

Ultrasonografia przezczaszkowa w diagnostyce i kontrolowaniu leczenia depresji

The use of transcranial ultrasonography in diagnosis and treatment efficiency control of depression

Marcin Zarzycki, Zuzanna Goetz

II Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Marcin Zarzycki
II Wydział Lekarski
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego.
Humanista
z analitycznym umysłem.
Zainteresowania:
psychiatria i neurologia.

STRESZCZENIE

Pierwsze próby użycia ultrasonografii (USG) przezczaszkowej w diagnostyce depresji podjęto w 1994 r. Metoda ta jest obiecującym rozwiązaniem ze względu na bezpieczeństwo badania oraz niskie koszty. Pomimo tych zalet dotychczas nie uzyskano konsensusu dotyczącego celowości użycia USG oraz jej skuteczności w codziennej praktyce klinicznej. W celu przybliżenia się do odpowiedzi dokonano przeglądu artykułów dotyczących ultrasonografii przezczaszkowej u pacjentów z depresją. Różnice echogeniczności jąder szwu wynosiły w grupie badawczej (leczonej) od 36,7% do 95%. Porównawszy te wyniki z grupą kontrolną (5–76,47%), można zauważyć dużą rozpiętość wartości. Wskazuje to na potrzebę prowadzenia dalszych badań.

Słowa kluczowe: ultrasonografia przezczaszkowa, USG, depresja, jądra szwu

ABSTRACT

The very first use of transcranial ultrasonography (TCS) for diagnosing depression was conducted in 1994. Safety and very low cost of the method made it a very promising. Besides all advantages, the consensus about its administration in every day practice has not been established yet. We reviewed the articles presenting TCS in depressive patients. The echogenicity change of the raphe nuclei in active (treatment) groups ranged from 36.7% up to 95%. Taking into consideration the results from control groups (5–76.47%), the statistical variation is too large to conclude. The concept needs further studies.

Key words: transcranial ultrasonography, USG, depression, raphe nuclei

NAJWAŻNIEJSZE

Ultrasonografia przezczaszkowa jest obiecującą metodą diagnostyki i monitorowania leczenia depresji.

HIGHLIGHTS

Transcranial ultrasonography is a promising method for diagnosis and screening depression treatment.

Ultrasonografia przezczaszkowa w diagnostyce i kontrolowaniu leczenia depresji
M. Zarzycki, Z. Goetz

WSTĘP

W momencie powstania teorii serotoninowej depresji możliwość jej radiologicznej wizualizacji stała się nadzieją na wprowadzenie obiektywnego i miarodajnego kryterium w diagnostyce tej choroby. Już w 1994 r. pojawiły się pierwsze publikacje dotyczące wykorzystania nieinwazyjnej metody obrazowania, jaką jest przezczaszkowa ultrasonografia (TCS, *transcranial sonography*) [1]. Prostota badania polega na przyłożeniu głowicy o rozdzielczości 2,5 MHz do okna podpotylicznego. Przez otwór wielki radiolodzy oceniają echogeniczność jąder szwu i istoty czarnej – czyli dwóch struktur mózgowia powszechnie uważanych za główne ośrodki związane z przekazywaniem serotonergicznym [2–4] i dopaminergicznym. Zgodnie z teorią jądra szwu powinny wykazywać mniejszą echogeniczność w afektywnej chorobie jednobiegunowej niż u osób zdrowych. Potwierdza to zmniejszone przekazywanie 5-HT, co miało wpływ na ich strukturę.

W poniższym artykule przedstawiamy wyniki dziesięciu prac naukowych podejmujących to zagadnienie. Ich podsumowanie ma na celu weryfikację użyteczności zastosowania przezczaszkowej ultrasonografii w diagnostyce i leczeniu depresji.

METODA

Metodę badania stanowił przegląd wyników badań opisanych w artykułach dotyczących wykorzystania TCS w depresji. Wszystkie artykuły pochodzą z profesjonalnej bazy danych obejmującej artykuły z dziedziny medycyny i nauk biologicznych – PubMed.gov.

