

Interesting Topic

เรื่อง **BRAIN IMAGING IN PSYCHIATRIC DISORDER**

วันอังคารที่ 19 มิถุนายน 2544 เวลา 13.30 – 15.30 น.

ห้องประชุมภาควิชาจิตเวชศาสตร์ ชั้น 7 คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

อาจารย์ศิริไชย หงษ์สงวนศรี ประธาน

แพทย์หญิงเบญจมาศ พลฤกษ์กานนท์ ผู้นำเสนอรายงาน

ในปัจจุบันวงการจิตเวชเจริญก้าวหน้าขึ้นอย่างรวดเร็ว imaging studies เป็นส่วนหนึ่งที่จะช่วยให้จิตแพทย์ได้รับรู้ข้อมูลต่าง ๆ เกี่ยวกับโครงสร้างรวมทั้งหน้าที่ของสมอง อันนำมาซึ่งการเปลี่ยนแปลงความเข้าใจต่อโรคหรืออาการทางจิตเวชในแง่ของจิตใจมาสู่ความผิดปกติทางสมอง

สำหรับในบทความนี้ผู้จัดทำจะได้นำเสนอในแง่หลักการโดยสรุปของ neuroimaging ทั้งประเภทที่เกี่ยวข้องกับโครงสร้างของสมอง (structural neuroimaging) และหน้าที่ของสมอง (functional neuroimaging) รวมทั้งรวบรวมข้อมูลที่ได้จาก neuroimaging ทั้งสองประเภทในโรคทางจิตเวชที่สำคัญ ได้แก่ โรคจิตเภท (Schizophrenia) โรคความผิดปกติทางอารมณ์ (Mood disorder) และโรคกลุ่มวิตกกังวล (Anxiety disorder)

PRINCIPLES OF NEUROIMAGING TECHNIQUES

Neuroimaging techniques แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ดังนี้

- 1) Structural neuroimaging techniques ได้แก่
 - 1.1 Computerized Topography (CT)
 - 1.2 Magnetic Resonance Imaging (MRI)
- 2) Functional neuroimaging techniques ได้แก่
 - 2.1 Positron Emission Topography (PET)
 - 2.2 Single Photon Emission Computed Topography (SPECT)
 - 2.3 Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)
 - 2.4 Functional Magnetic Resonance Image (Functional MRI)
 - 2.5 Imaging Receptors
 - 2.6 Electroencephalograph Topographical Mapping (EEG Mapping)
 - 2.7 Magnetoencephalography (MEG)

STRUCTURAL NEUROIMAGING TECHNIQUES

เป็นเทคนิคซึ่งสามารถแสดงถึงโครงสร้าง (structure) และ กายวิภาค (neuroanatomy) ของสมองได้แก่

1. CT หลักการคือ ความสามารถของเนื้อเยื่อต่าง ๆ (organic tissue) ในการดูดซับ (absorb) ลำแสง X-ray นั้นแตกต่างกัน ซึ่งลำแสง X-ray ที่เจือจางไปจาก tissue absorption จะถูกวัดโดยเครื่องตรวจวัดรังสี (radiation detectors) อีกที โดยจะพบว่า air และ cerebrospinal fluid (CSF) ซึ่งลำแสงเจือจางน้อยจะเห็นเป็นสีดำ ส่วน bone ซึ่งลำแสงเจือจางมากจะเห็นเป็นสีขาว และ brain tissue เห็นเป็นสีเทา
2. MRI หลักการคือ ความสามารถของ organic tissue ซึ่งอยู่ในสนามแม่เหล็ก ในการ absorb พลังงานจากคลื่นวิทยุ (radio waves) และแพร่กระจายคลื่นวิทยุกระทบบน organic tissue และ 2) ส่งคลื่นวิทยุออกมาสร้างเป็นภาพ ซึ่งแตกต่างกันในแต่ละ tissues และแต่ละ phase ของ MRI

