

Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego w zaburzeniach afektywnych

Magnetic resonance proton spectroscopy in affective disorders

Wojciech Rachel¹, Marcin Siwek¹, Dominika Dudek¹, Andrzej Zięba¹, Agnieszka Werewka-Maczuga², Izabela Herman-Sucharska², Andrzej Urbanik²

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński

²Zakład Diagnostyki Obrazowej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2008; 3, 1: 29–36

Adres do korespondencji:

lek. med. Wojciech Rachel

Klinika Psychiatrii Dorosłych, *Collegium Medicum*,

Uniwersytet Jagielloński

ul. Kopernika 21a, 31-501 Kraków

Streszczenie

Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (ang. *1H magnetic resonance spectroscopy* – HMRS) jest nieinwazyjną metodą, pozwalającą na obserwację dynamicznych zmian metabolizmu w ośrodkowym układzie nerwowym, różnicowanie zmian morfologicznych i monitorowanie efektów terapii niektórych schorzeń neurologicznych. HMRS wydaje się być również obiecującym narzędziem stwarzającym możliwość lepszego zrozumienia mechanizmów patofizjologii zaburzeń afektywnych jednobiegunowych (ChAJ) i dwubiegunowych (ChAD). Na podstawie dotychczasowych badań wykorzystujących HMRS trudno jest jednak opisać wzorzec zmian metabolicznych, typowy dla ChAJ i ChAD. Badania te wykazują duże zróżnicowanie metodologiczne oraz obejmują zbyt małe grupy pacjentów. Najczęściej powtarzającą się obserwacją jest – proporcjonalny do nasilenia objawów klinicznych – wzrost stężenia choliny w zwojach podstawy, korze przedczołowej, w hipokampie i zakręcie obręczy u pacjentów z rozpoznaniem ChAJ w porównaniu z osobami zdrowymi. W ChAD również stwierdza się zmiany stężenia choliny w jądrach podstawy i zakręcie obręczy, chociaż obserwacje te są czasami sprzeczne. W ChAJ i ChAD nie stwierdzano istotnego obniżenia stężenia N-acetyloasparaginy. Wyniki te sugerują, iż w przebiegu ChAD i ChAJ występują zmiany w przepuszczalności błon komórkowych, raczej bez procesu neurodegeneracyjnego. W badaniach zwraca uwagę niższe stężenie glutaminy/glutaminianów, niekiedy kwasu γ -aminomasłowego i mioinozytolu w korze czołowej lub okolicy przedczołowej w ChAJ (w przeciwieństwie do ChAD). W korze potylicznej zarówno w ChAJ, jak i ChAD często stwierdza się zmniejszenie, w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami, stężenia GABA i podwyższenie stężenia glutaminy oraz glutaminianów, wskazujące na zaburzenia proporcji pomiędzy neurotransmiterami hamującymi i pobudzającymi. Stwierdzano ponadto normalizację stężenia wielu wyżej

Abstract

Magnetic Resonance Proton Spectroscopy (HMRS) is a noninvasive method that allows: the observation of dynamic metabolic fluctuations in central nervous system, differentiation of morphological lesions and monitoring of therapy of some neurological diseases. HMRS may be potentially useful in the research of pathological mechanisms underlying the unipolar (UD) and bipolar affective disorder (BD). However no specific patterns of metabolic abnormalities in UD or BD can be described according to current evidence from HMRS studies. The main reasons are: small size of groups and methodological variety of previous studies. The most often described observation in HMRS studies on UD patients is the elevation of choline level in basal ganglia, prefrontal cortex, hippocampus, gyrus cinguli, correlated with severity of depression. The alterations of choline level in basal ganglia and prefrontal cortex in BD were also described but the data are contradictory. No significant decrease of N-acetylaspartate level was detected in UD or BD. Those data suggest the altered neuronal cell membrane permeability without degenerative processes in affective disorders. Other HMRS studies revealed the lower glutamine, glutamate, GABA and myoinositol levels in frontal and prefrontal cortex in UD patients compared with BD patients. The decrease of GABA level and increase of glutamate and glutamine levels in occipital cortex of UD and BD patients was revealed in few studies. These abnormalities may reflect the imbalance between the excitatory and inhibitory amino-acid neurotransmitter systems in affective disorders. The normalization of levels of most described above metabolites after the successful therapy with antidepressants, mood stabilizers or electroconvulsive therapy was also described.

Key words: magnetic resonance proton spectroscopy (HMRS), affective disorder

wymienionych markerów biochemicznych po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych, normotymicznych lub zabiegów elektrowstrząsowych.

