

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ЛИМБИЧЕСКИХ СТРУКТУР МЕДИАЛЬНОЙ ЧАСТИ ВИСОЧНОЙ ДОЛИ И ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Кашапов Феликс Фаритович

врач

Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа

Аннотация. Успехи в области современных технологий нейровизуализации: позитронно-эмиссионной томографии, функциональной магнитно-резонансной томографии, спектрографии, трактографии и других методик, позволили в настоящее время подтвердить давние предположения клиницистов и физиологов о наличии связи между структурами медальной части височной доли (в первую очередь миндалевидным комплексом) и тревожными расстройствами.

Ключевые слова: миндалевидный комплекс, тревожно-депрессивные расстройства, позитронно-эмиссионная томография, функциональная магнитно-резонансная томография.

BRAIN IMAGING OF SOME LIMBIC STRUCTURES IN THE MEDIAL PART OF THE TEMPORAL LOBE AND ANXIETY DISORDERS

Kashapov Felix Faritovich

doctor

G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa

Abstract. Advances in the field of modern technologies of neuroimaging: positron emission tomography, functional magnetic resonance imaging, spectrography, tractography, and other practices allowed at present to confirm a long-standing assumption of clinicians and physiologists on the relationship between the structures of the medial part of the temporal lobe (especially the amygdala complex) and anxiety disorders.

Keywords: amygdaloid complex, anxiety-depressive disorder, positron emission tomography, functional magnetic resonance imaging.

Современная нейровизуализация все чаще применяется как при экспериментальном, так и при клиническом исследовании различных нарушений поведения, в том числе широко распространённых в популяции тревожно-депрессивных расстройств. По мнению ряда ученых, центральную роль в патогенезе этих процессов занимает миндалевидный комплекс.

Амигдала – центральное звено в генезе различных этапов аффективного процесса – восприятия, переживания и выражения эмоции. Миндалевидный комплекс предоставляет эмоциональную оценку внешних сигналов - стимулов, обрабатываемых на уровне коры, и данных об основных мотивационных потребностях конкретного индивида. Стимулы, получившие эмоциональную окраску, значительно лучше фиксируются памятью. Помимо этого, миндалина участвует в отслеживании опасности и реагировании на эмоционально значимые раздражители, например, на мимическое выражение ярости. Негативно окрашенные настроения и эмоции, такие как ярость, страх или горе, перерабатываются корой правого полушария при непосредственном участии миндалевидного комплекса (Ньюкиктьен Ч., 2009).

Ряд авторов утверждает, что миндалина может осуществлять прямой контроль деятельности гипоталамуса и оказывать патогенетическое влияние на работу системы физиологического стресса (Tebartz van Elst et al., 2003). Миндалевидный комплекс представляет собой нуклеоформное скопление нейронов, слоистых структур и переходных гистологических формаций. Не исключено, что это территория, на которой впервые на основании ядер начали появляться первые примитивные корковые структуры, называемые палеокортексом (Акмаев И.Г, Каллимулина Л.Б., 1993).

Амигдалу можно рассматривать, как переходную форму от хаотической цитоархитектоники к упорядоченной, нечто среднее между ядерным и экраным типом организации групп клеток (Заварзин А.А., 1986).

Филогенетически миндалина проделала путь от небольшой, нечетко дифференцированной клеточной массы у миног до отчетливо выделяемых двух больших ядерных групп млекопитающих с особо развитой базолатеральной группой.

Н. Koikegami в 1963 г описал две ядерные группы – базолатеральную, включающую латеральное ядро и латеральную часть базального ядра, и кортикомедиальную, в которую вошли медиальное, кортикальное, центральное ядра и мелкоклеточная часть базального ядра. Первая группа в ответ на электростимуляцию давала ответы, характерные для возбуждения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и экстрапирамидной системы, вторая – реакции, свидетельствующие о возбуждении симпатического отдела (Koikegami H., 1963).

A.J. Zolovick предположил, что базолатеральный отдел доминирует над кортикомедиальным, оказывая на него тоническое тормозное влияние, которое может модулироваться при стимуляции медиальной амигдалы или при разрушении базолатерального комплекса (Zolovick A.J., 1972). В дальнейшем эта гипотеза была подтверждена С.А. Чепурновым (Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е., 1981) и M. Fonberg (Fonberg M., 1974). Методы нейровизуализации в настоящее время не могут отобразить особенности функции подъядер амигдалы (Adolphs R., 2003).

