

抑郁症诊断技术分析及应用

王明月,王玉莲,许苑南,张凯玲

摘要 抑郁症发病率高,但其诊断缺乏客观指标。本文对抑郁症的神经回路进行分析,并探讨脑电图(EEG)、功能性磁共振成像(fMRI)和EEG-fMRI等技术在抑郁症中的应用,为抑郁症的诊断及鉴别诊断提供依据。

关键词 脑电图;功能性磁共振成像;抑郁症;神经回路

中图分类号 R741;R749.7+9 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.07.009

王明月,王玉莲,许苑南,等. 抑郁症诊断技术分析及应用[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(7): 357-359.

抑郁症的临床表现复杂多样,可表现为情绪低落、兴趣丧失或思维迟缓,也可表现为食欲减退、体重减轻或性欲减退等。抑郁症的发病率呈逐年上升趋势,预计至2020年,抑郁症将成为人类年发病率第2的疾病^[1]。目前临床诊断抑郁症主要通过患者或家属的主诉及各种抑郁量表测评,并与医生的经验有关,缺乏客观指标。

抑郁症的主要治疗方式是药物治疗,但药物起效慢(几周至数月),有效率不到50%^[2]。Zarate等^[3]利用深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)给予特定大脑区域刺激电流,抑郁症的症状得到缓解。Dobrossy等^[4]利用DBS针对海马和前额皮质等脑区进行刺激,抑郁症均得到缓解。海马是调节应激反应的重要脑区,海马的功能发生变化,还可影响前额皮质及杏仁核的神经环路功能。临床研究显示,服用选择性5-羟色胺再摄取抑制药(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)的抑郁症患者的神经回路存在差异^[5],推测抑郁症与神经回路紊乱有关。分析抑郁症的神经回路异常或可为抑郁症的诊断提供参考。

功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是研究情感疾病的神经生理学和神经解剖学的有前景的方法,fMRI可用于辅助诊断抑郁症。Naismith等^[6]分析fMRI检测结果发现,正常对照的额中回的活动明显较强,而抑郁症患者的额上回和小脑的活动较强。fMRI允许在信噪比、时空分辨率和视场之间进行多功能权衡,可实现毫米量级的空间分辨率,产生巨大的功能定位能力,但fMRI的时间分辨率较低。

脑电图(electroencephalography, EEG)价格低廉、操作简单,而且具有毫秒量级的时间分辨率,可迅速识别大脑自发神经或认知活动的动态变化,还可辨识不同的认知加工过程,也常用于抑郁症的辅助诊断。抑郁患者的EEG检测结果显示,海马和前额皮质 α 和 θ 波的功能性连接与抑郁的严重程度呈正相关;早期抑郁患者的EEG结果显示,顶叶和枕叶部位的慢波(α 和 θ 波)活动增强^[7]。EEG参数也

可用于评估抑郁症患者服用抗抑郁药物的治疗反应。抑郁症患者是否服用三环抗抑郁药治疗的EEG参数有较大差异,差异最大的是 α 和 θ 波^[8]。EEG因具有高时间分辨率的特点,可采样丰富的时间动力学神经元群体活动,捕捉电活动的传播过程,但敏感度仍取决于脑细胞类型和结构。但脑组织特别是头骨对电信号的传导有影响,导致EEG的空间分辨率很差。

EEG-fMRI是结合高空间分辨率的fMRI和高时间分辨率的EEG发展而成的一种神经成像方法^[9],对抑郁症有更高的诊断效能。本文拟从抑郁症的神经回路及fMRI、EEG和EEG-fMRI等技术对抑郁症的诊断进行综述,为抑郁症的诊断及鉴别诊断提供依据。

1 抑郁症的相关脑神经回路

脑神经回路由特定的人类认知、情感和自我反思功能组成,可用于描述人类精神障碍。人类大脑的大部分都涉及多个平行回路,这些平行回路互相交叉,每个脑叶的皮质区和海马区都包含多个回路的成分。神经回路紊乱是抑郁症的重要病因之一^[4]。与抑郁症相关的神经回路主要有VTA-NAC回路、VTA-mPFC回路和BLA-VP回路等。DBS在稳定神经回路方面具有确切的效果,DBS的局灶性神经调节被认为是“重置”与抑郁相关的异常回路的神经活动。

