

Badania metabolizmu i przepływu mózgowego krwi w depresji za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej (PET)

Studies of cerebral blood flow and metabolism in depression using positron emission tomography (PET)

Jan J a r a c z, Janusz Rybakowski

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Summary: Investigations of cerebral blood flow and metabolism provide interesting data concerning specific brain regions involved in depression. The objective of this paper is to present to Polish readers results of studies using PET in patients with depression. Provocation of transient sadness in healthy subjects during clinical experiments was associated with increase of metabolism in limbic and paralimbic regions and decreased metabolism in dorsolateral prefrontal cortex. During depression metabolism of dorsolateral prefrontal cortex (DLPF) was decreased but metabolism of subgenual cingulate was increased. After recovery, normalisation of metabolism, that is increase in DLPF was observed in patients treated with antidepressive drugs as well as psychotherapy. These data point to the role of frontal-thalamic-limbic circuits in regulation of emotions and pathogenesis of depression.

Słowa klucze: depresja, pozytronowa tomografia emisyjna

Key words: depression, positron emission tomography

Wstęp

Pozytronowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography – PET) polega na podawaniu osobie badanej izotopów emitujących pozytrony. Najczęściej stosowane są izotopy tlenu [¹⁵O], azotu [¹³N], węgla [¹¹C] oraz fluoru [¹⁸F]. Z uwagi na ich krótki okres półtrwania, do ich wytwarzania używa się cyklotronu, który stanowi integralną część wyposażenia centrum badawczego. Wymienione izotopy, po połączeniu z innymi cząsteczkami, podawane są dożylnie badanej osobie. Do najczęściej stosowanych połączeń należą [¹⁵O]-woda, za pomocą której ocenia się miejscowy przepływ mózgowy krwi (mpm), oraz [¹⁸F] fluorodeoksyglukoza (FDG), która pozwala na ocenę metabolizmu. W mózgu izotopy ulegają rozpadowi, w wyniku

czego dochodzi do emisji pozytronu. Pozytron, po zetknięciu się z elektronem, ulega anihilacji, czemu towarzyszy emisja dwóch fotonów, które rozchodzą się w przeciwnych kierunkach z prędkością światła, a następnie rejestrowane są przez detektory znajdujące się wokół głowy badanej osoby. FDG wychwytywana jest przez neurony za pomocą takich samych mechanizmów jak glukoza, a następnie podlega procesowi fosforylacji. W ten sposób dostaje się do „pułapki” metabolicznej, ponieważ nie podlega procesowi glikolizy. Poza oceną przepływu mózgowego oraz metabolizmu glukozy, pozytronowa tomografia emisyjna pozwala na obrazowanie lokalizacji receptorów. Jest to możliwe poprzez łączenie wymienionych izotopów z substancjami, które wykazują powinowactwo do określonych receptorów.

Koszt zakupu wszystkich urządzeń do wykonywania PET ocenia się na 2,5 mln dolarów amerykańskich, natomiast koszt wykonania pojedynczego badania wynosi ok. 1500–2000 USD. Wysoka cena badania oraz fakt, że dotychczas nie ustalono przydatności diagnostycznej PET w psychiatrii, powoduje, że wykonuje się je tylko w nielicznych ośrodkach. W Polsce ta metoda badania funkcji mózgu jest niedostępna, dlatego chcemy przybliżyć polskiemu czytelnikowi wyniki badań ośrodków zagranicznych dotyczących metabolizmu mózgowego u chorych na depresję.

Badania metabolizmu i mózgowego przepływu krwi u osób zdrowych podczas wywoływania u nich określonych stanów emocjonalnych

Badania czynnościowe mózgu za pomocą PET pozwalają na śledzenie zmian nasilenia przepływu mózgowego oraz metabolizmu określonych struktur mózgowych w czasie wykonywania prostych czynności oraz testów neuropsychologicznych. Umożliwiają one także ocenę zależności między niektórymi stanami emocjonalnymi a czynnością mózgu. Ten nurt badawczy wydaje się szczególnie interesujący w odniesieniu do badań nad patogenezą depresji. Badania przeprowadzone u zdrowych osób, u których wywoływano w trakcie eksperymentu klinicznego stan smutku, pozwalają na próbę wyodrębnienia tych okolic mózgu, które mogą być odpowiedzialne za regulację emocji.

