NEUROIMAGISTICA PRIN RMN FUNCȚIONAL ÎN DIAGNOSTICUL DEREGLĂRILOR FUNCȚIONALE ALE SISTEMULUI LIMBIC (revista literaturii)

Anastasia Dogotari
(Coordonator ştiinţific – d.h.ş.m., prof. univ. Ion Moldovanu)
Catedra Neurologie USMF "N. Testemiţanu"
Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie

Summary

Functional imaging in the diagnosis of functional disturburnces of the limbic system

Depression is a disease whose incidence continues to grow and came to be called "the curse"of XXI century. Risk of depression, at least once in a lifetime, has been estimated by the WHO to be about 10-12% in women a and little lower in men.

Although there are a lot of questionnaires and scales for the mental status assessment in patients suspected of depression (Hamilton-Depression-Scale,HAMD ; Montgomery Asberg Depression Scale — MADRS ; Beck-Depressions-Inventar ; Allgemeine-Depressions-Skala-ADS), these sometimes are insufficient for a certain diagnosis. Most frequently in the Western world the diagnosis of depression is established only by fMRI.

Rezumat

Depresia este o patologie a cărei incidenţă continuă să crească încît a ajuns să fie numită "blestemul" sec. XXI. Riscul de a face o depresie cel puţin o dată în viaţă este estimat de OMS ca fiind de aproximativ 10-12% pentru femei şi puţin mai mic pentru bărbaţi.

Cu toate că există o mulţime de chestionare şi scări de apreciere a statusului psihic la pacienţii cu suspiciune la depresie (Hamilton-Depression-Scale,HAMD ; Montgomery Asberg Depression Scale — MADRS ; Beck-Depressions-Inventar ; Allgemeine-Depressions-Skala-ADS), acestea sunt uneori insuficiente pentru un diagnostic cert şi tot mai frecvent în occident diagnosticul de depresie este stabilit doar în urma unui examen RMN funcţional.

Actualitatea temei

Depresia este o patologie psihică caracterizată prin tristeţe, anxietate, dezinteresul bolnavului faţă de activităţile sale cotidiene şi senzaţia de oboseală permanentă (OMS). Ea se deosebeşte de tristeţea non-patologică prin severitatea simptomaticii şi durata lungă a stării respective.

După datele OMS doar 30% din bolnavii cu depresie beneficiază de un diagnostic corect şi tratament adecvat, în timp ce 5-10% din bolnavi ar avea nevoie de tratament psihiatric în staţionar sau asistenţă psiho-socială.

Fiind o patologie care vizează mai mult femeile (10-12% din femei riscă să sufere de depresie cel puţin o dată pe parcursul vieţii), depresia şi manifestările ei sunt deseori subapreciate, interpretate drept o « labilitate a minţii feminine » şi atît pacienta cît şi rudele ei neglijează simptomele bolii. La bărbaţi depresia este mai rar întîlnită dar decurge mult mai sever, deaceea ei se adresează mai frecvent la medic, în special atunci cînd depresia se manifestă prin disfuncţii sexuale.

Depresia este incorect diagnosticată şi tratată de medicul de familie cu diverse remedii care chiar dacă în unele cazuri atenuează simptomatica, nu stopează procesele destructive din creier şi boala progresează.

În ceea ce priveşte tratamentul depresiei piaţa farmaceutică propune o gamă largă de remedii care să permită individualizarea tratamentului pentru fiecare bolnav. Problema majoră în momentul de faţă o constituie diagnosticarea depresiei. Ne aflăm în era rezonanţei magnetice, iar fMRI pare să fie cea mai oportună investigaţie capabilă să ofere informaţii despre substratul morfologic şi neurobiologia depresiei.

Scopul acestei lucrări este de a argumenta, în baza analizei publicaţiilor ştiinţifice, că în depresie au loc restructurări morfo-funcţionale ale creierului care pot fi puse în evidenţă prin fMRI.

