

Zobrazovacie metódy u psychických porúch nedospelých jedincov

Igor Škodáček
Problémy súčasnej
pedopsychiatrie II.

Martin
4.6.2009

Existovať subjektívne znamená existovať objektívne v subjektu

Jedným z prístupov kognitívnych neurovied je že psychická činnosť je súčasťou činnosti mozgu a obe sa síce dajú oddeliť za účelom analýzy ich vzťahov, ale nedajú sa oddeliť v ich reálnom vzájomnom spojení. Nové technológie a výskum poskytujú prostriedky vizualizácie a meranie zmien funkcie mozgu od molekulárnych a bunkových úrovní ku zmenám v komplexných kognitívnych procesoch.

Zobrazovacie metódy v psychiatrii

Neurozobrazovacie metódy podávajú vizuálne informácie o štruktúre, funkcii a vlastnostiach mozgového tkaniva živého subjektu.

Delia sa na:

štrukturálne - ako je CT, MR - zisťovanie morfológie a štruktúry CNS a lokalizovanie abnormít i lézií

funkčné - ako je PET, SPECT, MRS, fMR - vizualizácia niektorých funkčných parametrov jednotlivých oblastí mozgu: neurofyziologické, neurochemické, prekrvenie oblastí

Dynamické morfológické nálezy bežného vývoja mozgu

CT a MRI nálezy:

- s vekom klesá sivá hmota cortexu
- biela hmota a CSF objemy sa vekom zväčšujú
- zväčšujú sa ventriculy laterales, corpus callosum, bazálne gangliá, amygdala, hipocampus.
- celkový objem mozgu dosahuje veľkosť dospelého v školskom veku

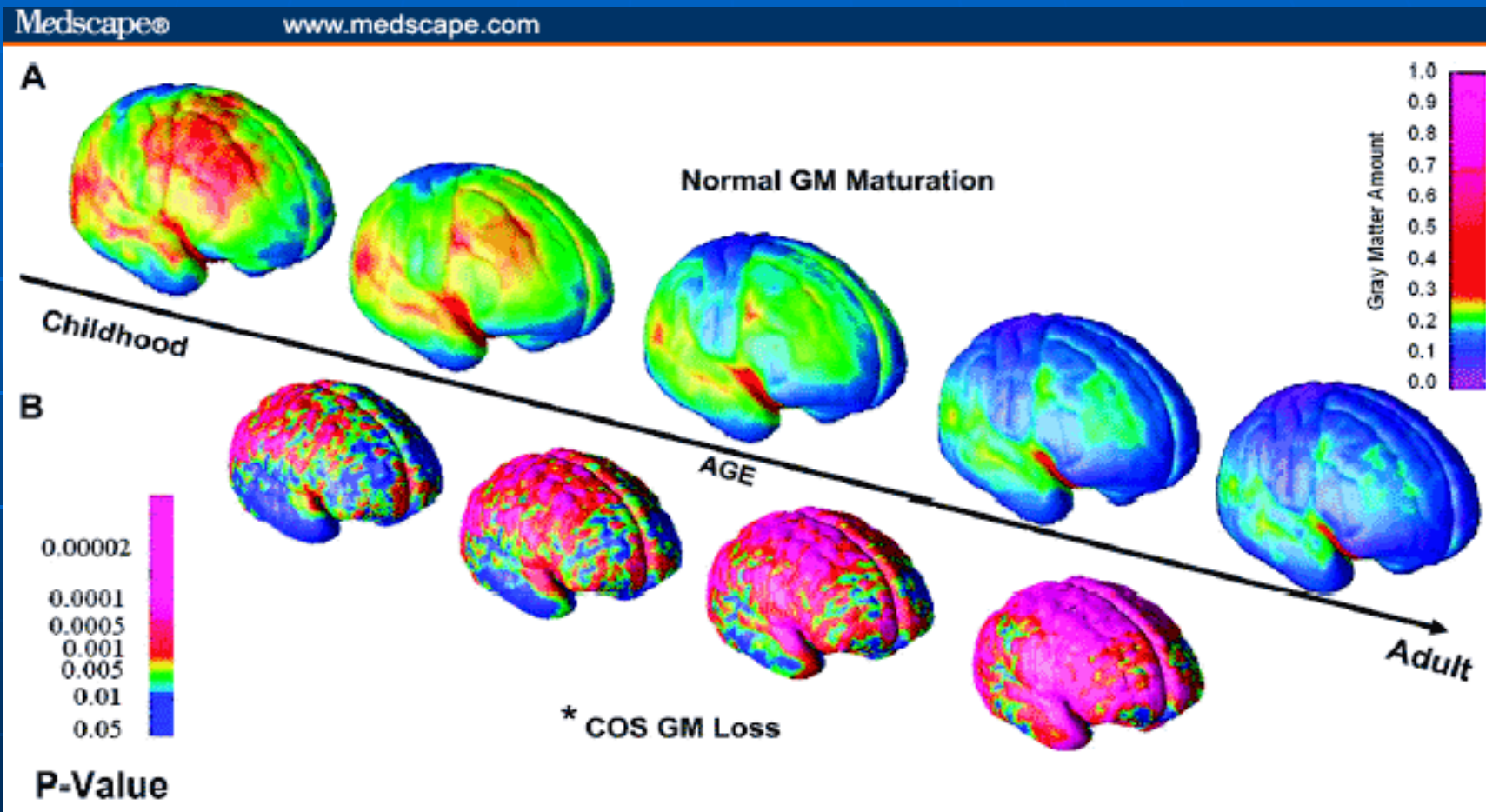
Dynamické morfológické nálezy bežného vývoja mozgu

PET štúdie:

-regionálny cerebrálny krvný prietok a regionálny mozgový metabolický obrat kyslíka sú nižšie v neonatálnom období než u starších detí a dospelých a významne sa zvyšuje počas skorého detstva.