Słowa kluczowe: protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (HMRS), zaburzenia afektywne

Wstęp

Mimo ogromnego postępu w diagnostyce obrazowej, nowe techniki przedstawiające coraz doskonalszą morfologię mózgu nie dają wyczerpującej odpowiedzi na pytanie o patogenezę zaburzeń afektywnych. Wynika to z faktu, że choroby te bardzo często są wywoływane zaburzeniami na poziomie metabolicznym i powodują tak małe zmiany w morfologii tkanek, że w obecnym stanie zaawansowania technicznego nie są one jeszcze uchwytnie. Zastosowanie badań obrazowych w praktyce klinicznej w tym zakresie jest obecnie najczęściej ograniczone do wykluczania organicznych przyczyn zaburzeń psychicznych, takich jak np. guzy mózgu. Dlatego z technikami diagnostycznymi pozwalającymi na przyżyciową, bezinwazyjną ocenę metabolizmu tkanek – takimi jak spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS) – wiąże się olbrzymie nadzieje.

Spektroskopia rezonansu magnetycznego staje się obecnie jednym z najbardziej obiecujących narzędzi diagnostycznych w chorobach psychicznych. Z techniki eksperymentalnej awansowała w latach 90. wraz z upowszechnieniem się aparatów MR z opcją spektroskopii do badań klinicznych, gdzie znalazła już zastosowanie w badaniu takich schorzeń, jak stwardnienie rozsiane, guzy mózgu i choroba Alzheimera.

Należy podkreślić, że MRS nie jest techniką eksperymentalną, ale stosowaną szeroko od wielu lat metodą diagnostyczną, mającą akredytację *Federal Drug Administration* (FDA) od 1995 r. (Arnold i Mathews 1996; Burtscher i Holtas 2001; Urbanik 2002).

Spektroskopia MR jest metodą pozwalającą na ocenę składu chemicznego ściśle określonej próbki tkankowej VOI (ang. *volume of interest* – obszar zainteresowania) w sposób całkowicie bezinwazyjny (jest to tzw. nieinwazyjna biopsja biochemiczna). Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (a co za tym idzie – również badanie MRS) nie stwarza żadnego zagrożenia dla pacjenta, nie naraża go na promieniowanie ani nie wymaga dożylnego podawania izotopów czy środków kontrastowych. Jedynym przeciwwskazaniem do badania jest silna klaustrofobia

oraz obecność takich urządzeń, jak rozruszniki serca, implanty ślimakowe czy metalowego instrumentarium starego typu, wykonanego z materiałów ferromagnetycznych (Urbanik 2002; Young 2000).

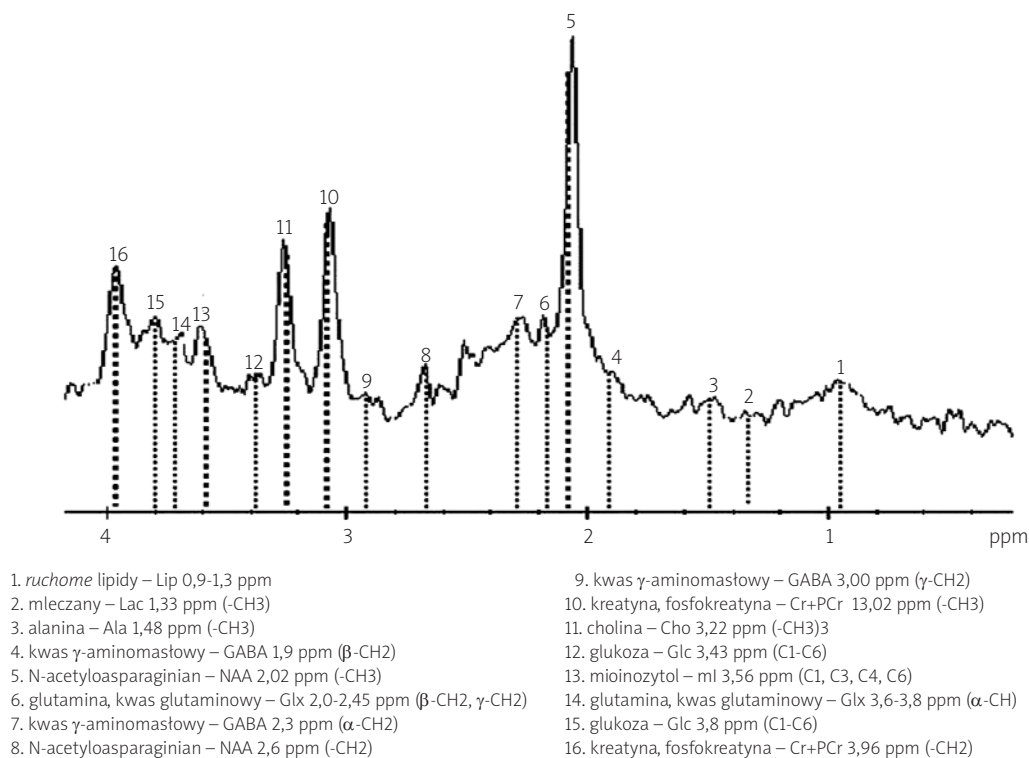
W praktyce w diagnostyce mózgowia stosowana jest spektroskopia protonowa MR (HMRS), pozwalająca na ocenę markerów funkcji neuronalnej, mieliny, błon komórkowych i przemiany aktywnych metabolitów.