W badaniu Pardo i wsp. [1] w grupie zdrowych osób wykonywano PET dwukrotnie – po raz pierwszy w spoczynku oraz po raz drugi w czasie wyobrażania lub odtwarzania sytuacji, które mogłyby wywołać smutek. Wzbudzenie uczucia smutku wiązało się ze wzrostem przepływu mózgowego w okolicy oczodołowej kory czołowej, przy czym u kobiet aktywacja tych okolic obejmowała obie półkule mózgu, natomiast u mężczyzn tylko półkulę lewą. W innym badaniu – stosując $H_2^{15}O$ – za pomocą PET oceniano wpływ wzbudzonego w trakcie eksperymentu uczucia smutku oraz radości na miejscowy przepływ mózgowy (mpm) u zdrowych kobiet. Badanie wykonywano wielokrotnie: (1) w spoczynku, (2) podczas przypominania obojętnych zdarzeń życiowych, (3) podczas odtwarzania wydarzeń wywołujących smutek oraz (4) podczas odtwarzania wydarzeń wywołujących radość. W fazie 2–4 badanym przedstawiano adekwatne do stanu emocjonalnego zdjęcia twarzy. Wywołanie smutku wiązało się z obustronną aktywacją struktur limbicznych, takich jak zakręt obręczy i przyśrodkowa część kory przedczołowej oraz kory skroniowej. W czasie przeżywania przejściowego

uczucia radości nie obserwowano specyficznych zmian mpm, stwierdzono natomiast uogólnione zmniejszenie się metabolizmu, szczególnie w korze przedczołowej oraz okolicach ciemieniowo-skroniowych [2].

W badaniu Lane i wsp. [3] u ochotników wywoływano uczucie smutku, radości oraz obrzydzenia. Wszystkie wymienione stany emocjonalne związane były ze zwiększeniem się aktywności wzgórza oraz przyśrodkowej kory przedczołowej, a także kory skroniowej.

Paradiso i wsp. [4] w ramach eksperymentu pokazywali badanym osobom w starszym wieku sceny ze znanych filmów, w celu wywołania uczucia smutku, strachu lub obrzydzenia. Przeżywane w trakcie oglądania filmów emocje powodowały aktywację metabolizmu w układzie limbicznym. Uczuciu radości towarzyszyła aktywacja kory węchowej, uczuciu obrzydzenia – większy metabolizm w przyśrodkowej części wzgórza, a sytuacja wywołująca lęk lub/i obrzydzenie powodowała wzrost metabolizmu w części oczodołowej kory przedczołowej.

Podsumowując powyższe wyniki można stwierdzić, że negatywne stany emocjonalne o charakterze przejściowym, na przykład uczucie smutku, wiążą się z większym metabolizmem w układzie limbicznym, głównie w przedniej części zakrętu obręczy, przyśrodkowej części kory oczodołowej oraz ciałach migdałowych.

Badania metabolizmu mózgowego i mpm w depresji

Pod koniec lat 80. opublikowano wyniki pierwszych badań nad metabolizmem mózgowym oraz mpm, wykonywanych za pomocą PET u chorych na depresję. Wykazano wtedy, że metabolizm glukozy w przednio-bocznej części kory przedczołowej u chorych w okresie epizodu depresyjnego, w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, jest osłabiony [5].

Badania przeprowadzone w następnych latach potwierdziły, że w okresie depresji dochodzi do zmniejszenia się metabolizmu w korze przedczołowej [6, 7, 8]. Z tego powodu w literaturze coraz częściej zaczęto posługiwać się angielskim terminem „hypofrontality”, który odnosił się do obniżenia się czynności kory przedczołowej. Jak się później okazało, osłabienie metabolizmu w płatach czołowych nie jest specyficzne dla depresji i obserwowane jest także w innych chorobach psychicznych, między innymi w schizofrenii.

W późniejszych badaniach uwaga badaczy skoncentrowała się na przedniej oraz brzusznej części zakrętu obręczy, która stanowi korową strukturę układu limbicznego. Zaobserwowano, że w okresie depresji zarówno mpm jak i metabolizm glukozy w tej części mózgu były obniżone [9]. U chorych, u których choroba afektywna występowała rodzinnie, w badaniu MRI, za pomocą morfometrycznej oceny, stwierdzono zmniejszenie się objętości tych części kory zakrętu obręczy [10, 11]. Korekcja danych, w której uwzględniono zmniejszenie się objętości tej części istoty szarej, wskazała, że właściwy metabolizm jest w niej zwiększony. Zwiększenie się metabolizmu u chorych na depresję wykazano także w innych częściach kory przedczołowej: tylnej części oczodołowej, korze brzuszno-bocznej i przedniej części wyspy [12, 13, 14].