-regionálny cerebrálny mozgový prietok (rCBF) dosahuje vrchol objemu okolo 7 roka a potom pomaly poklesáva a počas adolescencie dosahuje hodnoty dospelého.

Maturácia šedej hmoty v porovnaní s jej úbytkom u schizofrénie



Drogové závislosti u nedospelých

Na vzniku drogových závislostiach participuje nucleus accumbens, ktorý sa podieľa na motivácii, učení a signalizuje motivačnú hodnotu podnetov.

Psychoaktívne látky aktivujú mezolimbický dopamínový systém, ktorý zohráva primárnu úlohu pri riadení motivovaného správania sformovaním silných asociácií čím sa vytvára mechanizmus „senzitivizácie povzbudení“.

Zobrazovacie štúdie PET s fluorodeoxyglukózou ukazujú, že alkohol znižuje metabolickú aktivitu v okcipitálnych oblastiach mozgu a zvyšuje metabolizmus v ľavom temporálnom kortexe/Wang et al.,2000/

Nálezy u porúch nálady

Široká variabilita v klinických obrazoch depresívnych pacientov je prejavom rôznych neurofyziologických mechanizmov a anatomických okruhov v patogenéze depresívnych stavov.

Podľa MRI sú makroskopické zmeny hlavne v limbicko-kortikálne-palidálne-talamickom trakte. Tento okruh má mohutné projekcie do prefrontálneho kortexu, amygdaly, hipokampu, striata, ventrálneho palida a mediodorsálneho talamu (Drevets W.C. 2000. Soares J.C, Mann J.J., 1997).

Nálezy u porúch nálady

Počínajúca depresia ,aj u nedospelých,sa podľa PET nálezov prejavuje aktiváciou orbitofrontálneho kortexu,mediálneho prefrontálneho kortexu,cortex gyri cingulae anterior,insulárneho kortexu a lobus temporalis anterior (Mayberg HS et al.,1999),zvýšenie metabolizmu v mediálnom cerebelle-prepojenia vermis s amygdalou,hipokampom-aj pomocou SPECT (Videbech P.et al,2001).

Amygdala a hipokampus majú úlohu pri anxiózne sociálnej poruche a PTSD (PET štúdie)- rôzne údaje o rCBF.

Nálezy u porúch nálady

U depresívnych stavov väčšina autorov uvádza hypofunkciu frontálnych lalokov(perfúziu a metabolizmus),ale aj bez zmien.Frontálny lalok sa delí na regióny:premotorický,motorický a prefrontálny kortex-PC.

PC sa delí na funkčne oddelené oblasti:

dorsolaterálny-DFLPC:sprostredkuje exekutívne funkcie /plánovanie,organizácia správania/

-orbitofrontálny-laterálne arey:sociálne kritické ohraničenia,prepojenia afektov k objektom

-mediálne arey:nálada, emócie,chuťové pôžitky

-gyrus cingulae anterior:prevod motivácií do subkortikálnych a limbických štruktúr.

Nálezy u porúch nálady

Temporálny kortex s prepojeniami k limbickým a frontálnym oblastiam je dôležitý v regulácii nálady-mediálne dráhy k amygdale sprostredkujú afektívne odpovede, frontálne asociačné dráhy pri naučení prepojenia senzorických podnetov s ich konzekvenciami. Vytvára sa emočná homeostáza aj počas vývoja (Barch D.M et al., 2003, Berman K.F et al., 2003)

Koncepcia ADHD a jej liečby.

Napriek perzistujúcim názorom nejestvuje koncepcia jednotnej psychickej poruchy. Neurobiologicky, geneticky, molekulárne, biochemicky, štrukturálne, fyziologicky a z toho farmakologicky i psychoterapeuticky jestvujú neuronálne okruhy pre vyrovnania sa od akútnych záťaží až po konania osobnosti, ktorá to zastrešuje.

Rôzne systémy neurotransmitterov sa rozvíjajú na poklade pudovo až po kultúrne sociálnych skúseností a prvotné uniformné odpovede neuronálnych okruhov sa prepájajú do rôzne širokých sietí. Tie podľa situácie vedia prepnúť z jednej siete do druhej, čo je podmienené ich maturáciou geneticko-molekulárne-neurotransmitterovej modulácie. Pri vývoji môže dôjsť k narušeniam rôzne vyjadreným v zmysle spätných väzieb už intraneurocytárne od jadra po membrány a tým aj v okruhoch neuronálnych sietí.

Koncepcia ADHD a jej liečby.