W spektroskopii MR sygnały reprezentowane w postaci linii spektralnych – tzw. pików tworzących widmo – dają informacje o właściwościach biochemicznych wybranej objętości badanego obiektu. Pozycja pików określa rodzaj metabolitów, a pole powierzchni pod pikami jest miarą stężenia metabolitu w mierzonej próbce (Pan i wsp. 1998; Urbanik 2002; Urbanik i wsp. 2001) (ryc. 1.).

Oznaczanie i porównywanie stężeń metabolitów dla wybranych badanych lokalizacji pozwalają na ocenę:

- poziomu metabolizmu energetycznego mózgu – oznaczanie stężenia kreatyny/fosfokreatyny (Cr+/PCr),
- stopnia nasilenia rozpadu mieliny – choliny (Cho),
- ognisk martwicy – lipidów (Lip),
- określenie wskaźnika astrocytarnego – mioinozytolu (mI),
- obecności i stopnia niedotlenienia i niedokrwienia – kwasu mlekowego (Lac),
- żywotności i funkcjonowania neuronów – N-acetyloasparagianu (NAA),
- stosunku stężeń między neurotransmitterami pobudzającymi i hamującymi mózg – glutaminy (glu) i kwasu glutaminowego (gln)/kwasu γ -aminomasłowego (GABA),
- stężenia glukozy (Glc) – Glx to wspólny sygnał dla glukozy, kwasu γ -aminomasłowego, glutaminy i kwasu glutaminowego.

Analiza wyników HMRS uwzględnia identyfikację pików widma pojawiających się w stanach fizjologicznych i patologicznych, ocenę stężeń wybranych metabolitów lub obliczenie stosunków względnych (WSS) pomiędzy niektórymi z nich. Pozwala to zaobserwować dynamiczne zmiany metabolizmu, wykryć



Ryc. 1. Prawidłowe widmo HMRS mózgu ludzkiego

wczesne fazy patologii, różnicować zmiany morfologiczne, monitorować efekty terapii (Urbanik 2002).

Do zaburzeń psychicznych najczęściej badanych tą metodą należą otępienia (zwłaszcza choroba Alzheimera), schizofrenia oraz choroby afektywne (jedno- i dwubiegunowa).

Zmiany metaboliczne w widmie HMRS w chorobach afektywnych

Zmiany stężenia choliny i kreatyny (Cho, Cr)

Często wymienianym w piśmiennictwie zaburzeniem u pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową (ChAJ) są zmiany stężenia choliny (Cho) – zarówno jej podwyższenie, jak i rzadziej obniżenie w zależności od badania i ośrodka wykonującego.

Wykazano istotne podwyższenie względno stosunku stężeń (WSS) cholina/kreatyna (Cho/Cr) w 15 niezależnych badaniach, którymi objęto łącznie 250 pacjentów z ChAJ. Zmiany najczęściej obserwowano w zwojach podstawy, szczególnie w skorupie po stronie prawej, w okolicy oczodołowo-czołowej oraz rzadziej w hipokampie i zakręcie obręczy, co świadczy najprawdopodobniej o zmianie metabolizmu lub rozpadzie osłonek mielinowych w ostrej fazie

choroby (Martinez-Bisbal i wsp. 2004; Steingard i wsp. 2000; Vythilingam i wsp. 2003; Yildiz-Yesiloglu i wsp. 2006). Opisane powyżej zmiany metaboliczne związane z rozpadem osłonek mielinowych wydają się zgodne z wynikami badań z zastosowaniem rezonansu magnetycznego w ChAJ (Konarski i wsp. 2008), w których stwierdzono zmiany morfologiczne w płacie czołowym, szczególnie w okolicy oczodołowo-czołowej oraz w obszarach podkorowych (prążkowie, jądro migdałowe, hipokamp). W innych pracach nie zanotowano zmian WSS Cho/Cr w wybranych rejonach mózgu (Smith i wsp. 2003; Blasi i wsp. 2003). Uwidoczniono natomiast obniżenie WSS Cho/Cr u chorych z ChAJ, którzy odstawiли nagle leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI (Smith i wsp. 2003), a odwracalny wzrost WSS Cho/Cr w hipokampie w grupie 12 pacjentów z ChAJ po zabiegach elektrowstrząsowych (Ende 2000; Obergriesser i wsp. 2003). Autorzy niniejszej pracy sugerują, że wzrost stężenia choliny i związana z tym zmiana w przepuszczalności błony komórkowej może łączyć się z efektem terapeutycznym zabiegów elektrowstrząsowych. Nierozstrzygnięte, na razie, pozostaje zagadnienie wpływu depresji jednobiegunowej i jej leczenia na stężenie choliny (Sonawall i wsp. 1999).