Badania Mayberg i wsp. [15] stanowią próbę powiązania danych na temat proce-

sów mózgowych odpowiedzialnych za fizjologiczne zmiany nastroju oraz depresję. Pierwszy z przeprowadzonych eksperymentów polegał na ocenie zmian metabolizmu mózgowego u zdrowych ochotników pod wpływem przeżywania uczucia smutku wywołanego przykrymi wspomnieniami. W ramach drugiego eksperymentu porównano mpm u chorych w okresie depresji oraz po uzyskaniu odpowiedzi terapeutycznej (50% redukcja nasilenia objawów w skali HAMD) w trakcie leczenia fluoksetyną. Badanie wykonane po wywołaniu uczucia smutku wykazało zwiększenie się metabolizmu glukozy w brzusznych obszarach układu limbicznego (przednia część zakrętu obręczy) oraz brzusznej, pośrodkowej i tylnej części wyspy, w porównaniu ze stanem neutralnym. Jednocześnie mpm uległ zmniejszeniu w grzbietowej części kory przedczołowej półkuli prawej, dolnej części kory ciemieniowej i grzbietowej przedniej oraz tylnej części kory obręczy. W okresie remisji, w porównaniu z badaniem wykonanym w czasie epizodu depresyjnego, nastąpiło zwiększenie się metabolizmu w grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej półkuli prawej, dolnej części kory ciemieniowej grzbietowej, przedniej części obręczy oraz jego jednoczesne zmniejszenie się w brzusznych częściach układu limbicznego (brzuszna część zakrętu obręczy i pośrodkowej oraz tylnej części wyspy). Jak można zauważyć, kierunek zmian metabolizmu mózgowego w trakcie wykonywania obu eksperymentów jest przeciwny.

U chorych w okresie epizodu depresyjnego dochodzi także do zaburzeń metabolizmu mózgowego w strukturach podkorowych. Zaobserwowano wzrost metabolizmu glukozy w ciałach migdałowatych w grupie nie leczonych chorych na depresję [16] oraz u chorych z depresją występującą rodzinnie [14]. W porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, metabolizm ciał migdałowatych u chorych na depresję był zwiększony o 6–8%. Wzrost metabolizmu w ciałach migdałowatych wydaje się specyficzny dla zaburzeń nastroju, ponieważ zjawiska tego nie stwierdzono w innych chorobach psychicznych, takich jak schizofrenia, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne czy zaburzenia lękowe. Stosowanie, w ramach eksperymentu klinicznego, u osób, u których uzyskano stan remisji, diety pozbawionej prekursora serotoniny – tryptofanu powoduje u części badanych nawrót objawów depresji. Metabolizm w ciałach migdałowatych w grupie chorych, u których wystąpił nawrót objawów, był większy w porównaniu z metabolizmem u osób, u których utrzymywała się remisja [17].

Stwierdzono także większą aktywację układu limbicznego, w tym ciał migdałowatych, w trakcie przechodzenia do fazy snu REM u osób chorych na depresję, w porównaniu z osobami zdrowymi [18]. Opublikowano także doniesienia opisujące zmniejszenie się metabolizmu w okresie depresji w jądrze ogoniastym [5, 14] oraz jego zwiększenie się w niektórych jądrach wzgórza [14, 19].

Badania za pomocą PET, przeprowadzone u chorych, u których depresja wystąpiła w przebiegu schorzeń neurologicznych, wykazały, że obniżenie się metabolizmu glukozy w okresie depresji dotyczy tych samych okolic mózgu, niezależnie od tego, czy depresja ma charakter pierwotny (endogeny), czy wtórny (objawowy). U chorych z rozpoznaniem depresji w przebiegu choroby Parkinsona metabolizm był niższy w przyśrodkowej części kory przedczołowej oraz zakręcie obręczy, w porównaniu z osobami, u których w przebiegu tego schorzenia depresja nie wystąpiła [20, 21]. U osób z chorobą Huntingtona oraz towarzyszącą depresją metabolizm glukozy obniżył

się w części oczodołowej kory przedczołowej [22]. Zatem niezależnie od tego, czy depresja ma charakter pierwotny (endogeny), czy wtórny (organiczny) dochodzi do zmian metabolizmu w określonych obszarach kory przedczołowej. Badania za pomocą PET wskazują więc, że w okresie epizodu depresyjnego dochodzi do zmniejszenia się aktywności kory przedczołowej oraz zwiększenia się metabolizmu w układzie limbicznym, głównie w brzusznej części zakrętu obręczy, zakrętach oczodołowych oraz ciałach migdałowych.