Po expresii génov sa neurotransmitery kvalitatívne i kvantitatívne inak upravia v dynamike tvorby, prenosu a nasmerovania v trajektoriách dráh a prejavia sa v funkčných zmenách toho ktorého regiónu mozgu. Pri vzájomných spätných väzbách sa pri určitom prahu citlivosti sa vedia skompenzovať dané psychické funkcie, alebo prejaviť v podobe poruchy. Tak možno identifikovať axiálny cluster zmien od ultraštrukturálne vyjadrených zmien po psychologicky vysvetliteľné až psychiatrické symptómy, združujúce sa do syndrómov a nozologických jednotiek, ktoré identifikujeme ako prejav neurovývinových zmien mozgu pri jeho individuálnej plasticite a časovej oscilácii symptomatológie odvislej od geneticko-osobnostných faktorov. Tak možno supponovať ADHD s jej podtypmi i komorbiditou.

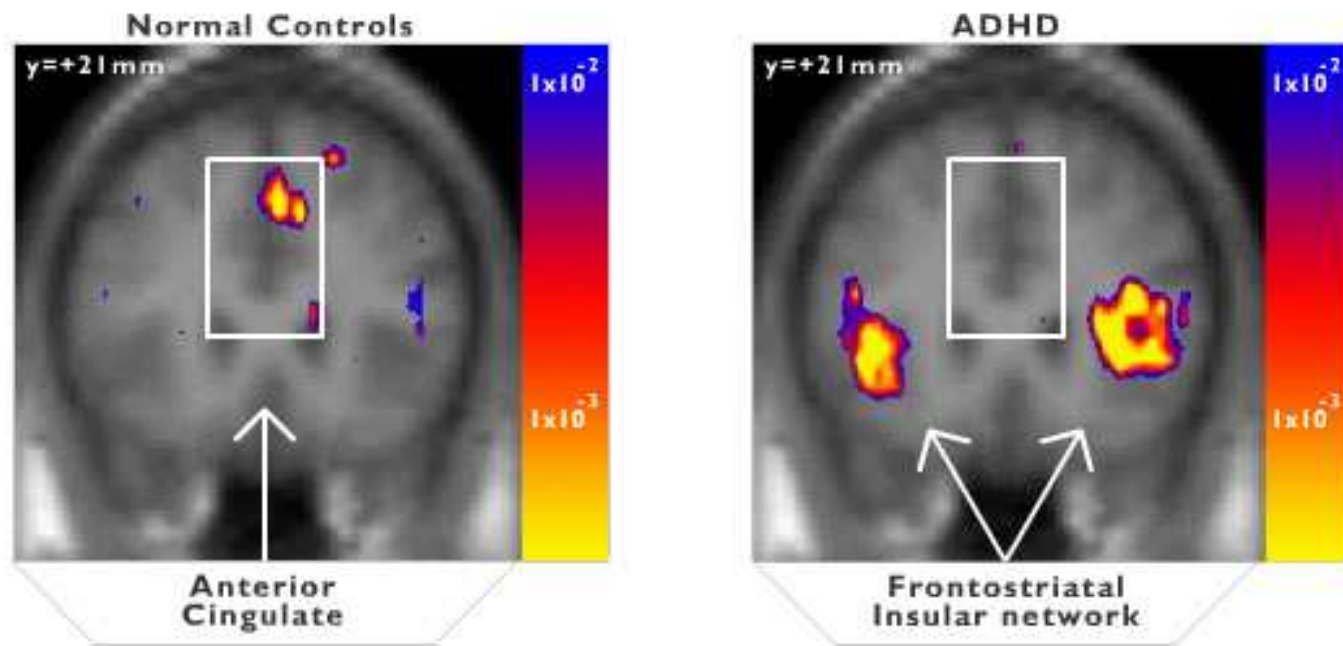
SPECT nálezy u ADHD

- Excesívne motoricke prejavy môžu pochádzať z deficitov centrálnej inhibície. Pac. majú benefit z metylfenidátu. Pri užití trojhlavicového SPECT scanneru Langleben a kol. (2002) skúmali 22 chlapcov s ADHD starých 8-12 rokov a sedem súhlasných kontrol. Nebol signifikantný rozdiel medzi ADHD pacientami a kontrolami - avšak v ADHD skupine bol signifikantne vyšší regionálny krvný prietok (rCBF) v motorickom a premotorickom cortexe bilaterálne, v Brodmanových areách 4 a 6 a v g. cinguli anterior keď neužívali metylfenidát (MPH) než pri jeho užívaní. To nebolo pozorované u kontrol.

SPECT nálezy u ADHD

- Tieto nálezy predpokladajú prefrontálne-striatálnu dysfunkciu u ADHD pacientov. Kim a spol. (2001) porovnali Tc 99m HMPAO scan pred a po 8 týždňoch liečby s MPH. Väčšina 64% mali zvýšenú perfúziu v nc. caudatus a lobi frontales. Bola tiež zvýšená u mnohých zvýšená perfúzia v thalame a lobus temporalis .