Nie stwierdzono w ChAJ zmniejszenia stężenia fosfokreatyny (PCr) w 11 wybranych rejonach mózgu. Opisano natomiast wysoki poziom całkowitego stężenia kreatyny (Cr) w korze przedczołowej w grupie 17 pacjentów z ChAJ (Gruber i wsp. 2003). W związku z tym badacze ci podkreślają, że przy ocenie względnych stosunków stężeń wybranych metabolitów (np. Cho/Cr) należy brać pod uwagę aktualne stężenie kreatyny (Cr) z badanego miejsca, aby móc prawidłowo określić charakterystyczne zmiany (Gruber i wsp. 2003). Z kolei badanie 9 pacjentów z rozpoznaniem ChAD, leczonych litem lub walproinianem, wykazało pozytywną korelację pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych a WSS cholina/kreatyna-fosfokreatyna (Cho/Cr-PCr) w lewej korze obręczy. Z drugiej strony – WSS Cho/Cr-PCr w prawej korze obręczy był istotnie wyższy niż w kontrolnej grupie osób zdrowych. Co więcej, WSS Cho/Cr-PCr w prawej korze obręczy u osób nieotrzymujących leków przeciwdepresyjnych był znacząco wyższy w porównaniu z pacjentami leczonymi lekami przeciwdepresyjnymi (Moore i wsp. 2000). W innym badaniu, obejmującym 40 pacjentów z zaburzeniem afektywnym (18 – ChAD, 22 – ChAJ) oraz 20-osobową grupę zdrowych ochotników, zaobserwowano, że zarówno całkowita zawartość choliny, jak i WSS Cho/Cr-PCr oraz Cho/NAA w obrębie jąder podstawy w depresji dwubiegunowej są istotnie wyższe niż u osób niechorujących na zaburzenia nastroju i nie ulegają normalizacji po osiągnięciu remisji (Hamakowa i wsp. 2000).

Wymienione WSS w zależności od rodzaju schorzenia (zaburzenie jednobiegunowe lub dwubiegunowe) oraz lokalizacji, w której są oznaczone, mogą być potencjalnymi markerami depresji jako stanu lub cechy. Konieczne są dalsze badania dotyczące przydatności HMRS w monitorowaniu i prognozowaniu efektów leczenia.

Obserwowane w ChAJ i ChAD zmiany aktywności choliny oraz kreatyny odzwierciedlają zaburzenia w zakresie wewnątrzkomórkowego systemu przekazywania sygnałów – zależnego od fosfatydyloinozytolu – oraz wskazują na zaburzenie metabolizmu fosfolipidów błony neuronalnej, szczególnie w jądrach podstawy. Długotrwałe zmiany w metabolizmie mogą prowadzić do rozpadu osłonek mielinowych w ostrej fazie choroby.

Zmiany stężenia mioinozytolu (mI)

Coupland i wsp. (2005) opisali obniżenie stężenia mioinozytolu (mI) w okolicy przedczołowej

w grupie 13 pacjentów z ChAJ, które może być konsekwencją zaburzonego metabolizmu komórek gwałtownych i zmniejszenia ich gęstości. Mioinozytol wchodzi w skład fosfolipidów i znajduje się wyłącznie w astrocytach. W innym badaniu wykazano wzrost stężenia mioinozytolu w istocie białej płata czołowego w grupie 20 pacjentów z ChAJ i cukrzycą w porównaniu z 24 osobami z grupy kontrolnej, bez objawów depresyjnych (Ajilore i wsp. 2006). W ChAD w fazie manii stwierdza się wzrost stężenia mioinozytolu w płatach czołowych, skroniowych, zakręcie obręczy i jądrach podstawy, a brak zmian w fazie eutymii, co jest związane najpewniej z efektem terapeutycznym stabilizatorów nastroju (Silverstone i wsp. 2005). Zaobserwowano znaczący spadek stężenia mioinozytolu w płacie czołowym prawym po krótkoterminowym podaniu litu (5–7 dni), który utrzymywał się przy długotrwałym stosowaniu litu (3–4 tyg.) w grupie 12 pacjentów z epizodem depresyjnym w przebiegu ChAD (Moore i wsp. 1999). W czasie trwania badania stwierdzono istotne zmniejszenie poziomu depresji mierzonej skalą Hamiltona (HDRS).

Zmiany stężenia N-acetyloasparagianu (NAA)

W chorobie afektywnej jednobiegunowej w wielu przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono istotnego zmniejszenia stężenia NAA w okolicy hipokampa, płata skroniowego, kory grzbietowobocznej płata czołowego, dolnego zakrętu czołowego, kory potylicznej, przedniej i tylnej części obręczy, istoty białej kory przedczołowej, skorupy i wzgórza (Błasi i wsp. 2003; Smith i wsp. 2003; Vythilingam i wsp. 2003; Yildiz-Yesiloglu i wsp. 2006). Obserwacje te przemawiają za nieobecnością procesu neurodegeneracyjnego w powyżej opisanych miejscach, ponieważ NAA jest uznawany za wskaźnik żywotności i funkcjonowania neuronów (obserwuje się jego spadek po podaniu neurotoksyn). Ze względu jednak na dobrze udokumentowane badania opisujące specyficzne zmiany histopatologiczne zarówno w neuronach, jak i komórkach gwałtownych w korze przedczołowej w ChAJ (Rajkowska i wsp. 1999), można przyjąć, że ostateczna rola i znaczenie NAA w mózgowiu w chorobach afektywnych na obecnym etapie badań nie jest wyjaśniona. W chorobie Alzheimera obserwuje się znaczny spadek całkowitej objętości mózgu oraz obniżenie WSS NAA/Cr oraz NAA/ml (Urbanik 2002). W chorobach afektywnych nato-