Kryteriami wyboru artykułów były hasła kluczowe: *transcranial ultrasonography, USG, depression, raphe nuclei*.

WYNIKI

Pierwsza praca dotycząca wykorzystania tego sposobu obrazowania u pacjentów z depresją została opublikowana w 1994 r. [1]. Autorzy wykazali statystycznie znaczący spadek echogeniczności obszaru odpowiadającego anatomicznie jądom szwu u chorych w stosunku do grupy kontrolnej złożonej z 20 dopasowanych płciowo i wiekowo zdrowych dorosłych. Echogeniczność jąder szwu została oceniona w 4-stopniowej skali, w której wartości oznaczały:

- 1 – struktura niewidoczna/izogeniczna z przylegającą parenchymą mózgową
- 2 – echogeniczność obniżona w stosunku do jądra czerniowego
- 3 – echogeniczność identyczna w stosunku do jądra czerniowego
- 4 – wzrost echogeniczności/poszerzenie jąder szwu.

Wszystkie badania zostały wykonane z zaślepieniem przez jednego naukowca, a następnie powtórnie ocenione przez drugiego ultrasonografistę. Istotnym ograniczeniem wszystkich przedstawionych w artykule prac był problem zaślepienia badania dla osób wykonujących USG – wszyscy badani mieli zakaz nawiązywania kontaktu werbalnego z badaczami, jednakże przy specyfice chorób afektywnych oraz doświadczeniu klinicznym lekarzy nie można wykluczyć przynajmniej częściowego odtajnienia przynależności grupowej.

Po roku opublikowano drugi artykuł poświęcony badaniu, z grupami rozszerzonymi do 40 osób, co pozwoliło zwiększyć wiarygodność wyników oraz wykazać brak korelacji pomiędzy nasileniem objawów choroby mierzonych skalą depresji Hamiltona (HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale*) [5].

Późniejsze badania można podzielić ze względu na grupę badawczą na dwie kategorie: analizujące depresję występującą jako komponent innej choroby lub jako zaburzenie dominujące.

Wyniki dotyczące choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) wskazują na brak różnic między chorymi z izolowaną depresją (częstość występowania nienormalnej echogeniczności jąder szwu 87,5%) a tymi leczonymi dodatkowo neurologicznie (85%) [6]. Z tego powodu w dalszej części artykułu autorzy nie oddzielają prac opartych na grupie badawczej złożonej z chorych na PD od reszty. Jedynym wyjątkiem jest badanie z udziałem pacjentów z chorobą Huntingtona ze względu na brak grupy kontrolnej z izolowaną depresją [7].

Częstość wykrywania nienormalnej echogeniczności jąder szwu wśród pacjentów z depresją w badaniach z istotną statystycznie różnicą między analizowanymi grupami wynosiła od 36,7% [8] do 95% [5]. Rozbieżności te mogą wynikać z samej techniki ultrasonografii transkranialnej, w tym przede wszystkim subiektywności oceny obrazu widzianego przez badacza. Prace różnią się skalami użytymi do analizy obrazu (2-/3- lub 4-stopniowe), oceny zaburzeń psychicznych (DSM-III, DSM-IV, HDRS, BDI, CGI), kryteriami wykluczenia (pacjenci w sytuacji braku zgody między dwoma ultrasonografistami) czy przyjmowaniem przez chorych leków. Ghourchian i wsp. [8] użyli w swojej pracy skali 2-stopniowej (echogeniczność zaburzona/normalna) do oceny obrazu sonograficznego, co mogło wpłynąć na mniejszą czułość obserwacji, a w następstwie na spadek częstości wykrywania hipoechogeniczności.

W analizie wyników grup kontrolnych zwraca uwagę jedna praca [9] ze względu na wysoki udział nieprawidłowej

echogeniczności – 76,47%. Jest to najprawdopodobniej rezultat doboru uczestników do badania – 40% stanowią pacjenci neurologiczni bez udokumentowanej depresji. Warto również zauważyć, że wszystkie wyniki w cytowanym badaniu są wyższe niż w pozostałych artykułach w odpowiednich grupach, co może wskazywać na skłonność badaczy do zawyżania zaburzeń echogeniczności bez względu na stan kliniczny (tab. 1).

spowodowana brakiem odpowiednich możliwości technicznych w tamtym okresie (następne badania analizujące korelację opublikowano w latach 2009 [11] i 2016 [6]).