ADHD –PET nálezy



Schizofrénia so začiatkom v detstve

Obecné charakteristiky:

- 1, mierna predominancia mužského pohlavia
- 2, menej vzdelané a menej profesionálne úspešné rodiny
- 3, pacienti majú nižší až priemerný rozsah inteligencie
- 4, znaky správania pred oficiálnou diagnózou:
problémy s pozornosťou a správaním, skoršie príznaky inhibície, uzavretie sa do seba a senzitivita
- 5, porucha sa málokedy pozoruje pre 5 rokom
- 6, auditórne halucinácie má 80% detí, 50% má bludné myšlienky
- 7, môžu sa pozorovať prídavné stavy ako sú: poruchy správania, poruchy učenia, mentálna retardácia a autizmus
- 8, zlá prognóza- ak je začiatok pred 10 rokom s horespomenutými potiažami osobnosti

Morfologické nálezy u schizofrénie začínajúcej v detstve (SZD)

- -zväčšenie volumu laterálneho ventrikula so zmenšením objemu cerebella a stredosagitálne uloženej thalamickej arey
- -zmenšenie hipokampu u adolescentov spojené so znížením schopnosti pacientov sa naučiť nové informácie.
- -zväčšené cavum septi pellucidi (nad 6 cm), ktoré bolo výraznejšie než u pacientov so začiatkom schizofrénie u dospelých (vzťahuje sa k oblasti mozgu zodpovednej za emócie a pamäť)
- -pacienti so SZD mali zmenšený objem oblastí počas adolescencie (vek 13-18)
- 10,9% v šedej hmote frontálne (kontrolné subjekty mali úbytok 2,6%)
- 8,5% v šedej hmote parietálne (kontrolné subjekty mali úbytok v 4,1%)
- 7% v šedej hmote temporálne (spoločné pre SZD–kontroly: s zväčšením temporálneho lobu).

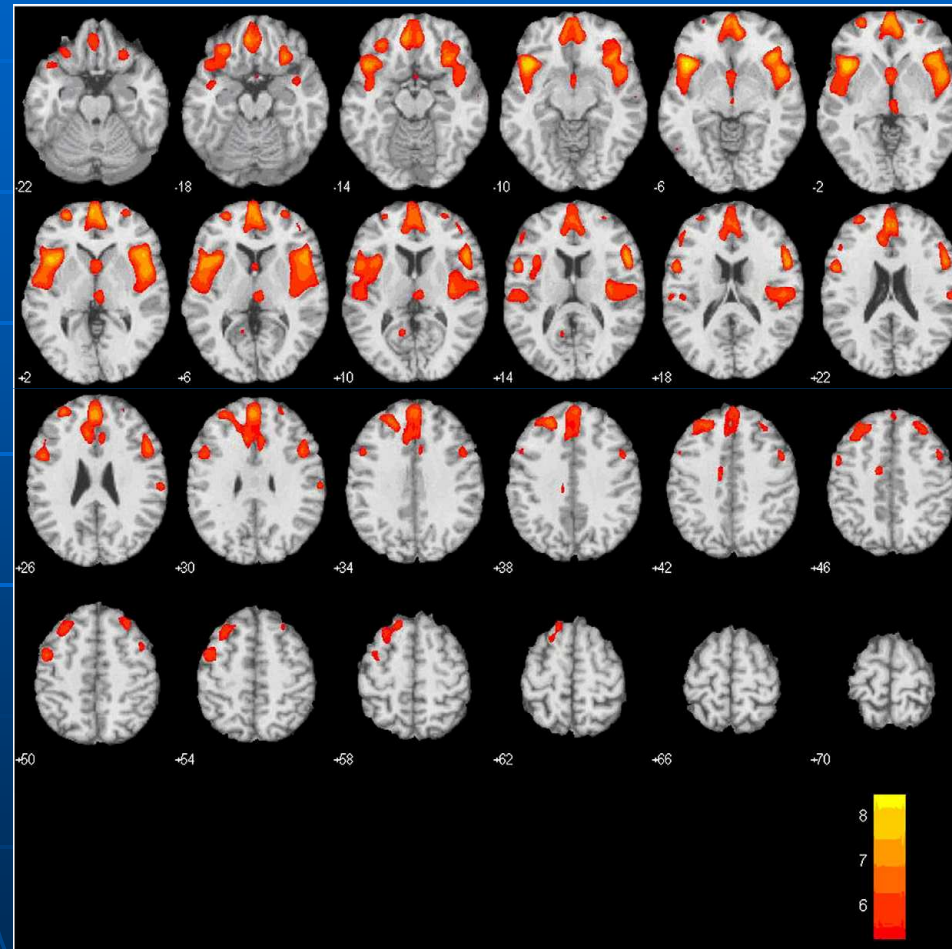
CT a fMR nálezy u SZD

- Nálezy s CT: ventrikulomegalia, obrátená asymetria medzi ľavou a pravou hemisférou, častejší výskyt neuroanatomických kongenitálnych anomálií. Obecne ventrikulo-megalia a ďalšie CT abnormity sú nešpecifické
- U funkčnej MR-umožňuje merať väčšie morfológické detaily odlišuje sivú a bielu hmotu mozgu. U spektrálnej MR sa lokalizujú v štruktúrach mozgu jeho funkcie. Nálezy u Sch: zníženie objemu štruktúr-temporálny lalok, komplex amygdala-hipokampus, frontálne kôrové oblasti, zmenšenie vermis cerebelli.

