苏北人民医院临床心理
江苏 扬州 225001
基金项目
扬州市“十三五”科技强卫工程”领军人才(创新团队)基金
收稿日期
2018-10-18
通讯作者
石元洪
yhshi0825@126.com

摘要 电休克(ECT)是治疗抑郁症的有效手段之一,但机制仍然不清楚。海马及其相关结构在抑郁症的发病及治疗机制中有重要的作用,功能磁共振成像(fMRI)目前在研究抑郁症方面得到了广泛应用和长足发展。本文将综合最新研究成果,从形态结构(基于体素的形态测量学技术)、局部脑血流(动脉自旋标记灌注成像)和局部白质纤维(弥散张量成像)3个方面阐述fMRI在ECT治疗抑郁症机制中的研究进展。
关键词 抑郁症;功能磁共振;海马;电休克
中图分类号 R741;R741.02;R749 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.02.011
杨靖,李睿博,石元洪. 电休克治疗抑郁症的海马功能磁共振研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14 (2): 94-96.

抑郁症是常见的精神疾病,患病率和复发率高,患者社会功能受损严重。除了生物学治疗(抗抑郁药等)、心理治疗外,电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)是治疗抑郁症的重要手段,尤其对难治、严重的抑郁症患者,其缓解率可高达50%~80%^[1,2]。无抽搐电休克治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT)是在ECT基础上发展而来。ECT确切的作用机制不是十分明了。目前认为ECT能诱导边缘系统等特定脑区域的神经营养作用,致使脑特定结构如海马等出现明显的神经增生。研究发现抑郁症患者海马等结构出现不同程度萎缩,而ECT治疗后这些结构会出现一定程度的增长^[3]。动物实验^[4,5]亦证实ECT后海马等结构出现新生的神经细胞和新的突触。本文将综合最新研究成果,从形态结构(基于体素的形态测量学技术)、局部脑血流(动脉自旋标记灌注成像)和局部白质纤维(弥散张量成像)3个方面阐述功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)在ECT治疗抑郁症机制中的研究进展。

1 研究抑郁症的常用fMRI技术

通过MRI技术可深入地了解海马结构的变化,为海马部位的细胞损伤及可塑性提供客观的指标^[6]。目前常用的MRI技术包括:磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、血氧合水平依赖的fMRI成像(blood oxygenation level-dependent fMRI, BOLD-fMRI)、磁共振动脉自旋标记成像(arterial spin label, ASL)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、脑形态学MRI等。

1.1 磁共振DTI

DTI是在弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)基础上发展而来,主要用于观察脑白质结构特性,示踪纤维走行并评估其结构完整性与方向性。DTI是目前在体直视脑白质主要纤维束三维结构的唯一方法。一般使用平均弥散系数(mean

diffusion, MD)值及各向异性分数(fractionisotropy, FA)值来反映水分子的弥散各向异性。相对于正常被试,轻中度抑郁症患者脑桥纤维束、胼胝体膝、内囊后肢、放射冠(前、后和上部)FA值下降;MD值在上述部位2组无差异,但在小脑中部、右侧额-枕叶上部纤维束出现不同。老年抑郁症患者额、颞叶,内囊前肢、右侧海马旁回、左侧后扣带回的FA值降低,额下回、内囊前肢的FA值与抑郁症的严重程度负相关^[7]。Dillon DG等^[8]亦有类似发现,抑郁症患者胼胝体膝、内囊前肢、扣带回前角附近的纤维束、钩束FA值下降。

1.2 ASL

ASL技术以磁标记的动脉血作为内源性对比剂,在成像平面上游使血液的自旋状态发生反转(即标记),待标记血进入组织,与组织发生交换后成像,所成图像(即标记像)包括原来的静态组织和流经成像区组织标记血,为了消除静态组织的信号,对感兴趣区进行另外一次未标记血成像(即控制像),只包括静态组织信号,标记像与控制像减影,所得的差值像只与流入成像平面的标记血有关。由于磁化强度或表观弛豫时间不同,就产生了灌注对比。采用ASL研究老年抑郁症患者局部脑血流(cerebral blood flow, CBF)变化,结果显示额叶CBF下降,而顶叶、颞叶、丘脑和海马CBF增加,且CBF从前到后呈梯度上升^[9]。还有研究发现老年抑郁症患者双侧楔叶、楔前叶,右额叶-扣带回-纹状体、颞叶、枕叶、顶叶CBF下降,而左额叶、颞叶和扣带回CBF增加;年轻抑郁症患者左侧小脑和右侧距状回、舌回和梭状回CBF下降,而右侧角回CBF增加^[10]。可见抑郁症患者某些脑结构的CBF会出现改变,借助ASL能够为研究抑郁症发病的病理生理提供相关的证据。