Wyniki kolejnej pracy [10] wskazują na możliwość przewidzenia powodzenia terapii pacjenta przy użyciu selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) na podstawie echoge-

Tabela 1. Częstość występowania nieprawidłowej echogeniczności w artykułach z różnicami istotnymi statystycznie pomiędzy grupami aktywnymi i kontrolnymi.

Artykuł	Grupa kontrolna	Zaburzenia depresyjne	PD + depresja
Becker i in. (1994) [1]	33%	95%	-
Becker i in. (1997) [9]	76,47% ¹ ; 41,18% ²	-	92,31%
Walter i in. (2007) [10]	8%	53% ³ ; 50% ⁴ ; 60% ⁵	-
Budisic i in. (2010) [11]	15%	47%; 86% ⁶	-
Ghourchain i in. (2014) [8]	10%	36,7%	-
Zhang i in. (2016) [6]	5%; 10% ¹	87,5%	85%

¹ grupa kontrolna bez PD, ² pacjenci z PD, ³ pojedynczy epizod depresji, ⁴ depresja nawracająca, ⁵ zaburzenia adaptacyjne z depresyjnym nastrojem, ⁶ pacjenci z depresją z myślami samobójczymi.

W części analizowanych artykułów wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych a zaburzeniami echogeniczności. Budisic i wsp. [11] stwierdzili ujemną korelację pomiędzy liczbą epizodów depresyjnych, ocenami pacjentów w skalach HDRS i CGI oraz czasem trwania choroby a spadkiem echogeniczności. Różnica ta jest szczególnie widoczna po podziale grupy badawczej na pacjentów z depresją i tych z myślami samobójczymi. Wyniki są spójne z innymi badaniami [6], gdzie wszyscy pacjenci zakwalifikowani jako chorzy na depresję ciężką (HDRS \geq 25, BDI \geq 21) mieli jądra szwu niewidoczne w badaniu (ocena 1 w skali 4-stopniowej), co było istotną statystycznie różnicą w stosunku do innych grup (depresja umiarkowana, łagodna, grupa kontrolna). Badanie to zwraca uwagę wyjątkową dbałością w kwestii metodyki – jako jedyne przedstawia punkty odcięcia do zakwalifikowania pacjenta do poszczególnych grup na podstawie wyników poszczególnych skal oraz – w przypadku braku konsensusu pomiędzy ultrasonografistami w ocenie oglądanego obrazu – wykluczeniem pacjenta z badania. Pacjenci będący w grupie badawczej nie przyjmowali również żadnych leków wpływających na przebieg choroby. Z tych powodów należy uznać to badanie za najbardziej wiarygodne z analizowanych.

Możliwościom oceny stopnia nasilenia depresji na podstawie badania TCS przeczą z kolei wyniki innej pracy [1], gdzie takiej korelacji nie wykryto. Różnica ta jednakże może być

niczności. Autorzy wykazali znaczącą statystycznie różnicę pomiędzy chorymi odpowiadającymi na terapię a opornymi na nią. Hipoechogeniczność zapowiadała sukces leczenia z czułością 70%, swoistością 88% i wartością predykcyjną dodatnią 88%. Niestety jest to jedyna praca analizująca to zagadnienie.