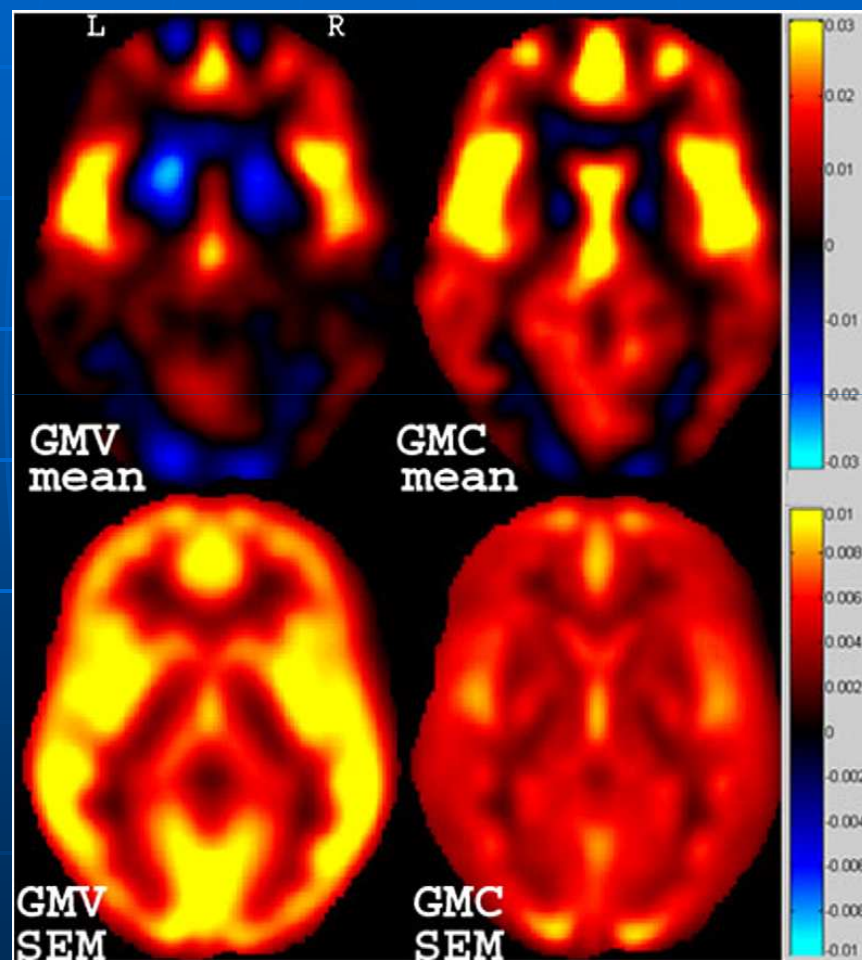
Morfologické nálezy u schizofrénie začínajúcej v detstve (SZD)

- Behom neuroleptickej liečby sa zvyšuje objem nc. caudatus približne obojstranne o 15% - asi prejav ultraštruktúrálnych zmien v súvislosti so striatálnou dopaminergnou blokádou .K tejto zmene nedochádza pri liečbe atypickými neuroleptikami(clozapin),ktoré majú menší vplyv na obsadenie striatálnych D2 receptorov. U schizofrénie sa zistilo zníženie prekrvenia najmä spodných častí oboch frontálnych lalokov.

Magnetická rezonancia mozgu schizofrenikov



PET schizofrénneho pacienta a kontrolného subjektu.



Skoré a pozdné úbytky šedej hmoty u schizofrenikov (PET)



SPECT u SZD

- SPECT u Sch: -Hypofrontalita, niekedy i hyper- frontalita. Frontálna hypoaktivita sa spája naj- častejšie s negatívnymi príznakmi a syndrómom PM hypoaktivity
- -Zvýšený krvný prietok vľavo celkovo i v striate.
- - Znížený metabolizmus v pravom talame
- deficit senzorickej filtrácie u schizofrenikov. Halucinácie a bludy sa spájajú s abnormitami temporálnych oblastí.
- -Zvýšený metabolizmus vľavo hlavne temporálne, alterácia metabolismu mozoku.

SPECT u SZD

- -Dezorganizovaná forma schizofrénie je spojená so zvýšenou perfúziou predného cingula.
- -Pri použití jodovaného benzamidu (IBZM) sa zistili centrálné D2 receptory-ľavostranné zvýšenie D2 väzby v striáte u mužov schizofrenikov(zodpovedá PET nálezom:lateralita v metabolizme a krvnej perfúzii u sch)
- -IBZM SPECT preukázal nízku striatálnu D2 blokádu u olanzapinu a nových neuroleptík - menej extrapy sy.

Štúdie zamerané na zobrazovanie neuroreceptorov

- Selektívnymi ligandami označených izotópmi emitujúcimi pozitrony sa môžu skúmať D1,D2,5HT2 a benzodiazepínové receptory.
- V niektorých prácach o schizofrénii sa zistila zvýšená denzita D2 receptorov v bazálnych gangliách bez ohľadu na liečbu neuroleptikami, kým v iných sa to nezistilo, podobne aj D1 denzita v bazálnych gangliách.
- Gordon a kol.(1994) u 9 detí so SZD s použitím FDG a PET zistili zníženú hypoaktivitu vpravo parietálne. Jacobsen a kol.(1998) použili PET s auditórnou stimuláciou u 16 adolescentov so SZD ale nezistili hypoaktivitu. Receptorové štúdie ukázali zvýšenú denzitu D2 receptorov pri zvýšenej presynaptickej dopaminergnej aktivite: zvýšené vychytávanie ¹⁹F DOPA či zvýšené uvoľnenie dopamínu po stimulácii amfetamínom-to je iba v štádiu exacerbácie, v klúdovom štádiu sa pacienti nelíšili od zdravých.

