

Η συμβολή της πυρηνικής ιατρικής στη διάγνωση της κατάθλιψης

Περίληψη

Η κατάθλιψη είναι μία σοβαρή και συχνή πάθηση. Η απεικόνιση με αντικειμενικές μεθόδους των εστιών του εγκεφάλου που έχουν σχέση με την κατάθλιψη δεν ήταν μέχρι πρόσφατα δυνατή. Η πρόσδοση της πυρηνικής ιατρικής που αφορά την τομογραφία εκπομπής ενός φωτονίου, την ποζιτρονιακή τομογραφία, αλλά και οι πρόσδοσηι της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας, προσφέρουν σήμερα πολλά στη διάγνωση και την παρακολούθηση της θεραπείας, αλλά και στη μελέτη γενικότερα των καταθλιπτικών ασθενών. Στο άρθρο αυτό επικειρύζεται μία βραχεία ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας και αξιολογούμε ιδιαίτερα τις παραπάνω μεθόδους της πυρηνικής ιατρικής στη διάγνωση της κατάθλιψης και ειδικότερα στη διαπίστωση και στον τρόπο λειτουργίας των θέσεων του εγκεφάλου που έχουν σχέση με την κατάθλιψη.

Hell J Nucl Med 2006; 9(1): 46-48

Εισαγωγή

Η κατάθλιψη είναι μία πολύ συχνή πάθηση με σοβαρές επιπτώσεις στον ίδιο τον πάσχοντα, στο περιβάλλον του και στο κοινωνικό σύνολο. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας περίπου 121 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από κατάθλιψη, ενώ υπολογίζεται ότι η πιθανότητα καταθλιπτικού επεισοδίου κάθε χρόνο για το γενικό πληθυσμό ανέρχεται σε 5,8% για τους άνδρες και σε 9,5% για τις γυναίκες [1]. Για το κοινωνικό σύνολο η συχνότητα εμφάνισης της κατάθλιψης σημαίνει απορρόφηση σημαντικών οικονομικών πόρων και διαρκή απασχόληση των υπηρεσιών υγείας. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι για το έτος 2000 στην Αγγλία το συνολικό κόστος της πάθησης, δηλαδή το κόστος της νοσηλείας, της φαρμακευτικής αγωγής, της απώλειας εργατοωρών, της νοσηρότητας και της θνητότητας υπολογίστηκε σε εννέα δισεκατομμύρια λίρες [2]. Μπροστά σε αυτό το μείζον ιατρικό, κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα τα διαγνωστικά μέσα της σύγχρονης ιατρικής υπήρξαν μέχρι πρόσφατα πενιχρά, δεδομένης της ανυπαρξίας αντικειμενικών εργαστηριακών μεθόδων που θα επιβεβαίων τη διάγνωση και θα βοηθούσαν στην πρόγνωση και στην παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών.

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες η πρόσδοση της νευροαπεικόνισης άνοιξε νέους ορίζοντες προς την κατεύθυνση αυτή. Μεγάλος αριθμός εργασιών υποστηρίζει την άποψη ότι στην κατάθλιψη παίζει ρόλο η οδός που συνδέει το λιμβικό σύστημα με το φλοιό, το ραβδωτό σώμα, την ωχρά σφαίρα, το θάλαμο - limbical- cortical, striatal, pallidal, thalamic tract - (LCSPT) και την παρεγκεφαλίδα [3-7]. Έτσι όλες οι ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώνονται στο μετωπιαίο και προμετωπιαίο φλοιό, τον ιππόκαμπο, την αμυγδαλή, τα βασικά γάγγλια, το θάλαμο, την παρεγκεφαλίδα και τις μεταξύ τους συνδέσεις. Οι μελέτες γίνονται με τις μεθόδους της πυρηνικής ιατρικής: ποζιτρονιακή τομογραφία εκπομπής - positron emission tomography - (PET), την τομογραφία εκπομπής ενός φωτονίου - single photon emission tomography - (SPECT) και με τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία - functional magnetic resonance imaging - (fMRI). Η πυρηνική ιατρική έχει συμβάλει στο παρελθόν στη μελέτη των διαταραχών της μνήμης και των παρασθητιών με τις τεχνικές SPET και PET [8,9].