Obiectivele lucrării

• De a prezenta studiile care demonstrează alterarea la pacienţii cu depresie a unor structuri ale creierului cum sînt talamusul, hipocampul, nucleii bazali, cortexul senso-motor şi cingulat implicate în analiza şi percepţia emoţiilor ;

• De a analiza dacă depresia este cauza sau consecinţa modificărilor în creier ;

• De a observa dinamica acestor modificări sub tratamentul antidepresiv ;

Materiale şi metode

O analiză a literaturii ştiinţifice şi recomandările cele mai recente asupra temei date, găsite prin intermediul programului « HINARI », Scirus şi Google, cu ajutorul cuvintelor cheie ca *fMRI, functional imaging, depression, anxiety, panic attack, emotions, neuroimagistica, limbic system, limbic disturbs, gyrus cingulli, talamus, hipocampus, amigdala.*

Lista de referinţe din fiecare articol a fost studiată în căutarea referinţelor suplimentare.

Rezultate obţinute

Studiile efectuate demonstrează că la pacienţii cu depresii, dereglări bipolare şi anxietate au fost depistate lărgirea ventriculilor laterali, a ventriculului III, micşorarea volumului substanţei cenuşii a hipocampului (cu aproximativ 10%), a girusului cingular, a scoarţei prefrontale, orbito-frontale, temporale şi parietale, a unor nuclei bazali (J. Quiroz, H. Manji, 2002).

Datele PET, SPECT şi fMRI atestă hipoperfuzia sangvină şi diminuarea metabolismului glucozei în aceste structuri la pacienţii cu depresii.

În experienţele pe animalele de laborator a fost demonstrat că în situaţiile de stres dolor, emoţional sau social cronic (precăutate ca model experimental al depresiei) se micşorează volumul hipocampului (cu 10%, la fel ca la pacienţii cu depresii), în cadrul gyrus dentata se micşorează numărul celulelor granulare, iar în ariile CA1 şi CA3 se micşorează dimensiunile corpurilor celulelor piramidale şi se dezvoltă atrofia dendritelor lor apicale (pînă la 50% din lungime) ceea ce duce la dereglarea funcţionării sistemului limbic şi a conexiunilor lui cu alte structuri (W. Taylor et al, 2004).

Localizarea modificărilor morfologice preponderent în sistemul limbic, nucleii bazali şi structurile rostrale poate fi explicată prin prezenţa dereglărilor atît emoţionale, cît şi motorii, cognitive ce apar în complex în cadrul unei depresii (D. Dougherty, S. L. Rauch, 1997).

Investigaţiile fMRI în dinamică (cu controlul conţinutului de H2O) au demonstrat că la 8 din 10 pacienţi cu dereglări bipolare s-a majorat (pînă la 10%) volumul substanţei cenuşii a hipocampului după 1 lună de tratament cu carbonat de litiu (H. Manji şi coaut, 2001).

Evaluarea funcţiei cerebrale în depresie a demonstrat creşterea activităţii părţii ventrale a girusului cingular şi a altor structuri mediale prefrontale în momentul efectuării unei munci intelectuale, ceea ce subînţelege încercarea creierului de a menţine calitatea activităţii prin modificarea numărului structurilor simultan-funcţionale. La unii pacienţi a fost semnalată activarea şi a structurilor prefrontale dorsolaterale, dar care nu corelează cu gravitatea depresiei.

Studierea legăturii între structurile limbice (orbitomediale) şi cele „cognitive" dorsolaterale urmează să explice mecanismul depresiei (Ebmeier K., Rose E., Steele D., 2006).

Studiile prin Stimularea Magnetică Transcranială a cortexului (TMS) au demonstrat disbalanţa dintre scoarţa prefrontală dorsolaterală (DLPFC) dreaptă şi stîngă în depresiile majore (MDD) : hipoactivitatea DLPFC stîngi şi hiperactivitatea DLPFC drepte în cadrul testelor de apreciere emoţională. Hipoactivitatea DLPFC stîngi ţine de reacţiile emoţionale negative şi nu de percepţia emoţională în general sau de modularea atenţiei, şi nu a fost depistată la grupul de control non-depresiv. S-a estimat că hiperactivitatea DLPFC drepte este direct-proporţională cu

severitatea depresiei şi este legată de modelarea atenției (Grimm S., Beck J., Schuepbach D., et al, 2008).