1.3 基于体素的形态测量学技术(voxel-based morphometry, VBM)

VBM是基于体素对脑结构的磁共振成像,可

在活体脑进行精确的形态学研究。VBM通过定量计算分析MRI中每个体素的脑灰白质密度或体积的变化来反映相应解剖结构的差异,是评价脑部灰白质病变的一种新方法。抑郁症患者与同龄人相比,海马体积出现普遍缩小,程度与住院时间和病程相关^[11]。Guo等^[12]采用VBM技术发现所有抑郁症患者大脑灰质体积都较健康对照组减小,暴露于慢性压力的抑郁症患者大脑灰质减小较暴露于急性压力者更普遍;减小的大脑体积主要见于调节情感、记忆、执行功能的脑区域。

2 海马结构在ECT治疗抑郁症机制中的意义

抑郁症的发病机制目前仍不明确,但大量研究证实海马结构在抑郁症的发病机制中扮演重要角色。近年来多项研究均对海马及相关结构是否也参与了ECT治疗抑郁症的机制进行了研究。

2.1 动物实验研究结果

研究发现,在ECT治疗后抑郁小鼠的海马齿状回体积明显增大,CA1区的突触数量也显著升高,提示ECT治疗抑郁症可诱导神经发生及海马突触的重塑^[13]。Hajszan等^[14]发现小鼠抑郁行为的改变与海马棘突触在超微结构水平上的重塑有关。由于突触丢失导致海马功能障碍,这种细胞机制可能是抑郁症等应激相关疾病的神经生物学的重要组成部分。Kaac等^[15]发现经ECT治疗的抑郁小鼠海马体积及神经元数目明显增加,同时小鼠的抑郁症状明显缓解。Wennstrom等^[16]发现经ECT治疗的中重度抑郁小鼠的海马神经元与非神经元细胞均出现增殖,而抗抑郁药能诱导成年大鼠海马胶质祖细胞增殖,推测增殖的神经元和非神经元细胞能够抵消退化性改变,改善抑郁症状。这些研究均提示抑郁动物模型海马体积缩小,ECT治疗后海马体积增大,出现突触重塑、神经元和神经胶质细胞增殖,这种病理改变与抑郁症症状相关,海马可能是ECT治疗抑郁症的关键机制之一。

2.2 临床实验研究结果

抑郁症患者临床研究也有类似动物实验研究的结论,Haitang等^[17]发现抑郁症患者行ECT后双侧杏仁体和海马的体积增大。Redlich等^[18]发现经过ECT治疗后的抑郁症患者海马体积的增大和汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分成正比,提示抑郁症病理生理和海马之间有密不可分的关系,这种改变可以通过MRI测量。Tendolkar等^[19]也发现,经过ECT治疗患者的海马结构体积增加。这些研究大多数采用MRI作为工具,均表明海马在ECT治疗MDD中出现明显的改变,提示海马在其疗效机制中扮演重要角色。

3 fMRI研究经ECT治疗的抑郁症患者海马的价值

3.1 DTI

因为海马是灰质,所以有关ECT治疗抑郁症患者海马结构DTI的研究较少。Zeng等^[20]采用DTI示踪技术研究发现抑郁症患者经ECT治疗后,海马旁回和杏仁核之间的纤维连接的改变与抑郁症状改善相关。Lee等^[21]研究发现,经ECT治疗后,抑郁

症患者DTI发生明显变化,包括海马在内的感兴趣区(regions of interest, ROI)FA值改变达39%。Jorgensen等^[22]采用DTI检测19例ECT治疗的抑郁症患者,发现在治疗第1周DTI表现为海马FA值和MD值下降;但这些改变与抑郁症患者临床症状的改善并无相关性。Nickl-Jockschat等^[23]采用DTI技术发现,虽然抑郁症患者在ECT后临床症状明显改善,但包括海马结构在内的相关白质纤维并未发生明显变化。大部分研究显示ECT治疗后抑郁症患者海马及相连的纤维束发生改变,但这些改变是否与临床症状改善相关还存在争议;少部分研究为阴性结果。