Αρχικά, βάσει μεγάλου αριθμού μελετών, υποστηρίχθηκε η άποψη ότι η κατάθλιψη συνδέοταν άμεσα με συνολική μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής - cerebral blood flow - (CBF) στον εγκέφαλο και ιδιαίτερα σε περιοχές όπως ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή και τα βασικά γάγγλια [10,11]. Όπως είναι γνωστό η CBF μπορεί να μετρηθεί με τις τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής με την κάμερα SPET. Όμως δεν είχε υπολογιστεί η συνυπάρχουσα μείωση του αριθμού των κυττάρων των περιοχών αυτών σε σχέση με τις αντίστοιχες περιοχές στα υγιή άτομα. Με την παραπάνω διόρθωση οι πιο πάνω περιοχές του εγκεφάλου βρέθηκε ότι όχι μόνο δεν υπολειτουργούν, αλλά αντίθετα υπερλειτουργούν [12]. Ειδικότερα, σε ό,τι αφορά τον

Όλγα Ανδριώτη¹,
Γεώργιος Γερασίμου²

1. Νευροψυχιατρική Κλινική
Γ. Νοσοκομείου Σερρών
2. Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

★★★

Λέξεις ευρετηρίου: Ιππόκαμπος – Μεταβολισμός γλυκόζης – Κατάθλιψη – Κυτταρικός πληθυσμός – Αιματική εγκεφαλική ροή

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Γεώργιος Γερασίμου,
Αναπληρωτής Διευθυντής,
Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου
ΑΧΕΠΑ, 546 36,
Θεσσαλονίκη, Μακεδονία,
Τηλ: +30 2310 993136,
E-mail:
george_gerasimou@yahoo.gr

Υποβλήθηκε:
14 Νοεμβρίου 2005
Εγκρίθηκε τροποποιημένη:
27 Φεβρουαρίου 2006

ιππόκαμπο που φαίνεται ότι παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της μνήμης και της διάθεσης [13,14]. Μελέτες έδειξαν ότι σε άτομα που έχουν κατάθλιψη, ο ιππόκαμπος εμφανίζει δομικές ανωμαλίες [15-18], ότι ο όγκος του είναι μειωμένος κατά 15%-19% [15-18], ότι παρουσιάζει κάποιο βαθμό αναδιάταξης των κυτταρικών του στοιχείων (remodeling) και παράλληλα μειωμένη δυνατότητα νευρογένεσης [19]. Σε ό,τι αφορά την CBF στον ιππόκαμπο που εξετάζεται με την κάμερα SPET, φαίνεται ότι αυτή είναι αυξημένη [20].

Μία άλλη θέση που έχει συσκεπτεί με τα συναισθήματα [21] και ειδικά τα αρνητικά [22] είναι οι αμυγδαλές. Ο όγκος των αμυγδαλών στην κατάθλιψη εμφανίζεται επίσης μειωμένος [23,24], όπως και η νευρογλοία τους [25]. Επίσης, τόσο στη μονοπολική κατάθλιψη, όσο και στη διπολική διαταραχή, ο μεταβολισμός της γλυκόζης, όπως μελετάται με τη ραδιενέργη φθοριωμένη d-γλυκόζη - ^{18}F -fluoro d-glycose - (^{18}F -FDG) και την κάμερα PET είναι αυξημένος και η λειτουργία των νευρώνων των αμυγδαλών εμφανίζεται αυξημένη [26-30].

Σε ό,τι αφορά την πρόσθια υπερμεσολόβια έλικα σε καταθλιπτικούς ασθενείς φαίνεται ότι και αυτή εμφανίζει μικρότερο όγκο, μικρότερη πυκνότητα νευρογλοίας [31,32], αλλά και μικρότερη CBF [33,34]. Ο όγκος του μετωπιάου φλοιού σε καταθλιπτικούς βρέθηκε μειωμένος κατά 7% [35], ενώ διάφορες μελέτες αναφέρουν μείωση είτε της CBF είτε του μεταβολισμού γλυκόζης [34-41]. Ισχώς η μείωση του CBF δεν εξαρτάται μόνο από τον κυτταρικό πληθυσμό, αλλά και από τον μεταβολισμό της γλυκόζης και τον εν γένει όγκο του κάθε μέρους του εγκεφάλου που εξετάζεται.

Σε ό,τι αφορά τα βασικά γάγγλια, ο όγκος του φακοειδή πυρήνα εμφανίζεται μειωμένος κατά 15% [42], ενώ παρατηρείται αυξημένη CBF [20]. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης εμφανίζεται ελαττωμένος κατά τη διάρκεια διπολικής καταθλιπτικής συνδρομής. Σε περιπτώσεις αποδρομής της, ελέγχεται αύξηση του ολικού μεταβολικού ρυθμού αυτής. Αντίθετα, ασθενείς με μονοπολικές διαταραχές παρουσίαζαν φυσιολογικούς μεταβολικούς ρυθμούς, που δεν σχετίζονταν με την κλινική εικόνα [43].