Badania za pomocą PET podczas wykonywania testów neuropsychologicznych

Badania za pomocą PET przeprowadzane w trakcie wykonywania testów neuropsychologicznych mają na celu porównanie aktywacji struktur mózgu związanych z określonym zadaniem u chorych oraz u osób zdrowych, udowodniono bowiem, że w czasie depresji niektóre zadania chorzy wykonują gorzej niż w okresie remisji i gorzej niż osoby zdrowe.

Podczas wykonywania zadania nazywanego „Tower of London task” badany porządkuje zestaw obręczy tak, aby dokonując jak najmniejszej liczby operacji uzyskać określony wzorzec. W grupie kontrolnej osób zdrowych wykonywanie tego testu wiązało się z aktywacją kory czołowej, przedniej części zakrętu obręczy, prążkowiec, wzgórze oraz mózdzku. U chorych na depresję model aktywacji podczas wykonywania zadania był podobny, nie stwierdzono jednak u nich takiego zwiększenia metabolizmu w przedniej części zakrętu obręczy oraz prążkowiec, jak u osób zdrowych [23].

Wykonywanie testu fluencji słownej przez zdrowe osoby w stanie obniżonego nastroju powoduje mniejszy wzrost metabolizmu w korze przedczołowej po stronie lewej oraz zakręcie obręczy i wzgórze w porównaniu z jego wzrostem w trakcie wykonywania przez nie tego testu w stanie wyrównanego nastroju [24].

George i wsp. [25] oceniali metabolizm mózgu w trakcie wykonywania testu Stroopa w grupie osób zdrowych i chorych na depresję. U osób zdrowych wykonywanie zadania powodowało aktywację zakrętu obręczy w lewej półkuli, natomiast u chorych stwierdzono niewielki wzrost aktywności w zakręcie obręczy po stronie prawej oraz znaczne zwiększenie się metabolizmu lewej grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej.

Badania te potwierdzają, że model aktywacji mózgu u osób w stanie obniżonego nastroju jest inny niż model aktywacji w stanie eutymii oraz u osób zdrowych, co pozwala lepiej poznać przyczynę zaburzeń funkcji poznawczych u chorych w czasie epizodu depresji.

Wpływ leczenia na metabolizm mózgu u chorych na depresję

Wiele uwagi poświęcono zagadnieniu możliwej odwracalności zmian metabolizmu mózgowego, obserwowanych w depresji, pod wpływem leczenia lekami przeciwdepresyjnymi oraz w okresie remisji objawów. Wykazano na przykład, że zmniejszenie nasilenia depresji u chorych leczonych paroksetyną wiązało się z obniżeniem metabolizmu w brzuszno-bocznej oraz oczodołowej części kory przedczołowej. Zmian takich nie

stwierdzono w grupie badanych, u których nie nastąpiła poprawa stanu psychicznego. Niższy metabolizm w brzusznej, przedniej części zakrętu obręczy przed rozpoczęciem leczenia był czynnikiem predykcynym lepszej odpowiedzi terapeutycznej [26].

W grupie chorych starszych zmniejszeniu się nasilenia depresji w wyniku zastosowania deprywacji snu, a następnie podania paroksetyny, towarzyszyło obniżenie się metabolizmu w przedniej części zakrętu obręczy [3]. Podwyższony metabolizm przedniej części zakrętu obręczy przed rozpoczęciem leczenia jest według niektórych autorów czynnikiem predykcynym dobrej odpowiedzi terapeutycznej na leczenie farmakologiczne. W grupie chorych, u których nie uzyskano znaczącej poprawy stanu psychicznego, metabolizm tej części kory był obniżony [26].

Oceniano także metabolizm glukozy przed rozpoczęciem leczenia fluoksetyną, po 1 tygodniu oraz po 6 tygodniach terapii. Poprawa kliniczna obserwowana w 6 tygodniu leczenia wiązała się z obniżeniem metabolizmu w brzusznej części zakrętu obręczy, hipokampie, wyspie oraz w gałce bladej oraz zwiększeniem się metabolizmu w korze przedczołowej, ciemieniowej, oraz przedniej i tylnej części zakrętu obręczy. Zmiany metabolizmu obserwowane w pierwszym tygodniu były podobne w grupie chorych, u których później nastąpiła poprawa, oraz w grupie bez poprawy w 6 tygodniu leczenia [27].