构建抑郁症动物模型,通过电生理、光遗传学和分子生物学分析相结合的方法,研究者发现抑郁症编码中各种神经回路和细胞类型之间存在复杂的相互作用^[10]。由腹侧被盖区(Ventral tegmental area, VTA)多巴胺(dopamine, DA)能神经元组成的中脑DA能通路的投射及VTA投射到NAC(腹侧纹状体的一个组成部分)的海马、壳核、杏仁核和前额皮质等是识别情绪显著性刺激(如奖励和厌恶)的关键^[11]。NAC作为基底核区域的一个信息整合核团,以 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能的中型多棘神经元(medium spiny

作者单位

云南中医药大学
药学院

昆明 650500

收稿日期

2019-02-15

通讯作者

王明月

1129220685@qq.

com

neuron, MSN)为主,大量接受从VTA的DA能神经元发出的投射纤维,同时它也接受来自前额叶、海马、杏仁核和下丘脑的谷氨酸能神经元的投射^[12]。VTA-NAC回路的DA能神经元在调节抑郁相关行为中起关键作用。两项光遗传学研究直接证明VTA的DA能神经元在抑郁症中的作用:①DA能神经元的兴奋可快速诱导曾经历过亚阈值社会失败应激范式的小鼠的易感(抑郁)表型;②在经历慢性轻度应激的小鼠中,DA能神经元的相性活动可挽救应激所致的抑郁样行为^[13]。这两项研究的差异强调强或弱应激刺激下DA能神经元的差异编码过程^[14],这与DA能神经元的精细上下文检测功能高度一致。研究表明,经过强应激范式(强制应激)的大鼠的VTA放电增加,处于较弱应激范式(轻度不可避免的应激)的大鼠则表现出活性下降。弱和强应激源差异编码的可能原因在于DA能神经元在功能上不同群体的存在。这些DA能神经元在弱应激源暴露后表现为放电减少,主要位于VTA的内侧和中央部分^[15]。通过光可诱导VTA-NAC回路和抑制VTA-mPFC回路,这些投射特异的DA能神经元表现出不同的生理特性^[16]。最近的一项研究表明,在接触慢性轻度压力后,BLA-VP回路介导的应激易感大鼠DA能神经活动下降^[17]。

此外,研究证明慢性轻度应激后表现出抑制症状小鼠脑内的5-羟色胺水平降低。外侧系带(lateral habenula, LHB)和背缝神经核(Dorsal Raphe Nucleus, DRN)回路在抑郁症中有密切的联系,LHB受损后通过增加5-羟色胺水平来减轻抑郁症状^[18]。

2 fMRI在抑郁症中的应用

fMRI检测结果证明,抑郁患者脑区的前额皮质、海马、NAC脑区的活动减少。抑郁患者的NAC对积极刺激的反应能力下降,给予SSRIs治疗后,抑郁患者前额皮质、海马、NAC区的活动显著增加^[19]。贝克抑郁量表(Beck Depression Inventory, BDI)评分高的抑郁患者在观看恐惧图片时,fMRI影像上会有一个活跃的左颞上回(BA38)区域^[20];较对照组来说,抑郁患者在颞上回和小脑的活动较强^[9],前扣带皮质的灵活性有显著性差异^[21]。抗抑郁药物治疗后,在情绪处理过程中抑郁患者海马活动的fMRI指数出现改变。一项研究报道,长期SSRIs治疗可使海马、前额叶皮质和其他边缘系统的低基线活动正常化。在一项研究红细胞生成素的潜在抗抑郁作用的研究显示,抑郁患者在接受治疗后,面对恐惧和快乐面孔时的海马活动减少^[22]。fMRI研究表明,抑郁症状可能与前额叶皮质、眶额皮质、扣带回皮质、海马和杏仁核等多个部位的静息状态功能连接性改变有关^[23]。

3 EEG在抑郁症中的应用

EEG是通过贴附于头皮上的电极获得大脑自发电活动的量度。每个电极上记录的活动是由电极周围皮质区域中的许多不同神经元引起的电活动总量度。EEG的主要频谱: δ 波(<4 Hz)伴随慢波睡眠, θ 波($4\sim 8$ Hz)反映睡意状态, α 波($8\sim 12$ Hz)和 β 波($12\sim 30$ Hz)伴随放松状态。多项研究探讨抑