Η παρεγκεφαλίδα για χρόνια θεωρούνταν ότι ελέγχει μόνο την ισορροπία και την κίνηση του σώματος και όχι ανώτερες λειτουργίες, όπως το συναίσθημα. Σήμερα όμως υπάρχουν μελέτες που δείχνουν παθολογικά αυξημένη CBF στην παρεγκεφαλίδα σε καταθλιπτικούς ασθενείς τόσο στα ημισφαίρια, όσο και στο σκώληκα [20,39,40]. Πιθανότατα λοιπόν η παρεγκεφαλίδα παίζει ρόλο και στο συναίσθημα μέσω συνδέσεων με άλλα ανώτερα κέντρα.

Ο θάλαμος, τέλος, εμφανίζει και αυτός αυξημένη CBF [12,27]. Παράλληλα βρίσκεται σημαντικά αυξημένος αριθμός νευρώνων σε κάποιες περιοχές των θαλάμων [44]. Οι περιοχές αυτές συνδέονται με τις αμυγδαλές, την υπερμεσολόβια έλικα, τον προμετωπιάο φλοιό και τον κροταφικό φλοιό, τμήματα του εγκεφάλου που επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της κατάθλιψης.

Από όσα αναφέρονται παραπάνω, φαίνεται ότι η κατάθλιψη οδηγεί σε μείωση ή και σε διαταραχές του κυτταρικού πληθυσμού σε πολλά κέντρα ή τμήματα του εγκεφάλου και σε αύξηση της CBF. Η λειτουργικότητα των νευρικών κυττάρων, όπως

εκφράζεται με το μεταβολισμό της γλυκόζης και ο εν γένει όγκος του εγκεφαλικού κέντρου ή του τιμήματος του εγκεφάλου που προσβάλλεται από την κατάθλιψη, επηρεάζουν την εν γένει αιματική ροή στη θέση αυτή. Στην εν γένει μελέτη των εγκεφαλικών κέντρων πρέπει βέβαια να λάβουμε υπόψη όχι μόνο την πλικία και το φύλο των πασχόντων, αλλά και την τυχόν λήψη διάφορων νευρολογικών ή πρεμιστικών φαρμάκων, διότι και αυτά επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης [45-48].

Η σχετική έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη και τα αποτελέσματά της επί του παρόντος δεν είναι πλήρη ούτε πάντοτε σαφή. Αυτό αποδίδεται στις διαφορετικές τεχνικές, στη διαφορετική ερμηνεία των αποτελεσμάτων, στο πλικιακό φάσμα του δείγματος των ασθενών και κυρίως στην ετερογένεια της πάθησης [3]. Υποστηρίζεται ότι η σύνδεση μεταξύ των λιμβικών περιοχών του συναίσθηματος και της πρόσθιας υπερμεσολόβιας έλικας που ασκεί ρυθμιστικό ρόλο στις περιοχές αυτές, παραβλήπτεται [27]. Πόσο όμως μόνιμες είναι οι παρατηρούμενες αλλοιώσεις; Είναι, τελικά, όλες οι παρατηρούμενες ανωμαλίες τα αίτια της κατάθλιψης ή οι συνέπειές της [4]; Πολύ σημαντικό είναι να ερευνηθούν ασθενείς με πρώτο επεισόδιο κατάθλιψης και ασθενείς με μακροχρόνια κατάθλιψη. Η μακρόχρονη παρακολούθηση αυτών των ασθενών θα μας βοηθήσει περισσότερο στη διάγνωση και την παρακολούθηση της κατάθλιψης.

Ελπίζουμε ότι στο μέλλον θα είμαστε σε θέση με τη βοήθεια των νευροαπεικονιστικών μεθόδων να επιβεβαιώνουμε με μεγαλύτερη ακρίβεια την ψυχιατρική διάγνωση της κατάθλιψης.

Βιβλιογραφία

- WHO fact sheet № 265 December 2001.
- Thomas CM, Morris S. Cost of depression among adults in England in 2000. *BMJ* 2003; 183: 514-519.
- Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology* 2001; 11: 240-249.
- Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 338-352.
- Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 358-379.
- Nauta WJ, Domesick VB. Afferent and efferent relationships of the basal ganglia. *Ciba Foundation Symposium* 1984; 107: 3-29.
- Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders-review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 86-106.
- Νιμέρ ΑΦ, Κάζνη Α. Η λειτουργική νευροανατομία της μνήμης και η συμβολή της πυρηνικής ιατρικής. *Ελλ Πυρ Ιατρ* 2000, 3: 6-10.
- Γραμματικό ΠΜ. Η συμβολή της πυρηνικής ιατρικής στη διάγνωση των ψυχιατρικών παθήσεων. *Ελλ Πυρ Ιατρ* 1998, 1: 52.
- Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, et al. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 441-447.
- Otte A, Audenaert K, Peremans K, et al. *Nuclear Medicine in Psychiatry*. Ed. Springer-Verlag 2004, pp. 311-325.
- Surguladze S, Keedwell P, Phillips M. Neural systems underlying affective disorders. *Advances in Psychiatric Treatment* 2003; 9: 446-455.
- Van der Flier WM, Van Buchem MA, Weverling-Rijnsburger AW, et al. Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes *J Neurol* 2004; 251: 671-675.
- Kopelman MD. Disorders of memory. *Brain* 2002; 125: 2152-2190.
- Zubenko GS, Sullivan P, Nelson JP, et al. Brain imaging abnormalities in mental disorders of late life. *Arch Neurol* 1990; 47: 1107-1111.
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, et al. Hippocampal volume re-