Inne badania nie potwierdziły jednak powyższych obserwacji. Brody i wsp. [28] – stosując FDG – na podstawie PET stwierdzili, że u chorych w okresie epizodu depresji następuje zwiększenie się metabolizmu glukozy w grzbietowo-bocznych częściach kory czołowej, w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. W wyniku leczenia nastąpiło natomiast zmniejszenie się metabolizmu w korze przedczołowej obu półkul. Ten sam zespół badaczy poddał analizie związek między zmianami nasilenia lęku i somatyzacji, zahamowania psychoruchowego, zaburzeń procesów poznawczych oraz zaburzeń snu, napięcia psychicznego i uczucia zmęczenia, ocenianych według skali depresji Hamiltona (HAM-D), a zmianami metabolizmu glukozy w trakcie leczenia [29]. Zmniejszeniu się nasilenia lęku, zahamowania, napięcia i zmęczenia towarzyszyło zmniejszenie się metabolizmu w brzusznych częściach płatów czołowych. Zmniejszenie się metabolizmu w brzuszno-bocznej części kory przedczołowej oraz brzusznej części zakrętu obręczy wiązało się z mniejszym nasileniem lęku i napięcia. Zmniejszenie się metabolizmu części oczodołowej kory przedczołowej korelowało ze zmniejszeniem się nasilenia uczucia napięcia. Poprawa w zakresie zahamowania powodowała zwiększenie się metabolizmu w grzbietowej części zakrętu obręczy. Wzrost metabolizmu w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej powiązany był ze zmniejszeniem się nasilenia lęku oraz ustąpieniem poczucia winy, a także myśli samobójczych. Badanie to wskazuje, że zróżnicowane nasilenie poszczególnych objawów depresji powodować może istotne różnice metabolizmu w strukturach mózgowia.

Dodanie do leku przeciwdepresyjnego wysokich dawek lewotyroksyny (średnia dawka dobową 333,3µg), u chorych z lekooporną postacią epizodu depresyjnego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej spowodowało istotną poprawę nastroju. Badania FDG-PET, wykonane przed leczeniem oraz po 7 tygodniach terapii, wykazały, że nastąpił wzrost metabolizmu glukozy w lewym środkowym zakręcie płata czołowego oraz zmniejszenie się metabolizmu w hipokampie. Zmniejszenie

aktywności metabolicznej hipokampa powiązane było ze spadkiem metabolizmu w całym układzie limbicznym [30].

Niedawno opublikowane wyniki badań za pomocą PET, z użyciem FDG, wykazały, że zastosowanie u chorych na depresję paroksetyny lub terapii interpersonalnej powoduje w przypadku obu metod terapeutycznych podobne zmiany metabolizmu mózgowego towarzyszące poprawie stanu psychicznego [31]. Polegają one na zmniejszeniu się metabolizmu glukozy w płatach czołowych oraz lewym zakręcie obręczy, a także jego zwiększeniu się w lewym płacie skroniowym.

Podsumowując, stwierdzić można, że zmniejszenie się nasilenia objawów depresji w wyniku leczenia wiąże się z osłabieniem metabolizmu struktur układu limbicznego oraz jego zwiększeniem w korze przedczołowej. Zmiany nasilenia poszczególnych objawów depresji wiązać się mogą ze zmianami metabolizmu w zakresie różnych struktur mózgu. Poprawa stanu psychicznego, niezależnie od tego, czy została uzyskana dzięki leczeniu farmakologicznemu, czy zastosowaniu psychoterapii, wiąże się z podobnym wpływem na metabolizm mózgu.

Znaczenie wyników badań metabolizmu mózgowego za pomocą PET dla rozumienia neuroanatomicznych aspektów patogenezy depresji

Badania za pomocą PET pozwoliły na identyfikację struktur mózgu związanych z fizjologicznymi wahaniami nastroju. Ujemne stany emocjonalne wiążą się z aktywacją korowych i podkorowych struktur układu limbicznego (przyśrodkowo-oczodołowej części kory przedczołowej, brzusznej części zakrętu obręczy, ciała migdałowatego, przyśrodkowej kory skroniowej) oraz zmniejszeniem się metabolizmu w grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej [1, 15, 19].