郁症患者抗抑郁药物的临床疗效与EEG的变化,特别是海马、前额叶皮质的 α 和 θ 波的变化之间的关系。

3.1 α 波活性和 α 半球不对称

α 波在安静清醒时起主导作用,在注意力、操作和长期记忆、知觉和发散思维过程中起重要作用。研究认为, α 功率反映大脑皮质和丘脑中同步放电的神经元数量。 α 波频率或振幅增强是皮质功能减退的一个指标,反之亦然^[24]。研究发现抑郁患者的额叶 α 波不对称,左额叶低激活与抑郁症状呈负相关^[25]。抗抑郁的药物治疗反应也显示以左侧化为特征的 α 波不对称。 α 波不对称是4周和12周治疗结果的重要预测因子。治疗有效的患者,其左枕部的激活程度 $>$ 右枕部,而治疗无效者多表现为额叶和枕部的相反的半球激活模式(右侧 $>$ 左侧)。抑郁患者 α 波的半球不对称性可能是其潜在的病理生理学特征和药物治疗靶点。Bruder等^[26]认为5-羟色胺神经递质系统可能在大脑中横向分布,并可能在不同亚型的抑郁患者中被不对称地破坏。

3.2 θ 波活性

目前有关 θ 波的研究结果之间存在矛盾。用丙咪嗪和SSRIs治疗抑郁患者,在8周时,与治疗反应相关的前处理海马 θ 波活性下降,准确率为63%;治疗后1周,前额叶皮质 θ 波相对波幅的降低对8周时的治疗反应有预测作用,准确率为60%^[27]。相反,治疗前海马 θ 波活性的增加在SSRIs治疗后6周可将反应者与非反应者区分开来。其确切的意义有待进一步研究。

3.3 抗抑郁药治疗反应指数(antidepressant response index, ATR)

ATR是一种在治疗前和治疗后1周提取额叶 α 和 θ 波的EEG量化测量方法。研究发现,ATR预测疗效和缓解的准确率为74%;ATR还可预测单药治疗的差异反应;且可以指导治疗决策^[28]。利用EEG,使用睁眼、闭眼的条件,可量化抑郁早期的EEG波谱差异,结果发现,顶叶和枕叶部位的慢(θ 波和 α 波)活动增加^[29]。

4 fMRI-EEG结合诊断抑郁症

EEG-fMRI同时具有高空间分辨率的fMRI和高时间分辨率的EEG的特点^[9],为研究抑郁患者脑功能变化的时空特征开辟了新的前景。Zotev等^[30]将实时fMRI神经反馈(real-time functional Magnetic Resonance Imaging neurofeedback, rtfMRI-nf)与EEG记录相结合,发现在实验组额叶EEG不对称的平均个体变化与抑郁严重程度显著正相关,平均不对称变化也与杏仁核BOLD侧向性显著相关。因此在情绪调节过程中,杏仁核BOLD活动与额叶脑电图不对称之间存在重要联系。因此,针对杏仁核的rtfMRI-nf训练对抑郁患者有益。由于这两种技术之间的显著互补性,EEG-fMRI已成为一种非常理想的多模式方法。

EEG和fMRI是应该分开还是同时采集数据,关系研究结果的准确性。单独获取有2方面的优势:①由于电生理和血流动力学的时间尺度不同,大多数与事件相关的设计不能同时对2种模式进行优化;②单独获取不容易同时出现EEG-fMRI的特

定伪影^[31]。

5 总结与展望

对抑郁症的神经回路的了解更能有效探索抑郁症的治疗方法。EEG-fMRI是同时具有高空间分辨率和高时间分辨率的一门技术。本文对抑郁症诊断的fMRI、EEG和EEG-fMRI结合等技术进行梳理,对客观评价有效的抑郁症诊断方法具有重要意义。