3.2 ASL

目前ASL对ECT的研究极少。2018年发表一篇有关ECT治疗抑郁症的ASL研究结果显示,1个额顶叶网络(包括左侧背外侧前额叶皮质、运动中枢和颞叶网络、膝下前扣带回皮质)的MRI指标可预测ECT治疗抑郁症是否有效^[24],该研究内容未涉及海马。ASL反映的是脑局部血流状况,研究表明抑郁症发病和治疗中在某些大脑区域或结构存在局部CBF的改变,临床研究也证实抑郁症发病机制中存在脑血管和脑血流因素;海马作为抑郁症发病机制中的关键因素,预计不久将有ECT治疗抑郁症海马ASL研究结果的报道。

3.3 VBM

VBM是研究ECT治疗抑郁症的fMRI技术中应用较多的一种,但涉及到海马的文献很少。Redlich等^[18]采用VBM技术分析有关ECT治疗抑郁症疗效的生物学标志,结果显示治疗前扣带回的体积预判ECT疗效的准确率为78.3%,敏感率为100%,同时发现经ECT治疗后海马体积出现明显增加,而经药物治疗的患者并未发现类似改变。Sartorius等^[25]采用VBM技术分析经ECT治疗的抑郁症患者,结果发现整个大脑灰质出现一定程度的增加,尤其见于海马和杏仁核;推测ECT治疗抑郁症的机制在于通过增强大脑可塑性来降低病理性脑损害。Bouckaert等^[26]也发现,ECT治疗平均年龄为(71.9±7.8)岁的老年抑郁症患者,其缓解率达78.6%;包括海马、杏仁核在内的右侧大脑灰质体积明显增加,但这种改变与蒙哥马利抑郁量表评分并无相关性。VBM研究结果基本一致表明抑郁症患者海马体积存在不同程度的缩小,而ECT可以逆转这种病理损害,但与临床症状的改善是否存在相关仍有不同观点。

4 小结

综上所述,动物研究和临床影像学研究均证实,ECT后抑郁症动物模型或患者海马结构出现神经元增殖等改变,海马可能是ECT治疗抑郁症机制中的关键因素。影像学尤其是fMRI的发展为探索ECT治疗抑郁症的机制创造了条件。DTI研究表明ECT后抑郁症患者海马及相连的纤维束发生改变;VBM研究显示ECT可逆转抑郁症患者海马缩小的病理损害;ASL虽然没有海马的研究,但ECT后确实存在大脑某些区域或结构局部CBF的变化。但积累的证据尚不足以定性海马的作用:文献的数量少;样本量小;没有专门研究海马的文献,海马结构只是fMRI众多研究内容之一;结论尚有矛盾之处,如Nickl-Jockschat^[23]等

研究显示虽然ECT能显著改善抑郁症的症状,但MRI扫描并未发现灰质和白质的改变,这与大多数的研究结果相左。

ECT是目前治疗抑郁症最有效的方法之一,但仍至少有2个问题需要明确:①治疗机制;②反映疗效的生物学指标。采用ASL、DTI、VBM等多模态fMRI技术对ECT治疗抑郁症的机制和疗效生物学指标进行探索,必将是将来抑郁症影像学研究的重要发展方向之一。