Štúdie zamerané na zobrazovanie neuroreceptorov

- Receptorové štúdie realizované pomocou PET a SPECT (Kapur S. a kol., 1996) zistili, že antipsychotický účinok nastáva pri podávaní väčšiny antipsychotík kde vedú k blokáde striatálnych dopamínových receptorov /SDR/ nad 65-70%, čo sa nazýva ako tzv. antipsychotický prah. Pri blokáde SDR haloperidolom nad 72% sa prejaví hyperprolaktinémia, pri blokáde nad 80% potom príznaky Parkinsonského syndrómu

Aktivačné vyšetrenia u neurozobrazovania

Pri PET a SPECT sa realizujú aktivačné vyšetrenia, kedy sa snímajú prejavy mozgovej aktivity pri porovnateľných záťažach pomocou aktivačných úloh pre štandardizáciu. Aktivačné úlohy môžu byť: motorické (pohyb prstom), senzorické (vizuálne, auditívne ap), kognitívne (Stroop test a pod.)

psychofarmakologické metódy sledovania zmien mozgového metabolizmu a prekrvenia po ich aplikácii. Spojením kognitívnych a farmakologických aktivačných štúdií môžeme merať zmenu výkonu pod vplyvom farmaka a zistiť oblasti s touto zmenou spojené. Aktivačné štúdie sa využívajú ako neuronálne modely pri vystavení príjemným alebo nepríjemným podnetom alebo sa im aplikujú experimentálne látky ako amfetamín, ketamín ktorými sa napodobnia psychopatológia duševných porúch. Zároveň sa spresňuje aj neurofyziologický podklad neuronálnych korelátov jednotlivých funkcií mozgu.

Aktivačné vyšetrenia u neurozobrazovania

Napr. amfetamin je spúšťač uvoľnenia dopamínu, ktorý sa monitoruje použitím 23 jód IBZM, ligandu D2 dopamínu. Pacienti trpiaci akútnou psychózou mali overaktivitu dopamínu čo nie je u chronicky chorých pacientov.

Dopamínová deplécia bola väčšia u schizofrénnych pacientov bez liekov. Tieto nálezy posilňujú teóriu, že schizofrénia je poruchou dopamínovej dysregulácie viac než obyčajná zvýšená a znížená aktivita transmitterov.

Antipsychotická medikácia, ktorá potláča dopamínovú odpoveď celého mozgu, nie je tak účinná ako viac špecificky zameraná liečba .

Prehľad iných cieľových neuroreceptorov pri vzniku SZD.

- Dopamin 1 receptory sú vo vyššej koncentrácii v kortexe, sa javia necitlivé pre amfetamín. Nevie sa či hrajú nejakú úlohu v patológii schizofrénie.
- Rovnako to platí pre D3 receptory. Zistilo sa, že čisté 5HT2a antagonisti nemali žiadny antipsychotický účinok a susp. nemajú kauzalitu v schizofrénii.
- Od polovice 90tych rokov sa skúmali dopaminové extrastriálne receptory, pretože antipsychotiká vytvárali pri väzbe na D2 receptory v striate vedľajšie parkinsonské efekty. Stone a kol. 2003 ukázali, že určité atypiká sa selektívne viažu na caput nc. caudati a šetria putamen. Pri koncentrácii D3 receptorov v caput nc. caudati vyššej ako v motorickom putamene je možné, že účinok pôjde cez liekovú selektivitu pre D3 receptor- čo treba zistiť.

Prehľad iných cieľových neuroreceptorov pri vzniku SZD.

- Do vývoja schizofrénie sa zahŕňajú neuróny s glutamát NMDA receptormi čo lepšie vysvetlí široký rozptyl symptómov tohto ochorenia. Určité látky ako je PCP a ketamin - blokátory NMDA receptorov vedú k prechodným pozitívnym/halucinácie, bludy/ tak negatívnym symptómom schizofrénie /apatia etc/. Od r.2000 sú pre PET a SPET ligandy špecifické pre NMDA in vivo.
- Nechcené aktivačné testy adolescentov fajčením marihuany ukázali riziko poškodenia kľúčovej mozgovej dráhy pre vývoj jazyka a u geneticky predisponovaných dochádzalo k rozvoju schizofrénie. Zisťované to je skeningovou technikou zvanou diffusion tensor imaging, ktorá meria pohyb vodných molekúl v mozgu.

Praktické dôsledky neurozobrazovacích metód v detskej psychiatrii

Zobrazovacie techniky sú prínosom pre vedeckovýskumný cieľ objasňovania etiopatogenézy tak aj pre praktický prínos diagnostikovaní a terapii. Pre klinickú prax sú v súčasnosti najviac prínosné výsledky receptorových štúdií, ktoré umožnia psychiatrii a najmä v pedopsychiatrii racionálne dávkovanie antipsychotík. Ide o zlepšovanie kvality zdravotnej starostlivosti a bezpečnosti pacienta podľa zásad, Luxemburskej deklarácie platnej v EÚ.