参考文献

- [1] Smith K. Mental health: a world of depression[J]. *Nature*, 2014, 515: 181.
- [2] Dranovsky A, Picchini AM, Moadel T, et al. Experience dictates stem cell fate in the adult hippocampus[J]. *Neuron*, 2011, 70: 908-923.
- [3] Zarate C, Duman RS, Liu G, et al. New paradigms for treatment-resistant depression[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1292: 21-31.
- [4] Dobrossy MD, Furlanetti LL, Coenen VA. Electrical stimulation of the medial forebrain bundle in pre-clinical studies of psychiatric disorders[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 49: 32-42.
- [5] Wan X, Riera J, Iwata K, et al. The neural basis of the hemodynamic response nonlinearity in human primary visual cortex: implications for neurovascular coupling mechanism[J]. *NeuroImage*, 2006, 32: 616-625.
- [6] Naismith SL, Lagopoulos J, Ward PB, et al. Fronto-striatal correlates of impaired implicit sequence learning in major depression: An fMRI study[J]. *J Affect Disord*, 2010, 125: 256-261.
- [7] VA Grin-Yatsenko, I Baas VA, Ponomarev JD, et al. Independent component approach to the analysis of EEG recordings at early stages of depressive disorders[J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121: 281-289.
- [8] Bruder GE, Stewart JW, Tenke CE, et al. Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant[J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 49: 416-425.
- [9] Mulert C, Lemieux L. EEG (Electroencephalography)-fMRI(Functional Magnetic resonance imaging)-Physiological Basis, Technique, and Applications[M]. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.
- [10] Francis TC, Chandra R, Friend DM, et al. Nucleus accumbens medium spiny neuron subtypes mediate depression-related outcomes to social defeat stress[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77: 212-222.
- [11] Wenzel JM, Rauscher NA, Cheer JF, et al. A role for phasic dopamine release within the nucleus accumbens in encoding aversion: a review of the neurochemical literature[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2015, 6: 16-26.
- [12] Lobo MK, Zaman S, Damez-Werno DM, et al. Δ FosB induction in striatal medium spiny neuron subtypes in response to chronic pharmacological, emotional, and optogenetic stimuli[J]. *J Neurosci*, 2013, 33: 18381-18395.
- [13] Tye KM, Mirzabekov JJ, Warden MR, et al. Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour[J]. *Nature*, 2013, 493: 537-541.
- [14] Walsh JJ, Han MH. The heterogeneity of ventral tegmental area neurons: projection functions in a mood-related context[J]. *Neuroscience*, 2014, 282: 101-108.
- [15] Valenti O, Gill KM, Grace AA, et al. Different stressors produce excitation or inhibition of mesolimbic dopamine neuron activity: response alteration by stress pre-exposure[J]. *Eur J Neurosci*, 2012, 35: 1312-1321.
- [16] Lammel S, Ion DI, Roeper J, et al. Projection-specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli[J]. *Neuron*, 2011, 70: 855-862.
- [17] Chang CH, Grace AA. Amygdala-ventral pallidum pathway decreases dopamine activity after chronic mild stress in rats[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76: 223-230.
- [18] Challis C, Beck SG, Berton O. Optogenetic modulation of descending prefrontocortical inputs to the dorsal raphe bidirectionally bias socioaffective choices after social defeat[J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 43.
- [19] Pizzagalli DA. Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2014, 10: 393-423.
- [20] Canli T, Cooney RE, Goldin P, et al. Amygdala reactivity to emotional faces predicts improvement in major depression[J]. *NeuroReport*, 2005, 16: 1267-1270.
- [21] Zheng H, Li F, Bo Q, et al. The dynamic characteristics of the anterior cingulate cortex in resting-state fMRI of patients with depression[J]. *J Affect Disord*, 2018, 227: 391-397.
- [22] Miskowiak KW, Favaron E, Hafiz S, et al. Effects of erythropoietin on emotional processing biases in patients with major depression: an exploratory fMRI study[J]. *Psychopharmacology(Berl)*, 2009, 207: 133-142.
- [23] Tao H, Guo S, Ge T, et al. Depression uncouples brain hate circuit[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18: 101-111.
- [24] Jaworska N, Blier P, Fusee W, et al. α Power, α asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females[J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46: 1483-1491.
- [25] Begić D, Popović-Knapić V, Grubišić J, et al. Quantitative electroencephalography in schizophrenia and depression[J]. *Psychiatr Danub*, 2011, 23: 355-362.
- [26] Bruder GE, Sedoruk JP, Stewart JW, et al. Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post-treatment findings[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63: 1171-1177.
- [27] Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, et al. Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19: 772-777.
- [28] Knott V, Mahoney C, Kennedy S, et al. Pre-treatment EEG and its relationship to depression severity and paroxetine treatment outcome[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2000, 22: 201-205.
- [29] Grin-Yatsenko VA, Baas I, Ponomarev VA, et al. Independent component approach to the analysis of EEG recordings at early stages of depressive disorders[J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121: 281-289.
- [30] Zotev V, Yuan H, Misaki M. Correlation between amygdala BOLD activity and frontal EEG asymmetry during real-time fMRI neurofeedback training in patients with depression[J]. *NeuroImage-Clinical*, 2016, 11: 224-238.
- [31] Wan X, Riera J, Iwata K, et al. The neural basis of the hemodynamic response nonlinearity in human primary visual cortex: implications for neurovascular coupling mechanism[J]. *NeuroImage*, 2006, 32: 616-625.

(本文编辑:王晶)