W czasie depresji dochodzi do obniżenia się metabolizmu w przedniej, grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej [5, 7, 8, 15], przedniej części zakrętu obręczy [9, 10]. Obserwowano także zwiększenie się metabolizmu w brzusznej części zakrętu obręczy (subgenual cingulate), w grupie chorych, u których depresja występowała rodzinnie [10], oraz brzuszno-bocznej części kory przedczołowej [12, 13, 14]. Skłania to do stwierdzenia, że w czasie depresji w grzbietowych strukturach mózgu (grzbietowo-boczna kora przedczołowa) metabolizm jest zmniejszony, natomiast w strukturach brzusznych (brzuszno-boczna kora przedczołowa, brzuszna część zakrętu obręczy) ulega on zwiększeniu. Zwiększony metabolizm w przednio-bocznej części zakrętu obręczy w okresie depresji stanowi zdaniem niektórych autorów czynnik predykcyjny odpowiedzi terapeutycznej [26].

Przeprowadzone badania potwierdziły także, że u osób z depresją organizacja struktur mózgu podczas wykonywania niektórych zadań jest inna niż u osób zdrowych, co może tłumaczyć stwierdzane często zaburzenia funkcji poznawczych w trakcie epizodu depresji. Ustąpienie depresji wiąże się z istotnymi zmianami funkcji mózgu, wyrażającymi się wzrostem metabolizmu w grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej [5, 8, 15, 29] oraz jego zmniejszeniem się w brzuszno-bocznej oraz oczodołowej części kory przedczołowej [27]. Interesujący jest fakt, że leczenie farmakologiczne oraz psychoterapia mają podobny wpływ na zmiany czynności mózgu [15, 31]. Oka-

zało się także, że w grupie chorych na depresję, u których uzyskano poprawę dzięki efektowi placebo, zmiany metabolizmu glukozy były podobne jak w grupie chorych leczonych fluoksetyną [32]. Według Mayberg i wsp. [15] mechanizm działania terapii poznawczej wiązałby się z korygującym działaniem kory przedczołowej na struktury układu limbicznego (oddziaływanie „góra – dół”), natomiast leczenie farmakologiczne, poprzez wpływ na przekazywanie serotoniny, w neuronach wywodzących się z jądra szwu, i/lub noradrenergiczne, pochodzące z jądra miejsca sinawego, powoduje, poprzez projekcje neuronalne do kory przedczołowej, normalizację jej funkcji (oddziaływanie „dół – góra”).

Grzbietowo-boczna kora przedczołowa, kora oczodołowa oraz przednia część zakrętu obręczy wraz ze strukturami podkorowymi tworzą obwody neuronalne odpowiedzialne za wiele ważnych aspektów zachowania człowieka. Grzbietowo-boczna część kory przedczołowej (ang. dorsolateral prefrontal cortex – DLPC) połączona jest z grzbietowo-boczną częścią jądra ogoniastego, skąd sygnały przesyłane są do gałki bladej, dalej do wzgórza, które wysyła neurony z powrotem do DLPC. Neurony wywodzące się z przedniej części zakrętu obręczy (PZO) tworzą projekcje do jądra półleżącego, dalej do gałki bladej, wzgórza, skąd tworzą projekcje zwrotne. Wymienione obwody neuronalne przez wzgórze i podwzgórze połączone są z hipokampem [33]. Na znaczenie wymienionych struktur w patogenezie depresji wskazuje między innymi to, że naczyniopochodne lub spowodowane guzem uszkodzenie DLPC wiąże się z ryzykiem wystąpienia depresji. Także w przebiegu chorób, w których dochodzi do zmian zwyrodnieniowych prądkowia, (choroba Huntingtona, choroba Parkinsona), depresja jest częstym schorzeniem towarzyszącym.

Badania za pomocą PET dostarczyły ważnych informacji na temat neuroanatomii depresji oraz dynamiki zmian funkcji mózgu w trakcie leczenia przeciwdepresyjnego. Potwierdzają one, że prawidłowe emocje są pochodną funkcji kory przedczołowej, struktur układu limbicznego oraz niektórych jąder podkorowych, a depresja jest wyrazem zaburzenia ich funkcji. Podkreślić jednak należy, że wbrew wcześniejszym oczekiwaniom czynnościowe badania neuroobrazowe nie znalazły jak dotąd zastosowania w praktyce klinicznej. Jedną z przyczyn tego stanu rzeczy jest fakt, że wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie potwierdziły specyficznego wzorca zmian metabolizmu mózgowego dla poszczególnych chorób czy zespołów zaburzeń psychicznych. Istotne jest także to, że nie u wszystkich chorych na depresję stwierdzono różnice mpm w porównaniu z osobami zdrowymi.