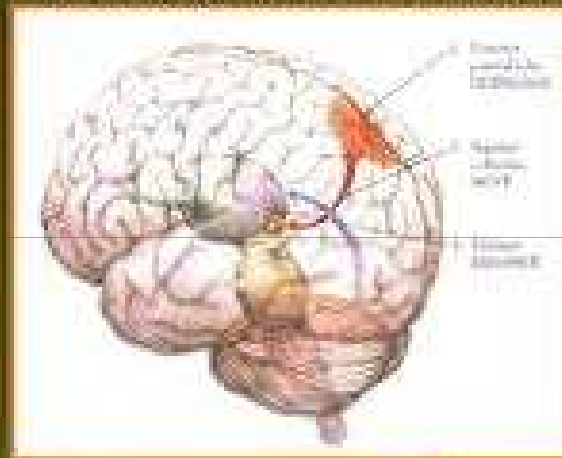


Ďakujeme za pozornost!

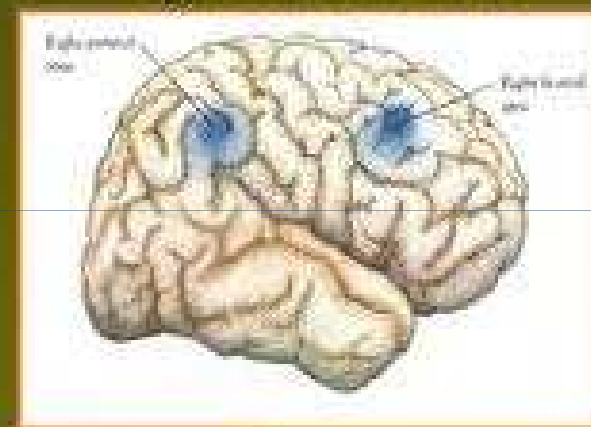
ADHD: Neurobiologic Basis

Several areas within the brain are responsible for attention

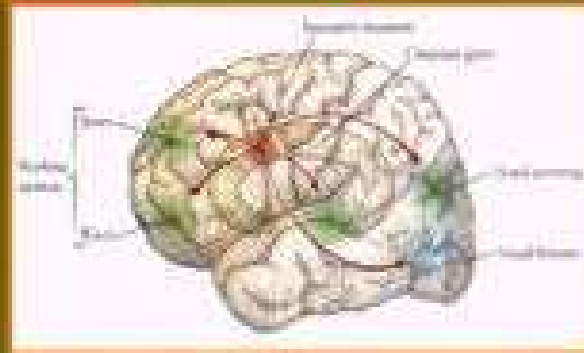
Orienting/Directed Attention



Vigilance/Alertness