MRI ราคาแพงกว่า CT แต่ละสามารถให้รายละเอียดของความแตกต่างระหว่าง gray และ white matter ชัดเจน ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อ white matter diseases เช่น multiple sclerosis นอกจากนี้ใน bone regions เช่น basal frontal lobes ก็ไม่มีผลรบกวนภาพใน MRI ดังเช่นใน CT

FUNCTIONAL NEUROIMAGING TECHNIQUES

เป็นเทคนิคที่แสดงถึงหน้าที่ของสมองส่วนต่าง ๆ ซึ่งได้แก่

1. PET หลักการคือ การให้สารกัมมันตรังสี (radioactive isotopes) ซึ่งติดอยู่กับตัวติดตามร่องรอย (tracers) เข้าไปในสมองส่วนต่าง ๆ ที่กำลังทำหน้าที่อยู่ เมื่อ radiolabelled tracers ผ่าน blood-brain barrier และปลดปล่อย gamma rays หรือ photons ออกมาแล้ว จะถูกตรวจจับโดยเครื่องตรวจจับแล้วสร้างเป็นภาพออกมา

Radioisotopes ที่ใช้ใน PET มีมากมาย เช่น ^{11}C (Carbon-11), ^{13}N (Nitrogen-13), ^{15}O (Oxygen-15) และ ^{18}F (fluorine-18) ซึ่งจะปลดปล่อยอนุภาคที่เป็นประจุบวก (positron) ออกมาได้

2. SPECT ใช้หลักการทำนองเดียวกับ PET คือตรวจจับ gamma rays หรือ photons ที่ออกมาจากสมอง หลังจากที่ได้รับสารกัมมันตรังสี radiotracer isotope เข้าทางเส้นเลือดแล้ว แต่ความแตกต่าง คือ SPECT นั้นใช้ radiotracer isotopes ซึ่งปลดปล่อย single photons เท่านั้น ได้แก่ ^{123}I (iodine-123) ^{99}Tc (technetium-99m)

3. MRS เป็น non-invasive in vivo approaches ในการวัดการเปลี่ยนแปลงในแง่เมตาบอลิซึม และสรีรวิทยาของเนื้อเยื่อที่มีชีวิตต่าง ๆ (metabolic and physiological changes) โดยยึดหลักการ nuclear magnetic resonance ดังที่ใช้ใน MRI มาช่วย

หลักการ MRS คือ การวัดความเข้มข้นที่แตกต่างกันของสารเคมีในสมอง โดยการตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงไปของสารเคมี ซึ่งเกิดขึ้นในสมองส่วนต่าง ๆ ในสภาวะที่ต่างกัน ภายใต้สนามแม่เหล็ก

4. Functional MRI ใช้หลักการทำนองเดียวกับ MRS แต่ต่างกันที่สามารถตอบสนองข้อจำกัดของ MRS ในแง่ spatial และ temporal resolution โดยใช้เทคนิคในการตรวจวัดความเปลี่ยนแปลงระหว่าง deoxygenated และ oxygenated area ที่เรียกว่า BOLD (blood oxygen level dependent) imaging เข้ามาช่วย
5. Imaging Receptors ถูกนำมาใช้มากในแง่เภสัชวิทยาของยาทางจิตเวชในลักษณะ in vivo ซึ่งก็คือการศึกษาการทำงานของสารสื่อประสาท (neurotransmitter function) โดยประยุกต์ใช้หลักการของ PET และ SPECT
6. EEG Mapping หลักการคือ ติด electrodes ในสมองส่วนต่าง ๆ ที่จะแสดงกระแสไฟฟ้าออกมาให้ตรวจจับได้แตกต่างกันไป ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับ MRI, PET หรือ SPECT จัดว่าราคาถูกมาก แต่อาจจะมีเฉพาะเจาะจงกับ brain areas ต่าง ๆ ในสมองไม่มากนัก
7. MEG หลักการคล้ายคลึงกับ EEG Mapping ต่างกันในแง่ว่า EEG Mapping เป็นการรวบรวมกระแสจากสนามไฟฟ้า (voltage fields) ในขณะที่ MEG เป็นการวัดจากสนามแม่เหล็ก (magnetic field)