В числе наиболее хорошо изученных проявлений активности МК-обоснованное опасение (чувство страха) (Aupperle R.L., 2010; Davis M., 1992; LeDoux J., 1998), «выученная беспомощность» (Amat J., Baratta M.V., Paul E. et al., 2005; Marier S.F., 2006), и разрушение «материнско-младенческой связи» (Pardo J.V, Sheikh S.A., Schwindt G.C. et al., 2007). Эксперименты на животных показали, что при разрушении этой связи появляются изменения на молекулярном уровне – модулируется амигдалиарная транскрипция к снижению экспрессии гуанилатциклазы 1 α 3 в латеральных и базальных подъядрах миндалины (Sabatini M.J., Ebert P.,

Lewis D.A. et al., 2007), что у приматов в клинике проявляется усилением депрессии и тревоги (Harlow H.F., 1959; Harlow H.F., 1974).

Исследования на здоровых добровольцах также выявили связь миндалины (и сенсорной коры) с ощущением и восприятием эмоций (Canli T., 2005; Canli T., 2000; Damasio A.R., 2000; Gotlib I.H., 2005; Hamann S.B., 1999; Morris J.S., 1999). Оказалось, что аверсивные обонятельные и звуковые стимулы активизируют МК и ассоциативную сенсорную кору, изменяя региональный мозговой кровоток более чем на 10 % (Zald D.H., 1998; Zald D.H., 1997), причем это изменение коррелирует с аверсивным стимулом (Liotti M., 2000; Liberzon I., 2006; Mayberg H.S., 1999; Shin L.M., 1999).

Для депрессии специфичны изменения в амигдале, лобной коре и гиппокампе. Характер выявляемых изменений непостоянен. При монополярном депрессивном расстройстве в пожилом возрасте выявляются атрофия лобных долей и базальных ганглиев, при биполярном и униполярном аффективном расстройстве помимо атрофии гиппокампа, отмечаются изменения размера миндалины (Altschuler L.L., 1998; Aupperle R.L., 2010; Frodl T. et al., 2002; Sheline Y.I., 2001; Strakowski S.M., 1999). Схожие данные были получены при депрессии у больных с височной эпилепсией и генерализованными фобиями (Brenner J.D., 2000; De Bellis, 2001; Tebartz van Elst L., 1999; Tebartz van Elst L., 2000; Tebartz van Elst L., 2003).

Особый интерес, прежде всего в связи с полученными структурными данными об увеличении МК при униполярной и биполярной депрессии, представляет работа W.C. Drevets и сотрудников, которым удалось доказать усиление кровотока преимущественно в левой миндалине, как маркер состояния при семейной меланхолической депрессии (Drevets W.C. 2000). Усиленный кровоток в миндалине сохранялся и после ремиссии депрессивного состояния; эти данные, по крайней мере принципиально, были подтверждены исследованиями другой рабочей группы

(Abercrombie H.C., 1998). Группа W.C. Drevets повторила свою работу и получила сходные результаты. Также было уточнено, что схожие данные были получены также при биполярной депрессии, но не при неспецифических депрессивных синдромах (Drevets W.C., 2002; Drevets W.C., 1998). Далее, им удалось показать связь между усилением потребления глюкозы в миндалине и повышением уровня кортизола в крови.

При депрессиях, помимо нарушений метаболизма в префронтальной и орбитофронтальной коре, отмечаются изменения в передней части поясной извилины, верхней височной извилине и МК (Beauregard M., 1998; Beauregard M., 2001; Lane R.D., 1997; Soares J.C., 1997).

У пациентов с ларвированной депрессией при проведении фМРТ на фоне антидепрессивной терапии наблюдается увеличение интенсивности BOLD-сигнала [Blood Oxygenation Level Dependent] в области миндалины (Sheline YI et al., 2001).

Угнетение мозгового ответа на усложнение стимульного материала (интенсификация когнитивной нагрузки и формирование фрустрации) при проведении фМРТ у больных с депрессией обнаруживается билатерально: в телах хвостатых ядер (более выражено слева), в парагиппокампальных извилинах и миндалинах (ПБ 34, более выражено справа). Изменение чувствительности импульсной последовательности градиентного эха к изменению оксигенации крови в указанных областях оказалось наиболее достоверным, согласно Whole-Brain-анализу. Ответ миндалины достоверно ниже, а интенсификация ответа хорошо видна в процессе терапии. Эффект научения исключен проведением нескольких фМРТ-сканирований в течение одного дня. Угнетение активности МК вплоть до «функционального выключения» в исследовании отмечалось примерно в равной степени у больных с депрессиями различного генеза (реактивной [F43], органической [F06], эндогенными [F31-33, F20, F25]) (Труфанов Г.Е., 2015).