Badania z zastosowaniem metod obrazowania mózgu w chorobach psychicznych spotykają się, i słusznie, z zarzutami dotyczącymi częstej nadinterpretacji ich wyników. Wiedza na temat funkcjonowania mózgu, mimo niewątpliwego postępu, pozostaje niepełna, a metodyka badań często niedoskonała. Możliwość obserwowania kolorowych obrazów mózgu jest zajęciem fascynującym, ale z drugiej strony pojawia się pytanie, czy dane, wielokrotnie przetwarzane na różnych etapach opracowywania wyników, z ostateczną analizą statystyczną włącznie, nie deformują badanej rzeczywistości.

Te i inne wątpliwości w sposób niezwykle przenikliwy odzwierciedla tytuł oraz treść artykułu redakcyjnego opublikowanego przez Nemeroffa, Klista i Bernsa w *American Journal of Psychiatry* (1999) pt. *Functional brain imaging: Twenty-first century phre-*

Les études du métabolisme et de la circulation cérébrale du sang à l'aide du PET(positron emission tomography)

Résumé

Les recherches profitant de la technique PET concernant les patients dépressifs nous apportent des données très intéressantes sur les changements des fonctions cérébrales au cours de la dépression. Ce travail vise à présenter au lecteur polonais les résultats des études du métabolisme et de la circulation cérébrale du sang dans la dépression. La provocation du sentiment de la tristesse chez les personnes saines au cours d'une expérience clinique entraîne l'augmentation du métabolisme dans le système limbique et son abaissement dans le cortex préfrontal. Au cours de la dépression on constate le plus souvent l'abaissement du métabolisme dans la région dorso-latérale du cortex préfrontal et son augmentation dans la région paralymbique. La rémission de la dépression au cours de la thérapie se lie avec la normalisation du métabolisme de la cervelle qui consiste à l'augmentation du métabolisme du cortex préfrontal et l'abaissement du métabolisme dans la région paralymbique. Ces changements ne dépendent ni de la psychothérapie ni de la pharmacothérapie. Ces données montrent le rôle joué par le cortex préfrontal, le système thalamique et limbique dans la régulation de l'humeur et dans la pathogénèse de la dépression.

Piśmiennictwo

1. Pardo JV, Pardo PJ, Raichle ME. *Neural correlates of self-induced dysphoria*. Am. J. Psychiatry 1993; 150: 713–719.
2. George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM. *Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women*. Am. J. Psychiatry 1995; 152: 341–351.
3. Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ. *Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust*. Am. J. Psychiatry 1997; 154: 926–933.
4. Paradiso S, Robinson RG, Andreasen NC, Downhill JE, Davidson RJ, Kirchner PT, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. *Emotional activation of limbic circuitry in elderly normal subject in a PET study*. Am. J. Psychiatry 1997; 154: 384–389.
5. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, Sumida RM. *Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders: studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F18*. Arch. Gen. Psychiatry 1985; 42: 441–447.
6. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin RH, Sumida RM. *Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1989; 46: 243–250.
7. Hurwitz TA, Clark C, Murphy E, Klonoff H, Martin WRW, Pate BD. *Regional cerebral glucose metabolism in major depressive disorder*. Can. J. Psychiatry 1990; 35: 694–688.
8. Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, Pappata S, Syrota A. *Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation*. Am. J. Psychiatry 1990; 147: 1313–1317.
9. Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, Hackett E, Trenary M, Abel L, Reynolds C. *Effects of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder*. Biol. Psychiatry 1997; 41: 15–22.
10. Drevets WC, Price JL, Simpson J. *Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders*. Nature 1997; 386: 824–827.
11. Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer IA. *Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 1091–1093.
12. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Swelin CE. *Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder – a comparison with rates in unipolar*