Brain Imaging in Schizophrenia

Structural Imaging in Schizophrenia

- CT.**
- Lateral and third ventricle enlargement ใช้ most popular index คือ ventricle: brain ratio (VBR) แสดงถึงสัดส่วนของ ventricular เทียบกับ intracranial area ใน section เดียวกัน ซึ่งไม่มีประสิทธิภาพพอที่จะใช้ บอกถึง minor changes in ventricular volume
 - reduction in cortical volume
 - มีรายงานถึง abnormal cerebral asymmetry , reduced cerebellar volume and brain density changes ซึ่งทั่วไปมักมีความสัมพันธ์กันระหว่าง CT scans abnormalities กับ deficit or severity of symptoms, neuropsychiatric impairment, poor premorbid adjustment and poor response to medication
 - CT abnormalities in schizophrenia ไม่ได้เป็นความผิดปกติที่จะเฉพาะเจาะจง สามารถพบได้ในผู้ป่วย neuropsychiatric conditions อื่น ได้แก่ affective disorder, alcohol related disorders and dementias
- MRI**
- ยืนยันหลักฐานที่พบจาก CT และช่วยให้เข้าใจ pathophysiology ดีขึ้น

Ventricular abnormalities

- widening of CSF spaces in ventricles and sulci
- หลักฐานสำคัญคือการศึกษาใน monozygotic twins ซึ่ง discordant for schizophrenia พบว่าในแฝดคนที่ป่วยเป็น schizophrenia มี cerebral ventricles ใหญ่กว่าในแฝดคนที่ไม่ป่วย แม้ว่าขนาดของ cerebral ventricles ในแฝดคนที่ป่วยจะยังอยู่ใน normal range ก็ตาม นั่นคือเป็นลักษณะของ increasingly quantitation

Brain size

- reduced cerebral size ซึ่งเป็นลักษณะ global reduction in gray matter volume

Corpus Callosum

- anomaly related developmentally to corpus callosum ได้แก่ cavum septum pellucidum ซึ่งเป็น congenital cystic space ที่พบใน midline fibrous panel ที่แยก frontal horns จากกัน
- ในแง่ขนาดของ corpus callosum ยังไม่ได้ข้อสรุปชัดเจน

Frontal lobe

- พบว่า frontal size ไม่มีความแตกต่างจากคนปกติ แต่จาก high – resolution MRI พบมี specific gray – and white – matter reduction in frontal lobes in subgroup of schizophrenic patients

Temporal lobe

- reduction in temporal lobe gray matter ซึ่งสัมพันธ์กับ enlargement of lateral ventricles
- superior resolution of MRI แสดง reduction of hippocampal – amygdala complex and parahippocampal gyrus volume
- reduction in volume of superior temporal gyrus, more significant in left side สัมพันธ์กันกับ severity of auditory hallucinations

Functional Imaging in Schizophrenia

มีการศึกษา 2 แนวทาง

- (1) Neurobehavioral probes ศึกษา brain systems ซึ่งควบคุม processes ได้แก่ attention , learning , memory and executive functions ที่ได้รับผลกระทบจาก Schizophrenia