miast całkowita objętość mózgu nie ulega redukcji (Konarski i wsp. 2008), co może pośrednio tłumaczyć brak istotnych zmian w stężeniu NAA. W grupie 20 pacjentów z ChAJ, nieotrzymujących leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z 18 zdrowymi ochotnikami, stwierdzono niższy poziom WSS NAA/Cr, nieosiągający statystycznej istotności w okolicy kory czołowej przyśrodkowej uczestniczącej w modulacji emocji i odpowiedzi na stres (Gonul i wsp. 2006). Autorzy tej pracy obserwowali po 4-tygodniowym leczeniu przeciwdepresyjnym w grupie pacjentów z ChAJ istotny statystycznie wzrost WSS NAA/Cr. Po zakończonym leczeniu nie obserwowano różnic wartości WSS NAA/Cr w grupie badanej i kontrolnej (Gonul i wsp. 2006). W mózgach 21 osób (u 12 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i u 9 zdrowych ochotników) podczas 4-tygodniowego stosowania litu stwierdzono wzrost całkowitego stężenia NAA. Obserwowano go we wszystkich badanych okolicach mózgu (w płacie czołowym, skroniowym, potylicznym, ciemieniowym). Wyniki tego badania sugerują, że przewlekłe podawanie litu może poprawiać funkcjonowanie neuronów. Wzrost stężenia NAA może łączyć się z prawdopodobnym neuroprotektynym działaniem litu (Moore i wsp. 2000). W innym badaniu nie uwidoczono wpływu zabiegów elektrowstrząsowych na stężenie NAA w hipokampie (Obergrisser i wsp. 2003). Wykazano istotne obniżenie WSS NAA/Cr w hipokampie w grupie 17 pacjentów z ChAJ z towarzyszącymi objawami psychotycznymi w porównaniu z 17 zdrowymi ochotnikami (Blasi i wsp. 2004), co może przemawiać za osłabieniem neurogenezy w tym rejonie w przebiegu ciężkiej depresji.

Zmiany stężenia glutaminianu, glutaminy i kwasu γ -aminomasłowego

Opisano podniesienie stężenia Glx w lewej korze przedczołowej w ChAD w epizodzie manii, co wskazuje na nadaktywność neuronów glutaminergicznych (Michale i wsp. 2003). Badanie 23 pacjentów z rozpoznaniem depresji dwubiegunowej, przed zastosowaniem leczenia lamotryginą, wykazało w porównaniu z 12 osobami z grupy kontrolnej znaczące podwyższenie aktywności glutaminianu (Glu), glutaminianu z glutaminą (Glx) oraz kreatyny (Cr) w korze przyśrodkowej przedczołowej i przedniej części obręczy, odzwierciedlające nasilenie aktywacji (niekiedy, jak można przypuszczać, nadmiernej i uszkodzającej) neuronów w tych

strukturach (Frye i wsp. 2007). Co więcej, u pacjentów z cechami melancholicznymi depresji stężenie Glu i Glx mieściło się na poziomie pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami z depresją bez cech melancholicznych. Stan remisji uzyskanej po zastosowaniu leczenia wiązał się natomiast z normalizacją stężenia markerów wzmożonej aktywności układu glutaminianergicznego. Zmiany obserwowane w rezonansie magnetycznym w korze przedczołowej (w postaci redukcji objętości), które wydają się istotne w patofizjologii ChAD (Starkowski i wsp. 2005; Konarski i wsp. 2008), są raczej zgodne z opisywanymi powyżej zmianami metabolicznymi. Autorzy tych badań sugerują, że niektóre zmiany w rezonansie magnetycznym w korze przedczołowej, jądrze migdałowatym oraz prążkowie są związane z wczesnym początkiem ChAD, a być może występują przed klinicznym ujawnieniem się choroby. Inne zmiany (w lewej dolnej korze przedczołowej, bocznych komorach, mózdzku) rozwijają się natomiast w związku z kolejnymi epizodami ChAD i jej progresją (Starkowski i wsp. 2005, Konarski i wsp. 2008). Prace te wskazują, że w przebiegu ChAD dochodzi do dysfunkcji połączeń kory przedczołowej ze strukturami podkorowymi (prążkowie, wzgórzem) oraz związanymi z nimi strukturami układu limbicznego (jądrem migdałowatym).

Porównanie obecnie nieleczonych 32 pacjentów z diagnozą depresji lub epizodu mieszanego w przebiegu ChAD I lub II z 26 zdrowymi ochotnikami wskazało na istotnie wyższe u osób w ostrej fazie ChAD stężenie mleczanów oraz glutaminianu, glutaminy i GABA w istocie szarej, sugerujące przesunięcie metabolizmu z fosforylacji oksydacyjnej w kierunku glikolizy (Dager i wsp. 2004). Ponadto zanotowano ujemną korelację pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych, mierzonym punkcją HDRS 17 (17-punktowa skala mierząca nasilenie depresji) a aktywnością kreatyny i fosfokreatyny w istocie białej.