- duction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:115-118.
17. Radtchenko A, Harvey PO, Le Bastard G, et al. Hippocampal grey matter atrophy in depression: a structural MRI study using the optimised VBM method. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1S-242S.
 18. Neumeister A, Wood S, Bonne O, et al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 935-937.
 19. Campbell S, MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 417-426.
 20. Videbech P, Ravkilde B, Pedersen TH, et al. The Danish PET/depression project: clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 35-44.
 21. Liberzon I, Phan KL, Decker LR, Taylor SF. Extended amygdala and emotional salience: a PET activation study of positive and negative affect. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 726-733.
 22. Paradiso S, Johnson DL, Andreasen NC, et al. Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1618-1629.
 23. Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, et al. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Neuroimaging* 2004; 132: 14-22.
 24. Drevets WC, Sills R, Nugent AC, et al. Volumetric Assessment of the amygdala in mood disorders using high resolution, 3T MRI. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1S-242S.
 25. Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 404-412.
 26. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, et al. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 431-447.
 27. Anand A, Yu L, Yang W, et al. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1079-1088.
 28. Mah L, Yu-Fei D, Carlos A, et al. Glucose metabolism in the amygdala in bipolar II depression. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1S-242S 1-147.
 29. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, et al. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 651-658.
 30. Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, et al. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuro Report* 1998; 14: 3301-3307.
 31. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 13290-13295.
 32. Cotter D, Mackay D, Landau S, et al. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 545-553.
 33. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386: 824-827.
 34. Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN Jr. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med* 1994; 35: 929-934.
 35. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 50:7-16.
 36. Mayberg HS. Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 428-442.
 37. Tütür A, Kibar M, Sofuoğlu S, et al. A technetium-99m hexamethaphosphorylene amine oxime brain single-photon emission tomography study in adolescent patients with major depressive disorder. *Eur J Nuc Med* 1998; 25: 601-606.
 38. Dunn RT, Kimbrell TA, Ketter TA, et al. Principal components of the Beck depression inventory and regional cerebral metabolism in unipolar and bipolar depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 387-399.
 39. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, et al. The anatomy of melancholia-frontal abnormalities or cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 1992; 2: 607-615.
 40. Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 768-773.
 41. Biver F, Goldman S, Delvenne V, et al. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 381-388.
 42. Baumann B, Danos P, Krell D, et al. Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 71-78.
 43. Schwartz JM, Baxter LR, Mazziota JC, et al. The differential diagnosis of depression. Relevance of positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism to the bipolar-unipolar dichotomy. *JAMA* 1987; 258: 1368-1374.
 44. Young KA, Holcomb LA, Yazdani U, et al. Elevated neuron number in the limbic thalamus in major depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1270-1277.
 45. Wong DF, Wagner HN Jr, Tune LE, et al. Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. *Science* 1986; 234: 1558-1563.
 46. Tune L, Barta P, Wong T, et al. Striatal dopamine D2 receptor quantification and superior temporal gyrus: volume determination in 14 chronic schizophrenic subjects. *Psychiatry Res* 1996; 67: 155-158.
 47. Farde L, Wiesel FA, Haldin C, et al. Central D2 dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 71-76.
 48. Kapur S, Remington G, Jones C, et al. High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 948-950.

Short Review**The contribution of nuclear medicine in the diagnosis of depression****Olga Andrioti, George Gerasimou****Abstract**

Depression is an important and common disease, yet only recently, techniques of nuclear medicine like positron emission tomography and single photon emission tomography along with functional magnetic resonance imaging have greatly contributed to the diagnosis, follow up and research of depression. In the present article we describe and discuss briefly the sites of the brain related to depression as these sites have been studied by nuclear medicine techniques. We especially refer to the role of hippocampus, amygdala, the frontal cortex, striatus, pallidum, thalamus and cerebellum.

Hell J Nucl Med 2006; 9(1): 46-48

Keywords: Depression – Hippocampus – Glucose metabolism – Cellular brain population – Cerebral blood flow

Correspondence address:

George Gerasimou, Associate Director Nuclear Medicine Department, University Hospital AHEPA, Thessaloniki, 546 36, Macedonia, Greece, Tel: + 30 2310 993136, E-mail: george_gerasimou@yahoo.gr

Received: 14 November 2005

Accepted revised: 27 February 2006