(2) Neuropharmacological probes ศึกษา neuroreceptor functions

Cerebral Metabolism and Blood Flow Studies

- ศึกษา topography of physiological activity ใน anterior – posterior, subcortical – cortical , and lateral dimensions
ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนเนื่องจากมีความแตกต่างกันอย่างมากมาขงแต่ละการศึกษา
- hypofrontal disturbance in anterior – posterior gradient ในการศึกษา CBF โดย ^{133}Xe และ SPECT, glucose metabolism โดย PET ซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับ duration of illness และ negative symptoms
- จากข้อมูลแง่ lateral indexes พบ relatively higher left hemispheric values in more severely ill patients
- หลังจาก assessing global, anterior – posterior and lateral dimensions พบ dysfunction in temporolimbic structures (hippocampus, temporal cortex), grater left than right hemispheric dysfunction
- metabolism and flow pattern in temporolimbic regions นั้นสัมพันธ์กับ symptoms
 - PET แสดง decreased metabolism in hippocampus and anterior cingulate cortex สัมพันธ์กับ thought disorder, auditory hallucinations and language disturbances
 - ^{15}O -labeled water study โดย PET แสดง abnormal CBF in parahippocampal gyrus สัมพันธ์กับ positive symptoms
 - hallucinations สัมพันธ์กับ SPECT blood flow changes in hippocampus, parahippocampus, and amygdala
 - มีความเกี่ยวข้องกันระหว่าง severity of symptoms กับ relative increase in left hemispheric metabolism
 - PET แสดงถึง basal ganglia dysfunction ที่สัมพันธ์กับ negative symptoms (emotional withdrawal, blunted affect, and motor retardation)
 - Frontal lobe dysfunction มีผลให้ impair in abstraction, verbal fluency, mental flexibility and concept formation

NEURORECEPTOR STUDIES

- ทั้ง PET และ SPECT studies เริ่มต้นศึกษาโดยเน้นที่ Dopamine type 2 (D₂) receptor เนื่องจากสัมพันธ์กับการตอบสนองทางคลินิกจากการใช้ neuroleptic agent
 - พบความขัดแย้งในแง่การเพิ่มขึ้นของจำนวน D₂ receptors ใน basal ganglia ซึ่งบางรายงานพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง
- MRS studies
 - พบ hypofunction in dorsolateral prefrontal cortex
 - มี significantly lower levels of phosphorous monoesters (PME) and higher levels of phosphorus diesters (PDE) than normal controls
 - inorganic phosphate concentration ลดลง และ adenosine triphosphate (ATP) concentration เพิ่มขึ้น

BRAIN IMAGING IN AFFECTIVE DISORDERS

STRUCTURAL IMAGING IN AFFECTIVE DISORDER

Increased Ventricle to Brain Ratio

- พบเป็น non-specific change ซึ่งอาจพบได้ใน normal aging, schizophrenia and Alzheimer's disease
- มักพบ ↑ VBR ในผู้ป่วย Mania แต่อย่างไรก็ตามยากจะสรุปชัดเจน เนื่องจากมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา และมี confounding factors ได้แก่ comorbidity with substance abuse, medication และ inadequate matching of control subjects

Sulcal Widening

- พบทั้งใน older, depressed patients และ younger, manic patients ว่ามี widening of interhemispheric & sylvian fissures แต่ไม่มีข้อสรุปแน่นอน

Atrophy of Cerebellar Vermis

- ทั้ง manic และ depressed patients พบมี cerebellar vermian atrophy แต่ในหลายการศึกษาไม่ได้ควบคุม comorbid alcohol use ซึ่งอาจมีผลร่วมด้วย

Abnormalities of Subcortical White Matter & Basal Ganglia

- เป็น most consistent finding แต่ยังเป็น non-specific finding สำหรับ subcortical white matter change
- CT พบ increased radiodensity of caudate head bilaterally in elderly depressed patients

- MRI มี smaller volume of caudate & putamen nuclei in depression

- มีลักษณะที่พบใน MRI ได้แก่

- “**unidentified bright objects**” : more previous hospitalizations & perform worse on neuropsychological tests เป็นลักษณะ increased signal intensity เป็น white spots พบใน T₂ – weighted MRI

located a) as a periventricular rim

b) as patchy or confluent areas in subcortical white matter

c) as lesions in subcortical gray matter in pons, thalamus and basal ganglia

- “**leukoencephalopathy**” : late – onset, treatment – resistant depression and young bipolar patients พบลักษณะของ higher rates of subcortical hyperintensities