参考文献

- [1] Suijk DLS, Dols A, van Exel E, et al. Salivary cortisol as predictor for depression characteristics and remission in electroconvulsive therapy in older persons[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 29: 1-24.
- [2] Chen JJ, Zhao LB, Liu YY, et al. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 320: 30-36.
- [3] Bolwig TG. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism[J]. *Can J Psychiatry*, 2011, 56: 13-18.
- [4] Husain BF, Nanavaty IN, Marathe SV, et al. Hippocampal transcriptional and neurogenic changes evoked by combination yohimbine and imipramine treatment[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015, 61: 1-9.
- [5] Weber T, Baier V, Lentz K, et al. Genetic fate mapping of type-1 stem cell-dependent increase in newborn hippocampal neurons after electroconvulsive seizures[J]. *Hippocampus*, 2013, 23: 1321-1330.
- [6] Sierra A, Grohn O, Pitkanen A. Imaging microstructural damage and plasticity in the hippocampus during epileptogenesis[J]. *Neuroscience*, 2015, 309: 162-172.
- [7] Ghazi Sherbaf F, Same K, Ashraf-Ganjouei A, et al. Altered white matter microstructure associated with mild and moderate depressive symptoms in young adults, a diffusion tensor imaging study[J]. *Neuroreport*, 2018, 29: 685-689.
- [8] Dillon DG, Gonenc A, Belleau E, et al. Depression is associated with dimensional and categorical effects on white matter pathways[J]. *Depress Anxiety*, 2018, 35: 440-447.
- [9] Zeid Daou M, Boyd BD, Donahue MJ, et al. Anterior-posterior gradient differences in lobar and cingulate cortex cerebral blood flow in late-life depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 97: 1-7.
- [10] Liao W, Wang Z, Zhang X, et al. Cerebral blood flow changes in remitted early- and late-onset depression patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 76214-76222.
- [11] Zaremba D, Enneking V, Meinert S, et al. Effects of cumulative illness severity on hippocampal gray matter volume in major depression: a voxel-based morphometry study [J]. *Psychol Med*, 2018, 8: 1-8.
- [12] Guo P, Wang S, Chen C, et al. Aberrant brain grey matter volume patterns differ among Chinese Han drug-naïve depression patients with

acute and chronic stress[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 91958-91964.

- [13] Chen F, Madsen TM, Wegener G, et al. Repeated electroconvulsive seizures increase the total number of synapses in adult male rat hippocampus[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19: 329-338.
- [14] Hajszan T, Dow A, Warner-Schmidt JL, et al. Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65: 392-400.
- [15] Kaae SS, Chen F, Wegener G, et al. Quantitative hippocampal structural changes following electroconvulsive seizure treatment in a rat model of depression[J]. *Synapse*, 2012, 66: 667-676.
- [16] Wennstrom M, Hellsten J, Ekdahl CT, et al. Electroconvulsive seizures induce proliferation of NG2-expressing glial cells in adult rat hippocampus[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54: 1015-1024.
- [17] Haitang Q, Xirong L, Wenjing Z, et al. Electroconvulsive Therapy-Induced Brain Structural and Functional Changes in Major Depressive Disorders: A Longitudinal Study [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 4577-4586.
- [18] Redlich R, Opel N, Grotegerd D, et al. Prediction of individual response to electroconvulsive therapy via machine learning on structural magnetic resonance imaging data[J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73: 557-564.
- [19] Tendolkar I, van Beek M, van Oostrom I, et al. Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: A longitudinal pilot study[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 214: 197-203.
- [20] Zeng J, Luo Q, Du L, et al. Reorganization of Anatomical Connectome following Electroconvulsive Therapy in Major Depressive Disorder[J]. *Neural Plast*, 2015, 2015: 271674.
- [21] Lee WH, Deng ZD, Kim TS, et al. Regional electric field induced by electroconvulsive therapy in a realistic finite element head model: influence of white matter anisotropic conductivity[J]. *Neuroimage*, 2012, 59: 2110-2123.
- [22] Jorgensen A, Magnusson P, Hanson LG, et al. Regional brain volumes, diffusivity, and metabolite changes after electroconvulsive therapy for severe depression[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2016, 133: 154-164.
- [23] Nickl-Jockschat T, Palomero Gallagher N, Kumar V, et al. Are morphological changes necessary to mediate the therapeutic effects of electroconvulsive therapy[J]? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2016, 266: 261-267.
- [24] Leaver AM, Wade B, Vasavada M, et al. Fronto-Temporal Connectivity Predicts ECT Outcome in Major Depression[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 92.
- [25] Sartorius A, Demirakca T, Böhringer A, et al. Electroconvulsive therapy increases temporal gray matter volume and cortical thickness[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26: 506-517.
- [26] Bouckaert F, De winter F, Emsell L, et al. Grey matter volume increase following electroconvulsive therapy in patients with late life depression: a longitudinal MRI study[J]. *Psychiatry Neurosci*, 2016, 41: 105-114.

(本文编辑:唐颖馨)