- depression and in normal controls.* Arch. Gen. Psychiatry 1987; 44: 211–218.
13. Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, DeMaertelear V, Hubain P, Mendlewicz J, Lostra F. *Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression.* Biol. Psychiatry 1994; 36: 381–388.
 14. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Prescorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. *A functional anatomical study of unipolar depression.* J. Neurosci. 1992; 12: 3628–3641.
 15. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster J.L, Fox PT. *Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness.* Am. J. Psychiatry 1999; 156: 675–682.
 16. Abercrombie HC, Schaffer SM, Larson CL, Oakes TR, Lingren KA, Holden JE, Pearlman SB, Turski PA, Krahn DD, Benka RM, Davidson RJ. *Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients.* Neurorep. 1998; 9: 3301–3307.
 17. Bremner JD, Innis RB, Salomon RM, Staib LH, Ng CK, Miller HL, Bronen RH, Krystal JH, Duncan J, Rich D, Price LH, Malison R, Day H, Soufer D, Harney DS. *Positron emission tomography measurements of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse.* Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54: 346–374.
 18. Nofzinger EF, Nichols TE, Meltzer CC, Price J, Steppe DA, Miewald JM, Kupfer DJ, Moore RY. *Changes in forebrain function from waking to REM sleep in depression: Preliminary analyses of [¹⁸F]FDG PET studies.* Psychiatry Res. Neuroimaging 1999; 91: 59–78.
 19. Price JL, Carmichael ST, Drevets WC. *Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex: A substrate for emotional behavior?* W: Holstege G, Bandler R, Saper CB, red. *Progress in brain research: The emotional motor system.* 1996; 107: 523–536.
 20. Mayberg HS. *Frontal lobe dysfunction in secondary depression.* J. Psychiatry Clin. Neurisc. 1994; 46: 243–250.
 21. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. *Depression in Parkinson's disease. A positron emission study.* Brit. J. Psychiatry 1994; 165: 333–339.
 22. Mayberg H, Starkstein SE, Peyser CE, Brandt J, Dannals RF, Folstein SE. *Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease.* Neurol. 1992; 42: 1791–1797.
 23. Elliott R, Baer SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frit CD, Dolan RJ, Sahakian BJ. *Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography.* Psychol. Med. 1997; 27: 931–943.
 24. Baker SC, Frith CD, Dolan RJ. *The interaction between mood and cognitive function studied with PET.* Psychol. Med. 1997; 27: 565–578.
 25. George MS, Ketter TA, Parekt PI, Rosinsky N, Ring HA, Pazzaglia PJ, Marangell LB, Callahan AM, Post RM. *Blunted left cingulate activation in mood disorder subject during a response interference task [the stroop].* J. Neuropsychiatry Clin. Neurosc. 1997; 9: 55–63.
 26. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekel JL. *Cingulate function in depression: A potential predictor of treatment response.* Neurorep. 1997; 8: 1057–1061.
 27. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. *Regional metabolic effect of fluoxetine in major depression: Serial changes and relationship to clinical response.* Biol. Psychiatry 2000; 48: 830–843.
 28. Brody AL, Saxena S, Silverman DH, Alborzian S, Fairbanks LA, Phelps ME, Huang SC, Wu HM, Maidment K, Baxter LR. *Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine.* Psychiatry Res. 1999; 91: 127–139.
 29. Brody AL, Saxena S, Mandelkern MA, Fairbanks LA, Ho ML, Baxter LR. *Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder.* Biol. Psy-

- chiatry 2001; 50: 171–178.
30. Bauer M, London E, Berman S, Rasgon NL, Mandelkern M, Frye MA, Altshuler LL *Effects of supraphysiological tyroxin on cerebral glucose metabolism in bipolar depression: a PET study* (praca wygłoszona podczas zjazdu Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego w Nowym Orleanie w 2001 r.).
 31. Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S, Phelps ME, Huang S-Ch, Wu H-M, Ho ML, Au SC, Maindment K, Baxter LR. *Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy*. Arch. Gen. Psychiatry 2001; 578: 631–640.
 32. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. *The functional neuroanatomy of placebo effect*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 728–737.
 33. Cummings JL. *Frontal-subcortical circuits and human behavior*. Arch. Neurol. 1993; 50: 873–880.
 34. Nemeroff CB, Klist CD, Berns GS. *Functional brain imaging: Twenty-first century phrenology or psychobiological advance for the millennium*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 671–673.

Otrzymano: 09.10.2001

Zrecenzowano: 12.04.2002

Przyjęto do druku: 17.05.2002

Adres: Klinika Psychiatrii Dorosłych AM
60-572 Poznań, ul. Szpitalna