Changes in Temporal Lobe Structure

- มีหลักฐานเปรียบเทียบความแตกต่างในแง่ structure specific ของ temporal lobe structural change เมื่อเทียบกับ controls ดังนี้

- Affective disorder (Bipolar disorder) พบมี Lt.amygdala smaller & Rt.anterior STG larger than normal

- Schizophrenia พบมี Rt.amygdala, Lt.anterior STG & Entorhinal cortex bilateral smaller than normal และมี reversed posterior STG asymmetry

FUNCTIONAL IMAGING IN AFFECTIVE DISORDER

เป็นการศึกษาโดย PET & SPECT เพื่อประโยชน์ในแง่ข้อมูลของ cerebral blood flow (CBF) or cerebral metabolic rate (CMR)

Global Metabolic & Blood Flow Changes

- ยังสรุปไม่ได้แน่ชัด เนื่องจากมี great heterogeneity of patient groups, image acquisition & process variation

- มีหลักฐานตั้งแต่ decreased in both CBF & CMR จนกระทั่ง globally increased glucose metabolism in bipolar & unipolar patients

Functional Cortical Asymmetries

Lt. – sided findings

- PET พบ decreased metabolic activity in frontal regions โดยเฉพาะ dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) ซึ่งการลดลงของ ratio of metabolic rate of Lt.DLPFC เทียบกับ total metabolic rate of Lt.hemisphere สัมพันธ์กับ HAM-DSCORE in MDD (เป็นลักษณะ state มากกว่า trait related)

- SPECT มี significantly decreased rates of cortical blood flow in Lt. Hemisphere in bipolar patients

Other findings

- พบมี hypofrontality ค่อนข้างแน่นอนใน MDD (anterior frontal hypometabolism ส่วนใหญ่ Rt.side)

- PET พบ decreased CMR in medial frontal cortex

Frontal Basal Ganglia Changes

- พบ abnormal caudate metabolic rate relative to hemispheric metabolism in MDD significantly lower ratio of metabolic rate in caudate nucleus

- มี high prevalence of mood disorders in patients with lesions of basal ganglia เช่นพบ depression ใน Parkinson's syndrome

Involvement of Functional Circuits

- จากหลักฐานทั้งหมดสนับสนุนว่า affective disorders involve dysfunction of integrated neural circuits or networks, rather than individual brain region

- 5 reviews พยายามอธิบายดังนี้

1. β anterior paralimbic & prefrontal cortical activity in depression

β baseline functional abnormalities in these structure relate to diagnostic subtypes

2. β 2 related loops (1) involving amygdala, mediodorsal thalamic nucleus, ventrolateral prefrontal cortex & medial prefrontal cortex (PEC)

(2) linking the striatum & ventral palladium to the first circuit

3. β implicated forebrain in Dopaminergic circuits that affect limbic-thalamus-cortical loops, and are secondarily modulated by Dopaminergic projections to striatum, amygdala & PEC

4. β circuitry influencing locomotor activity & incentive / reward behavior in 2 Dopaminergic projections from ventral tegmental area (VTA)

(1) mesolimbic projection to nucleus accumbens (NA) & amygdala

(2) neocortical efferent system to motor cortex, dorsomedial PFC, anterior cingulate, orbital

& dorsolateral PFC

5. β involvement of paralimbic complex (PLC) เช่น orbital / cortical , inferior frontal & anterior temporal cortexes ซึ่งมี 2 circuits เกี่ยวข้องคือ

(1) orbitofrontal – basal ganglia – thalamic circuit

(2) orbitofrontal – uncinate fasciculus – anterior temporal (the baso – temporal – limbic) circuit

สรุปว่าน่าจะเป็น circuit ที่มีความสัมพันธ์กับ portions of prefrontal cortex (especially orbital), basal ganglia, thalamus & amygdala โดยเกี่ยวข้องกับ neurotransmitter interactions between DA and 5-HT