Badanie 15 pacjentów z rozpoznaniem depresji nawracającej oraz 16 z rozpoznaniem depresji dwubiegunowej w fazie pełnej remisji, którzy nie otrzymywali leków psychotropowych, wykazało znaczące – w porównaniu z 18 zdrowymi ochotnikami – zmniejszenie stężenia kwasu γ -aminomasłowego i N-acetyloasparaginianu w korze potylicznej oraz istotnie statystycznie większe stężenia glutaminianu i glutaminy (Bhagwagar i wsp. 2007). W chorobie afektywnej jednobiegunowej, w przeciwieństwie do dwubiegunowej, zidentyfikowano niższe stężenie glu-

taminy/glutaminianów (Glx) w korze czołowej, co może łączyć się z odmiennością w patofizjologii chorób afektywnych (Yildiz-Yesiloglu i wsp. 2006). U 20 nieleczonych pacjentów z ChAJ w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono w okolicy grzbietowo-przyśrodkowej i przednio-bocznej kory przedczołowej mniejsze stężenie glutaminy/glutaminianów (Hasler i wsp. 2007). Opisane zmiany metaboliczne potwierdzają obserwacje histopatologiczne, które wykazały zmniejszenie gęstości komórek glejowych w wymienionych obszarach. W innym badaniu stwierdzono także niższe stężenie Glx w okolicy grzbietowo-przyśrodkowej kory przedczołowej w grupie 20 pacjentów z ChAJ, które korelowało z nasileniem objawów depresyjnych. W grupie tej po zabiegach elektrowstrząsowych uzyskano wzrost stężenia Glx, którego wartość po ukończeniu leczenia nie różniła się od wartości u zdrowych ochotników (Michale i wsp. 2005). Natomiast w grupie 16 pacjentów z ChAJ w porównaniu z grupą kontrolną nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu GABA w okolicy brzuszno-przyśrodkowej, grzbietowo-bocznej i przednio-przyśrodkowej kory przedczołowej (Hasler i wsp. 2005). Hasler i wsp. podkreślają znaczenie negatywnej korelacji między WSS Glx/GABA w okolicy brzuszno-przyśrodkowej kory przedczołowej a wiekiem zachorowania na depresję. W grupie 26 pacjentów z depresją poudarową stwierdzono podwyższenie WSS Glx/Cr w płacie czołowym w przeciwnej półkuli do miejsca udaru. Po 4 mies. od udaru nie odnotowano różnicy pomiędzy grupą badaną i kontrolną w stężeniu Glx (Głodzik-Sobańska i wsp. 2006). W korze potylicznej w grupie 33 pacjentów z ChAJ w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami stwierdzono istotnie statystycznie zwiększone stężenie glutaminy (Gln) i glutaminianów (Glu) i obniżone stężenie kwasu γ -aminomasłowego (GABA) (Sanacora i wsp. 2004). Obserwacje te potwierdziły także inne badania (Bhagwagar i wsp. 2007; Chang i wsp. 2003; Eden i wsp. 2006; Sanatora i wsp. 2002, 2003). Zmniejszone stężenie GABA stwierdza się także we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. U 11 pacjentów z ChAJ wykazano także istotny statystycznie wzrost stężenia GABA w korze potylicznej po 2-miesięcznym leczeniu farmakologicznym selektywnymi inhibitorami zwrotnymi serotoniny (Sanacora i wsp. 2003) i u 8 pacjentów po zabiegach elektrowstrząsowych (Sanacora i wsp. 2004). Ponadto obserwowano – w mniejszym zakresie – wzrost stężenia GABA po terapii poznawczo-behawioralnej.

Wyniki powyższych badań sugerują możliwość przewidywania pozytywnej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne za pomocą HMRS. Ponadto, porównując wyżej opisane zmiany metaboliczne w ChAJ i ChAD, stwierdza się przede wszystkim odmienności w stężeniach glutaminy/glutaminianów w korze czołowej, które mogą stanowić potencjalne markery zagrożenia rozwojem różnych zaburzeń afektywnych oraz markery obecności stanu depresyjnego (Eden i wsp. 2006).