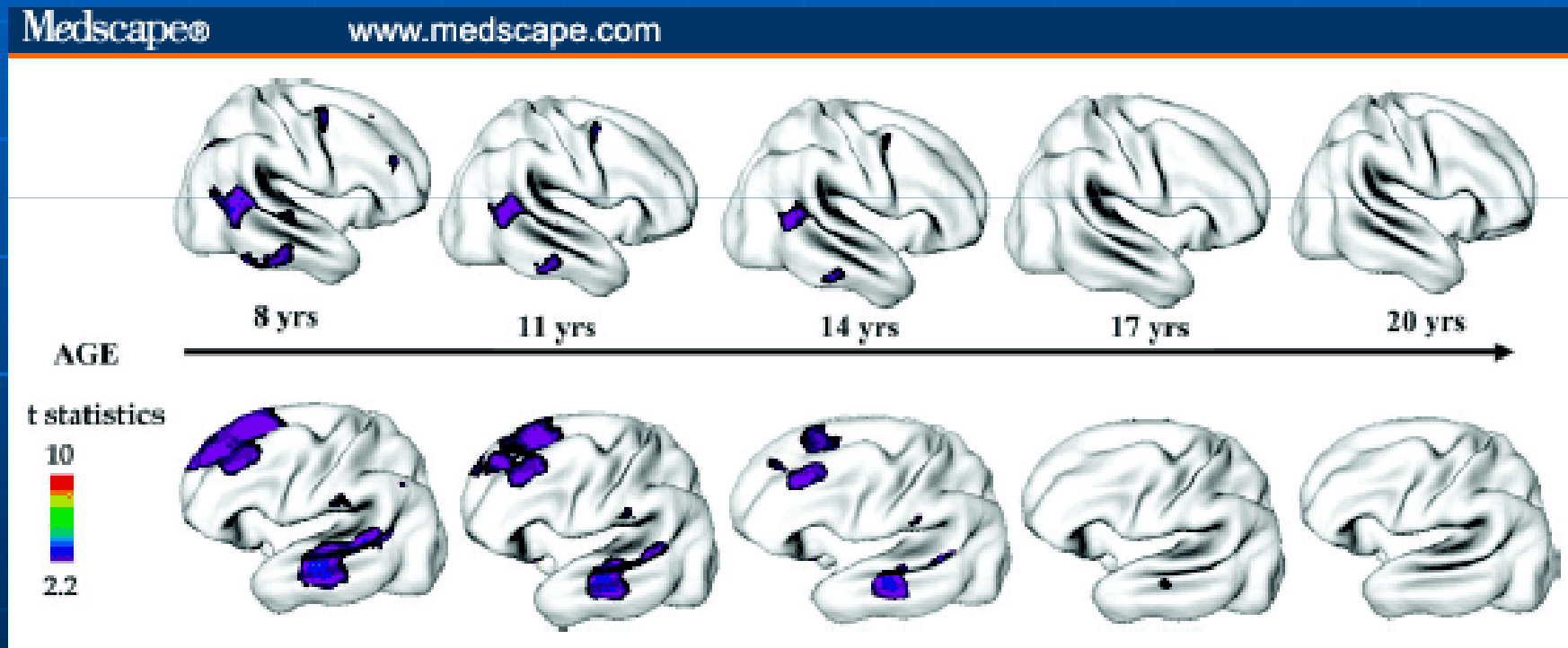


Executive Attention/
Organization



Sch s LORETA

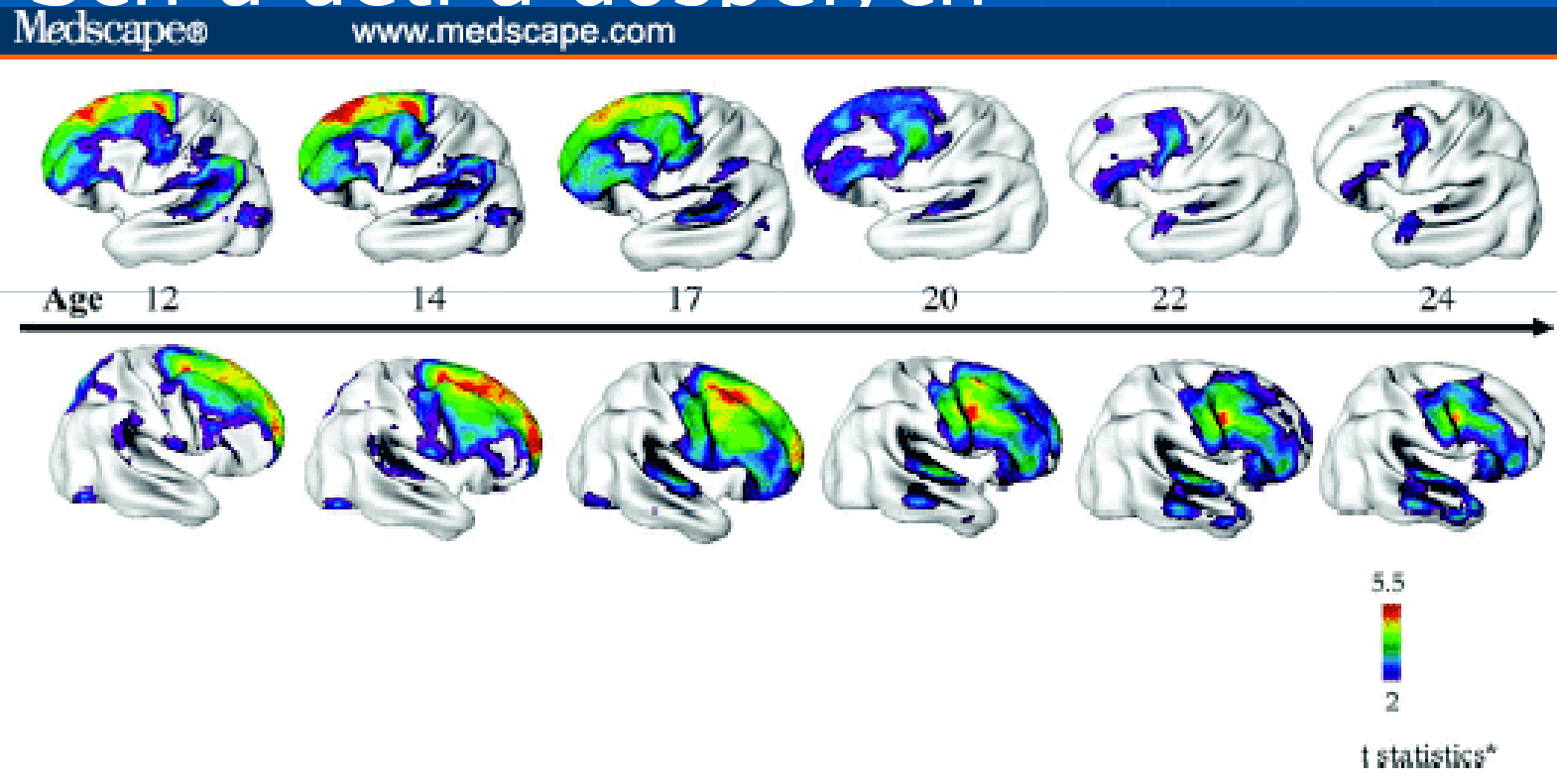
- Sch adolescentov a dospelých



Source: Schizophr Bull © 2008 Oxford University Press

Sch s LORETA

- Sch u dětí a dospelých



Source: Schizophr Bull © 2008 Oxford University Press