В одном из первых больших нейровизуализационных исследований мозга М. Hornig с соавторами использовали гексаметилпропаноламин при изучении регионального мозгового кровотока с помощью ОФЭКТ у пациентов с фармакорезистентными и нерезистентными депрессивными расстройствами. Исследование интересующего региона посредством многократного сравнения с общей мозговой корковой активностью показало гиперактивность амигдаллярно-гиппокампальной области у пациентов с фармакорезистентными депрессивными расстройствами по сравнению с больными курабельными депрессиями (Hornig M., 1997).

Методами ПЭТ активность мозга можно изучать не только в состоянии покоя, но при стимуляции мозговой деятельности. В отечественном исследовании Г.Е. Труфанова и соавторов (ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой) выявлен гипометаболизм в миндалинах у больных с фармакорезистентными депрессиями, как до лечения антидепрессантами, так и после лечения.

В целом можно заключить, что по данным многочисленных исследований, патологические отклонения церебрального кровотока и уровня метаболизма глюкозы выявляются главным образом в различных областях префронтальной коры и лимбической системы (в т.ч. миндалине) как при униполярной, так и при биполярной депрессии.

В исследованиях визуализации лигандов также есть определенные наработки. Состояние серотонинергической системы исследуют с помощью пробы с отменой триптофана. Синтез серотонина в нервной системе, как известно, зависит от присутствия триптофана. Эта незаменимая аминокислота является предшественником серотонина и поступает в организм только с пищей. В ходе пробы с помощью ПЭТ исследуют чувствительность серотонинергической системы к уменьшению поступления триптофана в пищеварительный тракт. При этом удалось показать, что у больных депрессией отмена триптофана приводит к ослаблению метаболизма в области таламуса, префронтальной коры (Bremner J.D.,

1997), уменьшению кровотока в стволе мозга и миндалине. Один из известных дофаминергических трактов берет начало в ядрах вентральных отделов крыши среднего мозга (ventral tegmental area, VTA), откуда иннервирует миндалину, прилежащее ядро и префронтальную кору.

Исследования методом фМРТ очень популярны в экспериментах на здоровых испытуемых. Выявлено, что критически важными для обработки эмоционально значимой информации являются такие ареалы, как миндалина, островок, глазнично-лобная кора и таламус. Однако присутствие неконтролируемых в настоящее время привходящих переменных значительно осложняет применение метода у пациентов с психическими расстройствами и потому работ такого характера опубликовано немного (Keightley M.L., 2003).

Siegle и сотрудники (2002 г.) показали, что пациенты с депрессией реагируют на предъявление эмоционально значимых слов отчетливо повышенной и пролонгированной активацией миндалины. Это согласуется с результатами ПЭТ-исследований (Drevets et al., 1999; Drevets, 2002; Sheline, 2001).

В исследованиях, когда сравнивались здоровые испытуемые и больные с биполярной депрессией при их погружении в печальное состояние показом соответствующего материала, выявлен сниженная активация в дорсолатеральной префронтальной коре и повышена активация в миндалине (Yurgelun-Todd D.A., 2000). Повышенная активность в миндалине в ответ на предъявление печальных зрительных стимулов является характерной и обнаруживается в большинстве исследований, проведенных на больных с депрессией (Drevets, 1992; Drevets, 2002; Sheline, 2001; Thomas, 2001; Siegle G.J., Hasselmo M.E., 2002; Siegle G.J., 2002; Siegle G.J., 2002). Следует отметить, что Thomas и сотрудники выявили такую реакцию у детей только при страхах, но не при депрессивных состояниях (Thomas K.M., 2001).

ФМРТ-исследования, проведенные до и после применения антидепрессанта венлафаксина указывали на то, что после лечения у больных депрессией при положительной реакции на лечение происходит нормализация повышенной активности в миндалине (Sheline, 2001).

Можно заключить, что во многих исследованиях было показано, что МК является центральным местом изменений, что подтверждается ПЭТ и структурной МРТ (Вальтер Х., 2010).

Выводы. Таким образом, следует отметить важность, а по ряду мнений и центральную значимость миндалевидного комплекса в развитии указанных психопатологических расстройств. Вместе с тем возможности современной нейровизуализации пока не позволяют выделить разницу в активности разных подъядер и показывают только уровень возбуждения амигдалы в целом.