Podsumowanie

Zastosowanie spektroskopii rezonansu magnetycznego wydaje się obiecującym narzędziem do lepszego zrozumienia mechanizmów patofizjologii zaburzeń afektywnych. Dzięki tej metodzie mogą zostać stworzone nowe, odmienne hipotezy, tłumaczące mechanizmy patogenezyczne choroby afektywnej jednobiegunowej i dwubiegunowej. Badanie to daje możliwość połączenia obserwacji na poziomie zmian metabolicznych z badaniami struktury (obrazowanie MR) i obrazem klinicznym. Metoda ta daje możliwość śledzenia dynamiki zmian w czasie. Trudno jest opisać wzorzec zmian metabolicznych typowych dla ChAJ i ChAD. Aktualne badania nie dają jednoznacznej odpowiedzi, często różnią się między sobą metodologią, strukturami mózgu i metabolitami poddanymi analizie. Wskazane są dalsze badania, które poszerzą rozumienie znaczenia zmiany stężeń określonych metabolitów w zaburzeniach afektywnych. Większość ww. badań charakteryzuje się stosunkowo małymi grupami przebadanych pacjentów. Konieczne jest przeprowadzenie badań z udziałem większej liczby chorych w celu uzyskania bardziej powtarzalnych i miarodajnych wyników. Ze względu na dużą wrażliwość badania i wiele zmiennych należy przebadać w miarę jednolite grupy pacjentów, z uwzględnieniem stosowanej farmakoterapii i stanu somatycznego. Jednak z dotychczasowych prac wynika, że najczęstszą zmianą w depresji jednobiegunowej jest wzrost stężenia choline – przede wszystkim w zwojach podstawy, korze przedczołowej, rzadziej w hipokampie i zakręcie obręczy. Wykazano lateralizację zmian w zależności od badanej struktury. Zmiany stężenia choline są proporcjonalne do natężenia objawów klinicznych. W ChAD stwierdza się także wzrost stężenia choline w jądrach podstawy i zakręcie obręczy, chociaż obserwacje te są słabiej udokumentowane niż w ChAJ i czasami sprzeczne. W ChAJ i ChAD nie stwierdza się

istotnego obniżenia stężenia N-acetyloasparagianu, poza niewielkimi zmianami w korze czołowej, jądrze ogoniastym i hipokampie. Wyniki te sugerują zmiany w przepuszczalności błon komórkowych, bez wyraźnego procesu neurodegeneracyjnego. Należy jednak podkreślić, że ostateczna rola i znaczenie NAA w mózgu w chorobach afektywnych na obecnym etapie badań nie jest wyjaśniona. Brak istotnych zmian w stężeniu NAA przemawia bardziej za związkiem zmian morfologicznych obserwowanych w rezonansie magnetycznym w chorobach afektywnych z konsekwencjami wczesnego zaburzenia neurorozwojowego niż procesu neurodegeneracyjnego. W innych pracach zwrócono uwagę, że w ChAJ, w przeciwieństwie do choroby afektywnej dwubiegunowej, występuje przede wszystkim mniejsze stężenie glutaminy/glutaminianów, niekiedy kwasu γ -aminomasłowego i mioinozytolu w korze czołowej lub okolicy przedczołowej. W stanie manii w ChAD natomiast obserwuje się znaczącą nadaktywność neuronów glutaminergicznych w korze przedczołowej. W fazie manii stwierdza się też wzrost stężenia mioinozytolu w płatach czołowych, skroniowych, zakręcie obręczy i jądrach podstawy. W korze potylicznej zarówno w ChAJ, jak i ChAD często stwierdza się zmniejszenie stężenia GABA i zwiększenie stężenia glutaminy oraz glutaminianów. Obserwacje te wskazują, że zwłaszcza w chorobie afektywnej dwubiegunowej dochodzi do zaburzenia stężeń stosunków między neurotransmiterami hamującymi i pobudzającymi mózg. Kwas glutaminowy jest głównym neuroprzekaznikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym. Długotrwałe, silne pobudzenie receptorów glutamatergicznych prowadzi do nadmiernej stymulacji neuronów, zaburzenia homeostazy jonów oraz metabolizmu energetycznego. Powoduje to aktywację enzymów katabolicznych i zahamowanie szlaków syntezy komórkowych, a także głębokie zaburzenia mechanizmów wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnałów. Konsekwencją wymienionych zmian może być osłabienie neurogenezy, wzrost rozpadu osłonek mielinowych, zwyrodnienie neuronów i zmiany w gęstości komórek glejowych. Specyficzne zmiany w rezonansie magnetycznym oraz histopatologiczne w chorobach afektywnych zostały potwierdzone licznymi badaniami (Bauer i wsp. 2003; Maletic i wsp. 2007; Starkowski i wsp. 2005; Konarski i wsp. 2008). Należy podkreślić, że w przeprowadzonych badaniach w chorobach afektywnych stwierdzano normalizację stężenia N-acetyloasparagianu, choli-

ny, mioinozytolu, kwasu γ -aminomasłowego, glutaminy oraz glutaminianów po uzyskaniu poprawy w wyniku zastosowania leków przeciwdepresyjnych, leków normotymicznych lub zabiegów elektrowstrząsowych. Leki stabilizujące nastrój w chorobie afektywnej dwubiegunowej, poprzez normalizację stężeń – zwłaszcza kwasu glutaminowego i mioinozytolu – mogą mieć działanie neuroprotektoryjne. W przyszłości spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego może być przydatna do oceny efektywności terapii. Zaletą spektroskopii protonowej jest jej nieinwazyjność, bezpieczeństwo i możliwość oceny przyżyciowo zachodzących zmian w mózgu. Jest to dobre narzędzie w diagnostyce różnicowej pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych.