Zaburzenia depresyjne występują u 33–69% pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Huntingtona [12]. Opierając się na współwystępowaniu ww. stanów klinicznych, Krogias i wsp. [7] przeprowadzili analizę echogeniczności jąder szwu w tej grupie chorych. 53,8% pacjentów miało objawy depresji podczas badania (użyte skale – DSM-IV, HDRS, BDI), podczas gdy 76,9% podawało epizody depresyjne w przebiegu choroby. Częstość hipoechogeniczności wynosiła odpowiednio 71,4% i 63,3%. Wszyscy chorzy bez historii epizodów depresyjnych mieli normalną echogeniczność jąder szwu, co wskazuje na 100-procentową specyficzność badania w przypadku wykluczenia tych zaburzeń u pacjentów z chorobą Huntingtona. Niestety wniosek ten ma nikłą wiarygodność z powodu małej grupy pacjentów – 9.

Jednakże nie wszystkie badania potwierdzają sensowność użycia klinicznego ultrasonografii transkranialnej. W artykule Bouwmans i wsp. [13] z 2016 r. nie zauważono różnic w echogeniczności jąder szwu między pacjentami z zaburzeniami ze spektrum choroby Parkinsona z depresją i bez

Ultrasonografia przezczaszkowa w diagnostyce i kontrolowaniu leczenia depresji
M. Zarzycki, Z. Goetz

niej. Badanie to, mimo największej liczby przebadanych pacjentów – 126, ma znaczące ograniczenie. Powstało jako praca wtórna do sprawdzenia przydatności TCS w celu diagnostyki PD, co nie pozostało bez wpływu na charakterystykę kwalifikacji do badania. Autorzy, sprawdzając tezę związaną z depresją, jedynie przeprowadzili analizę statystyczną danych uzyskanych przy pracy nad poprzednim artykułem. Naukowcy byli świadomi ograniczeń swojej pracy. Wykazali za to istotną statystycznie różnicę pomiędzy hiperechogenicznością istoty czarnej u pacjentów niedepresyjnych z zaburzeniami ze spektrum PD – innych niż PD, a chorymi z depresją (51% vs 0%). Wynik ten pozostaje wątpliwy z powodu braku formalnej oceny psychiatrycznej zaburzeń afektywnych, jak przyznają to sami autorzy.

Rozwinięciem oceny echogeniczności istoty czarnej jest kolejna praca [14]. Opisano w niej porównywalne wyniki pacjentów z depresją a tymi z zaburzeniami adaptacyjnymi z depresyjnym nastrojem. Statystycznie istotne są zaobserwowane korelacje pomiędzy hiperechogenicznością a wzrostem asymetrii prawo-lewej w teście stukania palcem i spadkiem płynności mowy. Wyniki te były wyraźniejsze u pacjentów w wieku ≥ 50 .

Steele i wsp. [15] w odróżnieniu od pracy Bouwmans i wsp. [13] opublikowali artykuł analizujący wyniki izolowanej depresji bez dodatkowych zaburzeń. Jest to jedyne badanie, które analizuje również wyniki MRI, chociaż fragment dotyczący tej metody nie będzie tu przedstawiony, jako że nie stanowi to głównego tematu. Autorzy nie wykazali korelacji między zmianą echogeniczności a zaburzeniami afektywnymi. Zauważono zbieżność wyników grupy kontrolnej z poprzednimi badaniami (np. Becker i wsp. [1]), lecz grupa badawcza miała zdecydowanie wyższy wskaźnik echogeniczności niż w poprzednio cytowanych badaniach. Różnica ta może wynikać z innego punktu odcięcia dla diagnozy depresji na podstawie użytych skal (DSM-IV, HDRS, BDI) – autorzy nie przedstawili tej wartości w swojej pracy, co uniemożliwia analizę. Warto zauważyć, że w cytowanej publikacji jako jedynej sprawdzono możliwość wywnioskowania przez ultrasonografistę, do której grupy należy badana przez niego osoba. Wynik ten stanowił 0,53, co tylko nieznacznie wskazuje, że nie był częstszy od losowej odpowiedzi naukowca. Dzięki temu rezultatowi można wnosić, że pomimo potencjalnie widocznych objawów depresji zaślepienie stosowane w badaniach nad TCS jest potrzebne.

PODSUMOWANIE

Użycie ultrasonografii transkranialnej wydaje się ciekawą szansą na bezpieczne i tanie obrazowanie struktur ośrodko-

wego układu nerwowego. Przytoczone artykuły wskazują, że badanie to może dać w przyszłości szansę na diagnostykę oraz monitorowanie leczenia wśród pacjentów z depresją.