BRAIN IMAGING IN ANXIETY DISORDERS

OBSESSIVE – COMPULSIVE DISORDER (OCD)

STRUTURAL IMAGING IN OCD

CT λ พบหลักฐานชัดเจนได้แก่

- no significant differences between OCD subjects and controls
- childhood – onset OCD มี VBR significantly grater in OCD subjects, ventricular measures did not show significant correlation with demographic, disease severity or prior treatment variables, but compulsions without obsessions tended to have higher VBR than with obsessions
- significantly smaller volumes of caudate nuclei in OCD subjects but other structures were remarkably similar in volume across = groups

MRI λ พบมีหลักฐานซึ่งไม่สามารถให้ข้อสรุปได้ ดังนี้

- in both patients and controls, a variety of nonspecific T_2 hyper intensity lesions in white matter
- OCD subjects with positive family history had more negative mean and right – left (Rt.> Lt) hemisphere asymmetry T_1 differences in anterior cingulate than controls, Rt.-Lt. T_1 differences for orbital cortex gave significant correlations with symptom severity in unmedicated patients no significant differences between OCD subjects and normal control in caudate, cingulate gyrus thickness, intracaudate /frontal horn ratio & corpus callosum

λ anatomical data สันนิษฐาน interconnected in corticostriatal – thalamic loop ซึ่งตรงกับ clinical data ในแง่ที่ว่าพบมี OC phenomena ใน neurological conditions which are involve basal ganglia, such as

Sydenham's chorea, post-encephalitic Parkinsonism & Huntington's disease รวมทั้ง lesions in orbitofrontal cortex

FUNCTOANL IMAGING IN COD

Resting - state studies

λ ก่อนข้างได้ผลตรงกันหลายการศึกษาว่ามี increased metabolism or blood flow in inferior prefrontal, anterior cingulate or striatal regions

λ บางส่วนพบมี reductions in parietal cortex

λ ในแง่ของ laterality abnormalities พบว่ามี bilateral increases at rest

Symptom - provocation studies

λ ศึกษา OC phenomena พบมีความสัมพันธ์กับ increased activity in inferior prefrontal, anterior cingulate & striatal regions

λ มีพบ decreases in temporoparietal activity

λ ในผู้ป่วย OCD พบ deficits in visuospatial function

λ สำหรับ laterality abnormalities เป็นลักษณะ unilateral changes in both hemisphere, may be different in males and females

REFERENCES

1. Godfrey DP, Thomas ES: Brain Imaging in Mood Disorders. <http://www.acnp.org/G401000100/Ch098.html>
2. Harold IK, Benjamin JS: *Kaplan & Sadock's synopsis of Psychiatry : behavioral sciences, clinical psychiatry – 8th ed.* Williams & Wilkins, Maryland, 1998.
3. k.Ranga RK, Orest BB, Kelly NB, Gary SF : Imaging in psychiatric disorders. In *Neuroimaging : A Companion to Adams and Victor's Principles of Neurology – Z hd ed,* Jack OG, Mc Graw-Hill Companices, USA, 1999.
4. Lewis RB, *Neuroimaging Studies of Human Anxiety Disorders : Cutting Paths of Knowledge through the Field of Neurotic Phenomena.* <http://www.acnp.org/G4.html>
5. Michael ET: Mood Disorders : Neurobiology. In *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry – 7th ed,* Benjamin JS, Virginia AS, editors. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
6. Raquel EG, Functional Brain Imaging Studies in Schizophrenia. <http://www.acnp.org/G4.htm/>
7. Roquel EG, Ruben CG: Schizophrenia : Brain Structure and Function. In *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry – 7th ed,* Benjamin JS, Virginia SA, editors. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 200.
8. Shon L, Nicholas H:*Brain imaging in psychiatry.* Blackwell Science Ltd, USA, 1996.