Tratamentul cu antidepresanți indică creşterea activității DLPFC stîngi şi scăderea activității corpus amygdaloideum ca reacție la stimulii spontani în timpul testelor emoționale (Eales C.L., Borch D.M., et al. 2008).

S-a demonstrat că pacienții depresivi şi subiecții sănătoşi posedă sensibilitate diferită față de stimuli afectivi pozitivi şi negativi. Studiile fMRI indică la bolnavii cu MDD activarea unor regiuni subcorticale adiționale, în particular corpus amygdaloideus, talamusul, hipotalamusul şi globus pallidus medial. Scopul acestor recrutări este probabil evaluarea emoțională adecvată. Paternul diferit al activării structurilor vorbeşte despre o depresie bipolară şi are importanță diagnostică şi terapeutică (Malhi G.S., Lagopoulos J., Ward P.B. et al., 2004).

Hipoexcitabilitatea regiunii striatum şi/sau hiperexcitabilitatea regiunilor corticale responsabile de conflicte în cadrul testului „roata norocului" menit să aprecieze activitatea structurilor cerebrale în timpul alegerii remunerării, aşteptării remunerării şi feedback-ul remunerării. În toate trei stări, la pacienții cu depresie se înregistrează hiporesponsivitatea striatum-ului. Nu a fost semnalată hiperresponsivitatea ariilor cognitive ale cortexului în momentul alegerii remunerării sau aşteptării ei. La etapa I a testului (alegerea remunerării), pacienții cu MDD au demonstrat o hiperresponsivitate a scoarței orbito-frontale, responsabilă de aprecierea riscurilor. De asemenea a scăzut activitatea gyrus-ului frontal medial (aria somestezică suplimentară) în timpul alegerii remunerării şi aşteptării acesteia. Gravitatea depresiei corelează cu activarea bilaterală a gyrus-ului frontal medial în timpul alegerii remunerării (M.J. Smoski, J. Felder et al, 2009).

Pînă în ultimul timp se considera că la adolescenții cu depresie are loc inhibiția corpus amygdaloideus. Studiile fMRI indică activarea bilaterală a acestora atît la adolescenții cu depresie netratată, cît şi la adolescenții sănătoşi, doar că la cei cu depresie este activ semnificativ corpus amygdaloideus stîng, comparativ cu grupul de control (T.T. Yang, A.N. Simmons et al, 2010).

Investigațiile neuroimagistice indică că disbalanța în activitatea şi conexiunea cortico-limbică poate sta la baza fiziopatologiei MDD. Majorarea activității sistemului limbic şi diminuarea corelației între cortexul cingular anterior şi structurile limbice denotă scăderea reglării corticale a sistemului limbic ca răspuns la stimulii negativi (Anand A., Li Y., Wang Y. Et al, 2005).

În cadrul stresului psihosocial se inactivează structurile limbice, inclusiv hipocampul, hipotalamusul, cortexul frontoorbital medial şi scoarța cingulară anterioară. Gradul inactivării hipocampului corelează cu concentrația cortizolului endocrin – marker al stresului (J.C. Pruessner, K.Dedovia et al, 2008).

Studiile fMRI cu verificarea activității cerebrale la pacienții cu atacuri de panică (PD) folosind testul paradigmelor conflictului emoțional bazat pe compatibilitatea şi incompatibilitatea perechilor face/word denotă: la persoanele bolnave se activează cortexul cingular anterior în cazul compatibilității; în cazul incompatibilității are loc hiporeactivitatea cortexului cingular anterior şi a scoarței prefrontale dorso-mediale (dmPFC). Bolnavii au demonstrat activarea structurilor limbice inferioare (inclusiv corpus amygdaloideus drept) şi a trunchiului cerebral (Chechko N., Wehrleet R. et al, 2009).