Niestety ma ono również jedno kluczowe ograniczenie – ze względu na trudność wykonania samego obrazowania i uwidocznienia jąder szwu poprzez okno kostne wymagane jest duże doświadczenie ultrasonografisty. Jednak przed powszechnym zastosowaniem tej metody w pracy klinicznej potrzebne byłoby duże badanie naukowe, w którym spróbowano by powtórzyć najbardziej obiecujące wyniki, jak np. korelację między echogenicznością a odpowiedzią na leczenie SSRI [10].

Entuzjazm dla pionierskich badań diagnostycznych USG w depresji rozwijał się równoległe do największego triumfu leków z grupy SSRI. Wydaje się, że późniejszy sceptycyzm i krytyka teorii serotoninowej w depresji w jakiejś części dotknęły też wiarę w metodę ultrasonograficzną diagnostyki zaburzeń depresyjnych.

Publikowanych jest również coraz więcej artykułów opisujących wykorzystanie ultrasonografii transkranialnej w innych zaburzeniach psychicznych. Na szczególną uwagę zasługują prace związane z chorobą dwubiegunową, w których wyniki dzielą pacjentów w zależności od dominującego zaburzenia afektywnego. Czy TSC mogłoby posłużyć do różnicowania zaburzeń jedno- i dwubiegunowych? Co z innymi chorobami psychicznymi? Czy nieinwazyjna metoda byłaby wystarczająco czuła i specyficzna, by ułatwić psychiatrom postawienie diagnozy? Pytania te, choć intrygujące, pozostają otwarte.

PIŚMIENNICTWO

1. Becker G, Struck M, Bogdahn U, Becker T. Echogenicity of the brainstem raphe in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1994; 55: 75-84.
2. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967; 113: 1237-1264.
3. Curzon G, Green AR. Effects of immobilization on rat liver tryptophan pyrrolase and brain 5-hydroxytryptamine metabolism. *Br J Pharmacol* 1969; 37: 689-697.
4. Lapin IP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1969; 1(7586): 132-136.
5. Becker G, Becker T, Struck M. Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: A transcranial color-coded real time sonography study. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 180-184.

6. Zhang YC, Hu H, Luo WF et al. Alteration of brainstem raphe measured by transcranial sonography in patients with or without Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2016; 37: 45-50.
7. 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 Psychiatry Neurosci* 2011; 36(3): 187-194.
8. Ghourchian S, Zamani B, Poorkosary K et al. Raphe nuclei echogenicity changes in major depression. *Med J Islam Repub Iran* 2014; 28(9): 1-5.
9. 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 Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 590-596.
10. Walter U, Prudente-Morrissey L, Herpetz SC et al. Relationship of brainstem raphe echogenicity and clinical findings in depressive states. *Psychiatry Res* 2007; 155: 67-73.
11. Budisic M, Karlovic D, Trkanjec Z et al. Brainstem raphe lesion in patients with major depression disorder and in patients with suicidal ideation recorded on transcranial sonography. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 203-208.
12. van Duijn E, Kingma EM, van der Mast RC. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19(4): 441-448.
13. Bouwmans AEP, Weber WEJ, Leentjens AFG, Mess WH. Transcranial sonography findings related to depression in parkinsonian disorders: cross-sectional study in 126 patients. *Peer J* 4: e2037 [doi: 10.7717/peerj.2037].
14. Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, Herpetz SC et al. Substantia nigra hyperechogenicity in depressive subjects relates to motor asymmetry and impaired word fluency. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 92-97.
15. Steele JD, Bastin ME, Wardlaw JM, Ebmeier KP. Possible structural abnormality of the brainstem in unipolar depressive illness: a transcranial ultrasound and diffusion tensor magnetic resonance study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(11): 1510-1515.

Adres do korespondencji:

Marcin Zarzycki
Amici di Tworcki
00-870 Warszawa, ul. Wronia 45/U1