Piśmiennictwo

1. Ajilore O, Haroon E, Kumaran S, et al. Measurement of brain metabolites in patients with type 2 diabetes and major depression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1224-1231.
2. Arnold DL, Mathews PM. Practical aspect of clinical applications of MRS in the brain. In: Young IR, Charles HC. *MR Spectroscopy: Clinical Applications and Techniques*. Martin Dunitz, London 1996; 139-159.
3. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Jezard P, et al. Reduction in occipital cortex gamma-aminobutyric acid concentrations in medication-free recovered unipolar depressed and bipolar subjects. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 806-812.
4. Blasi G, Bertolino A, Brudaglio F, et al. Hippocampal neurochemical pathology in patients at first episode of affective psychosis: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Psychiatry Res* 2004; 131: 95-105.
5. Burtscher IM, Holtas S. Proton MR spectroscopy in clinical routine. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 560-567.
6. Chang L, Cloak CC, Ernst T. Magnetic resonance spectroscopy studies of GABA in neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 7-14.
7. Coupland NJ, Ogilvie CJ, Hegadoren KM, et al. Decreased prefrontal myoinositol in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1526-1534.
8. Dager SR, Friedman SD, Parow A, et al. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 450-458.
9. Ende G, Demirakca T, Tost H. The biochemistry of dysfunctional emotions: proton MR spectroscopic findings in major depressive disorder. *Prog Brain Res* 2006; 156: 481-501.
10. Epperson CN, Gueorguieva R, Czarkowski KA, et al. Preliminary evidence of reduced occipital GABA concentrations in puerperal women: a 1H-MRS study. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 186: 425-433.
11. Frye MA, Watzl J, Banakar S, et al. Increased anterior cingulate/medial prefrontal cortical glutamate and creatine in bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2490-2499.
12. Glodzik-Sobanska L, Slowik A, McHugh P, et al. Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy in post-stroke depression. *Psychiatry Res* 2006; 148: 111-120.

13. Gonul AS, Kitis O, Ozan E, et al. The effect of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate levels of medial frontal cortex in drug-free depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 120-125.
14. Gruber S, Frey R, Mlynárik V, et al. Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by 1H-MRS at 3 Tesla. *Invest Radiol* 2003; 38: 403-408.
15. Hamakawa H, Kato T, Murashita J, Kato N. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 53-58.
16. Hasler G, Neumeister A, van der Veen JW, et al. Normal prefrontal gamma-aminobutyric acid levels in remitted depressed subjects determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 969-973.
17. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 193-200.
18. Kaufman MJ, Henry ME, Frederick B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome is associated with a rostral anterior cingulate choline metabolite decrease: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 534-539.
19. Konarski J, McIntyre, Roger S, et al. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar versus major depressive disorder. *Bipolar Disorder* 2008; 10: 1-37.
20. Maletic V. What clinicians need to know about neuroprotective issues in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 29.
21. Martínez-Bisbal MC, Arana E, Martí-Bonmatí L, et al. Cognitive impairment: classification by 1H magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Neurol* 2004; 11: 187-193.
22. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, et al. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med* 2003; 33: 1277-1284.
23. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, et al. Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the dorsolateral prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 2003; 168: 344-346.
24. Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, et al. Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disorder* 2000; 2: 207-216.
25. Moore GJ, Bebchuk J, Parrish JK. Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1902-1908.
26. Moore GJ, Bebchuk JM, Hasanat K, et al. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 2000; 48: 1-8.
27. Obergriesser T, Ende G, Braus DF, Henn FA. Long-term follow-up of magnetic resonance-detectable choline signal changes in the hippocampus of patients treated with electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 775-780.
28. Pan JW, Twieg DB, Hetherington HP. Quantitative spectroscopic imaging of the human brain. *Magn Reson Med* 1998; 40: 363-369.
29. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1083-1084.
30. Renshaw PF, Parow AM, Hirashima F, et al. Multinuclear magnetic resonance spectroscopy studies of brain purines in major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2048-2055.
31. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 705-713.
32. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, et al. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 577-579.
33. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Krystal JH. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 663-665.
34. Silverstone PH, McGrath BM, Kim H. Bipolar disorder and myoinositol: review of magnetic resonance spectroscopy findings. *Bipolar Disorder* 2005; 24: 359-369.
35. Smith EA, Russell A, Lorch E, et al. Increased medial thalamic choline found in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder versus major depression or healthy control subjects: a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1399-1405.
36. Starkowski S, Delbello SM, Adler MP. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry* 2005; 10: 105-116.
37. Steingard RJ, Yurgelun-Todd DA, Hennen J, et al. Increased orbitofrontal cortex levels of choline in depressed adolescents as detected by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 1053-1061.
38. Urbanik A. Ocena procesu starzenia się mózgu metodą protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego. Rozprawa habilitacyjna. Wydawnictwo Dęby Rogalińskie, Kraków 2002.
39. Vythilingam M, Charles HC, Tupler LA, et al. Focal and lateralized subcortical abnormalities in unipolar major depressive disorder: an automated multivoxel proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 744-750.
40. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2006; 147: 1-25.
41. Young IR. *Methods in Biomedical Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy*. Wiley, New York 2000.