S-a demonstrat că activarea unor arii prefrontale inhibă activitatea corpus amygdaloideus. De aici rezultă existența a două tipuri de dereglări anxioase: a) dereglări ce presupun senzații de frică şi panică şi se caracterizează prin hipoactivitatea ariilor corticale prefrontale (ceea ce duce la activarea corpus amygdaloideus); b) dereglări ce presupun îngrijorarea exagerată, ca de exemplu anxietatea generalizată, care presupun hiperactivitatea scoarței prefrontale şi respectiv inactivarea corpus amygdaloideus (Engel K., Bandelow W. et al, 2009).

Structurile responsabile de senzațiile de anxietate la adulții sănătoşi, îngrijorați sînt: corpii amigdaloidieni, girus-urile hipocampale, aria Brodman 9 (BA9) – cortexul prefrontal dorso-

lateral, şi BA45 (cortexul prefrontal ventro-medial), implicate în modelarea răspunsului emoțional (Olejarczyk E., 2007).

Adulții sănătoşi care au fost supuşi unui test emoțional cu vizionarea unor imagini care exprimă frica, fericirea şi neutre, au manifestat activarea BA45 la vizualizarea imaginilor ce întruchipau fericirea şi frica şi scăderea activității acestei arii cu activarea prolongată a amigdaloidului stîng ca răspuns la imaginile neutre. La trecerea de la o emoție la alta, variabilitatea ritmului cardiac este mică la persoanele anxioase (Mujica-Parodi L.R., Korgaonkar M. et al, 2009).

În sindromul de anxietate generalizată este dereglat mecanismul de reglare a activității sistemului limbic de către scoarța prefrontală medială (Etkin A., Keller K.E., 2009). Există o legătură inversă între activarea cortexului prefrontal ventrolateral şi a amigdaloidului versus cortexul prefrontal ventromedial. La subiecții anxioşi şi cei depresivi nu există această interacțiune, ci este o asociere pozitivă între activitatea cortexului prefrontal ventro-medial şi corpul amigdaloidian. La pacienții depresivi se activează amigdaloidul, insula, talamusul în procesul de evaluare a stimulilor negativi, iar la cei non-depresivi are loc un patern opus. Cheia fiziopatologiei depresiei este angajarea contraproductivă a scoarței prefrontale drepte şi activitatea insuficientă a circuitului cortexului prefrontal lateral-ventromedial esențial în down-regulation răspunsului amigdaloidului la stimulii negativi (Johnstone T., van Reekum C.M. et al, 2007).

Concluzii

Din studiile efectuate pînă acum se poate concluziona că depresia este o afecțiune psihică care corelează cu remanierea morfo-funcțională a unor structuri cerebrale. Remodelarea cerebrală constituie un fenomen complex ce vizează cel mai frecvent hipocampul, girusul cingular, insula, corpul amigdaloidian, scoarța prefrontală, orbito-frontală, temporală şi parietală. Au loc atît pierderi de substanță cenuşie, cît şi activarea paradoxală a unor structuri adiționale, ceea ce presupune existența unor mecanisme de compensare care țin să păstreze activitatea cerebrală la un nivel acceptabil. E cert faptul că la etapa actuală examenul fMRI este investigația de elecție în diagnosticul depresiei, care permite studierea complexă a fenomenului de plasticitate centrală.

Nu se poate spune cu exactitate dacă depresia este cauza sau consecința remodelării cerebrale, dar e constant că aceste remodelări sunt secundare depresiei. Sub tratamentul antidepresiv s-a observat o involuție a modificărilor morfo-funcționale la pacienții examinați ceea ce încă o dată confirmă că aceste remanieri sunt nemijlocit legate de progresarea depresiei.