Список использованных источников

1. Заварзин А.А. Труды по теории параллелизма и эволюционной динамике тканей: к 100 летию со дня рождения. Л.: Наука. Ленинградское отделение, 1986.
2. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. М.: МИА, 2010.
3. Труфанов Г.Е. Нейровизуализация депрессивных расстройств. СПб., 2015.
4. Ньюкиктьен Ч. Детская поведенческая неврология. Т. 1. М.: Теревинф, 2009.
5. Вальтер Х. Функциональная визуализация в психиатрии и психотерапии. М., 2010.
6. Adolphs R. Is the human amygdala specialized for processing social information? / R. Adolphs // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003.
7. Altschuler L.L. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity / L.L. Altschuler, G. Bartzokis, T. Grieder et al. // Arch. Gen. Psychiatry. 1998.
8. Amat J. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus / J. Amat, M.V. Baratta, E. Paul et al. // Nat. Neurosci. 2005.
9. Beauregard M., Levesque J., Bourgouin P. Neural correlates of conscious self-regulation of emotion // J. of Neuroscience. 2001.

10. Brenner J.D. Hippocampal volume reduction in major depression / J.D. Brenner, M. Narayan, E. R. Anderson et al. // *Am. J. Psychiatry*. 2000.
11. Canli T. Amygdala reactivity to emotional faces predicts improvement in major depression / T. Canli, R.E. Cooney, P. Goldin et al. // *Neuroreport*. 2005.
12. Damasio A.R. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions / A.R. Damasio, T.J. Grabowski, A. Bechara et al. // *Nat. Neurosci*. 2000.
13. De Bellis M.D., Hall J., Boring A.M. A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder // *Biol. Psychiatry*. 2001.
14. Drevets W.C., Videen T.O., Price J.L., Preskorn S.H., Carmichael S.T., Raichle M.E. A functional anatomical study of unipolar depression // *J. of Neuroscience*. 2000.
15. Drevets W.C. Functional neuroimaging correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism / W.C. Drevets, W. Bogers, M.E. Raichle // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2002.
16. Frodl T., Meisenzahl E., Zetsche T. et al. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression // *Biol. Psychiatry*. 2002.
17. Gotlib I.H. Subdual anterior cingulate activation to valenced emotional stimuli in major depression / I.H. Gotlib, H. Sivers, J.D. Gabrieli // *Neuroreport*. 2005.
18. Hamann S.B. Normal recognition of emotional similarity between facial expressions following bilateral amygdala damage / S.B. Hamann, R. Adolphs // *Neuropsychologia*. 1999.
19. Keightley M.L., Winocur G., Graham S.J., Mayberg H.S., Hevenor S.J., Grady C.L. An fMRI study investigating cognitive modulation of brain regions associated with emotional processing of visual stimuli // *Neuropsychologia*. 2003.
20. Liotti M. Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects implications for affective disorders / M. Liotti, H.S. Mayberg // *Biol. Psychiatry*. 2000.
21. Liberzon I. Neuroimaging studies of emotional responses in PTSD / I. Liberzon, B. Martis // *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2006.
22. Marier S.F. Behavioral control the medial prefrontal cortex and resilience / S.F. Maier, J. Amat, M.V. Baratta et al. // *Dialogues Clin. Neurosci*. 2006.
23. Morris J.S. Saying it with feeling neural responses to emotional vocalizations / J.S. Morris, S.K. Scott, R.J. Dolan // *Neuropsychologia*. 1999.
24. Pardo J.V. Functional Neuroimaging in Treatment-Resistant Depression / J.V. Pardo, S.A. Sheikh, G.C. Schwindt et al. // *Depression Mind and Body*. 2007.

25. Sabatini M.J. Amygdala gene expression correlates of social behavior in monkeys experiencing maternal separation / M.J. Sabatini, P. Ebert, D.A. Lewis et al. // J. Neurosci. 2007.
26. Sheline Y.I. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment an fMRI study // Biol. Psychiatry. 2001.
27. Shin L.M. Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in child-hood sexual abuse-related PTSD: a PET investigation / L.M. Shin, R.J. McNally // Am. J. Psychiatry. 1999.
28. Siegle G.J., Hasselmo M.E. Using connectionist models to guide assessment of psychological disorder // Psychological Assessment. 2002.
29. Strakowski S.M., DelBello M.P., Sax K.W., Zimmerman M.E., Shear P.K., Hawkins J.M., Larson E.R. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder // Archives of General Psychiatry. 1999.
30. Tebartz van Elst L, Woermann F.G., Lemieux L., Trimble M.R. Amygdala enlargement in dysthymia – a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy // Biol. Psychiatry. 1999.
31. Tebartz van Elst et al. Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: A volumetric magnetic resonance imaging study // J. Biological Psychiatry. 2003.
32. Yurgelun-Todd D.A., Gruber S.A., Kanayama G., Killgore W.D., Baird A.A., Young A.D. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder // Bipolar Disorders. 2000.