Bibliografie

1. Strakowski SM; Delello MP; Adler CM; The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings; Molecular Psychiatry (2005)10,105-116;

2. Tien RD; Felsberg GJ; Krishnan R; Heinz ER; MR Imaging of diseases of the limbic system; AJR 1994; 163:637-665;

3. Friedman JNW; Hurley RA; Taber KH; Bipolar disorder: Imaging state versus trait; J Neuropsychiatry Clin Neurosci 18:3, Summer 2006;

4. Malhi GS; Lagopoulos J et al; Cognitive generation of affect in bipolar depression: an fMRI study; Eur J. Neurosci 2004, Feb:19(3)741-54;

5. Damsa C; Kosel M; Moussally J; Current status of brain imaging in anxiety disorders; Current Opinion in Psychiatry, January 2009,Vol.22,Issue 1,p.96-110;

6. Anaud A; Li Y et al; Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a fMRI study; Biol Psychiatry,2005 May 15;57(10):1079-88;

7. Gross-Isseroff R et al; Alteration learning in social anxiety disorder: an fMRI study; World Journal of Biological Psychiatry,March 2010,Vol.11,No.2_2,p352-356;

8. Vanderhasselt M-A et al; A single session of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex influences attentional control in depressed patients; World Journal of Biological Psychiatry,Jan 2009,Vol.10,No.1,p.34-42;
9. Vaishnavi S; Taylor WD; Neuroimaging in late-life depression; International Review of Psychiatry,Jan 2006,Vol.18,No.5,p.443-451;
10. Dougherty D; Rauch SL; Neuroimaging and neurobiological models of depression; Harward Review of Psychiatry,Jan 1997,Vol.5,No.3,p.138-159;
11. Leppanen JM; Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings; Current Opinion in Psychiatry, Jan 2006,Vol.19,Issue 1,p.34-39;
12. Lewis R; Baxter J; Back to Psychopharmacology—The Fourth Generation of Progress: Neuroimaging Studies of Human Anxiety Disorders; New York: Raven Press, Ltd; 1995;
13. Johnstone T et al; Failure to regulate: Counterproductive recruitment of Top-Down Prefrontal-Subcortical Circuitary in major depression; The Journal of Neuroscience, Aug 15, 2007,27(33):8877-8884;
14. Engel K et al; Neuroimaging in anxiety disorders; J Neural Transm,2009 June;116(6):703-716;
15. Jeffrey S; MRI shows relationship between depression and pain processing; Arch Gen Psychiatry, 2008;65:1275-1284;
16. Baumann B et al; Reduced volume of limbic system—affiliated basal ganglia in mood disorders: Preliminary data from a postmortem study; J Neuropsychiatry Clin Neurosci 11:1, Winter 1999;
17. Sapolsky RM; Stress and Plasticity in the Limbic System; Neurochemical Research, Vol.28, No.11, November 2003,p.1735-1742;

FACTORII ETIOLOGICI POSIBILI AI POLINEUROPATIILOR AXONALE CRONICE IDIOPATICE

Octavian Misic
Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie

Summary

Axonal polyneuropathies or axonopathies can be caused by different etiological factors, but in almost 50-60% of cases the etiological factor is not established correctly and patients with peripheral polyneuropathies are referred to specialized centers without etiological diagnosis. This study was based on the evaluation of scientific literature on this topic published in the last years underlying the possible etilogical factors that can cause axonal polyneuropathies.

Rezumat

Polineuropatiile axonale sau axonopatiile pot fi cauzate de multi factori etiologici, însă frecvent în circa 50-60 % cazuri factorul etiologic al axonopatiilor este stabilit incorect şi pacienţii cu neuropatie periferica îndreptaţi la centrele specializate nu au un diagnostic etiologic. Studiul a fost bazat pe analiza literaturii cu evidenţierea factorilor etiologici posibili care provoacă apariţia polineuropatiilor axonale.

Cuvinte cheie: polineuropatie axonală cronică idiopatică, diabet zaharat, hipertrigliceridemie, toxină.

Abrevieri: IMC – indicile de masă corporală, PACI – polineuropatie axonală cronică idiopatică, AMH –aprecierea modelului de homeostază, DGJ –dereglarea glicemiei a jeun, Ig-imunoglobuline, DTG –dereglarea toleranţei la glucoză, SF-36- formularul scurt 36.