

Disfuncționalități topografice legate de dopamină la nivelul conexiunilor
striatale la pacienții cu schizofrenie netratați

Carp Irina – Medic rezident an II

Premise:

- În ciuda rolului bine cunoscut a implicării sistemului dopaminergic striatal în psihoze, opiniile actuale sugerează că și disfuncția corticală este probabil necesară pentru apariția simptomelor psihotice, aceasta fiind posibil determinată de o alterare a organizării topografice a conexiunilor striato-corticale, datorată perturbărilor dopaminergice.
- Este posibil ca excesul de dopamină de la nivel striatal să altereze organizarea normală a conexiunilor cortico-striatale, ducând la afectarea procesării informațiilor și psihoză, și, mai mult decât atât, aceste disfuncții să fie asociate cu un deficit de dopamină extrastriatal.
- Prin urmare, aceste ipoteze trebuie testate pentru a se stabili modelul conexiunilor striatale la bolnavii cu schizofrenie, fără ca acesta să fie influențat de medicația antidopaminergică, deci înaintea inițierii tratamentului.

Ce se cunoaște deja?

- Structurile striatale, în special ariile asociative striatale, sunt implicate în fiziopatologia schizofreniei. Excesul de dopamină la acest nivel a fost observat la pacienții netratați, la care capacitatea eliberării de dopamină indusă de amfetamine se corelează cu agravarea simptomelor psihotice, dopamina fiind un modulator esențial al conexiunilor și plasticității sinaptice la nivel striatal.

- Deși studii de neuroimagică au evidențiat tipuri de disconectivitate între circuitele corticale și subcorticale cu implicare în fiziopatologia schizofreniei și, într-o oarecare măsură, au evaluat conexiunile unor arii striatale specifice cu alte zone din creier, este în mare parte necunoscut dacă topografia funcțională a conexiunilor striatale ca întreg este afectată în boală (s-au analizat mai degrabă modele de conexiuni între arii striatale și extrastriatale specifice, decât patternul global al conexiunilor striatale).

Scopul studiului:


- evaluează dacă legăturile dintre striatum și celelalte zone ale creierului sunt global anormale la cei cu schizofrenie netratată și dacă aceste anomalii sunt corelate cu simptomele psihotice, cu eliberarea de dopamină indusă de amfetamine, sau cu densitatea receptorilor D2 la nivel extrastriatal.



- Tipul studiului: caz-martor



- Locul desfășurării: Institutul Psihiatric din New York




- Perioada de desfășurare: 16 iunie 2011 – 25 februarie 2014, rezultatele fiind publicate în 2016, după analiza datelor culese.



- Au fost alcătuite două grupuri

- 
- 18 pacienți cu schizofrenie care nu au beneficiat de tratament medicamentos: 9 femei și 9 bărbați, media de vârstă 35.6 ani;

- 
- Grup martor: 24 de subiecți - 10 bărbați și 14 femei, media de vârstă 33.7 ani.

Metoda:

- Date obținute prin RMN funcțional (efectuată cu pacienții în stare de repaus), pentru stabilirea modelului conexiunilor striatale.
- Din cadrul celor două grupuri, s-au ales două subgrupuri, de 12, respectiv 17 subiecți, cărora li s-a efectuat tomografie cu emisie de pozitroni (PET) cu carbon marcat radioactiv, înainte și după administrare de amfetamine (s-a utilizat carbon-11-FLB 457, un radioligand selectiv cu afinitate mare pentru receptorii dopaminergici D2);

Tip studiu:
Caz-martor

Două grupuri

Efectuare fRMN: analiza
conexiunilor striatale cu
alte zone cerebrale

18 pacienți cu
schizofrenie
netratată

Grup de
control:
27 de subiecți

Efectuare PET (înainte și după
administrare de amfetamine):
analiza distribuției receptorilor
dopaminergici

12 pacienți

17 subiecți

Ce s-a analizat?

- Diferențele dintre grupuri în ceea ce privește modelul conexiunilor striatale (analizat prin regresie logistică);
- Asocierea dintre modelele de conexiune striatală și potențialul de legare al receptorilor D2 de la nivel extrastriatal, precum și schimbările care au loc după administrarea de amfetamine;
- Asocierea dintre diferitele patternuri și severitatea simptomelor psihotice evaluate prin Scala de sindrom pozitiv și negativ (PANSS).

Rezultate:

- Pacienții cu schizofrenie netratați au prezentat un model anormal al conexiunilor striatale, care a inclus și anomalii mai ales la nivelul conexiunilor nucleului caudat (anterior), acesta în special reprezentând o zonă esențială de conectivitate între structurile cerebrale.
- Cu cât modelul conexiunilor striatale observat la cei cu schizofrenie a fost mai îndepărtat față de cel din grupul martor, cu atât a fost mai mare și asocierea cu simptome pozitive severe (evaluate PANSS – fără să existe această asociere și cu simptomele negative) precum și cu o scădere a densității receptorilor D2 extrastriatal. Nu s-a reușit demonstrarea unei corelații cu eliberarea de dopamină amfetamin-indusă.

Concluziile și relevanța studiului:

- Studiul a demonstrat că topografia funcțională a conexiunilor cortico-striatale este perturbată global la pacienții cu schizofrenie care nu au primit medicație. Acest fapt sugerează că disconectivitatea striato-corticală poate media efectele negative ale dezechilibrului dopaminergic asupra proceselor corticale implicate în percepție și cogniție, ducând la apariția simptomelor psihotice.
- Acest studiu poate constitui un punct de plecare în dezvoltarea de noi ținte terapeutice, la granița dintre sistem neural și moleculă.

Bibliografie selectivă:

- Horga G, Cassidy CM, et al. (2016) Dopamine – related Disruption of Functional Topography of Striatal Connections in Unmedicated Patients with Schizophrenia. *Journal of American Medical Association* Published online May 4, 2016.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, et al (1999) Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 46(1):56-72.
- Averbeck BB, Lehman J, et al (2014) Estimates of projection overlap and zones of convergence within frontal-striatal circuits. *J Neurosci* 34(29): 9497-9505.
- Radua J, Schmidt A, et al (2015) Ventral striatal activation during reward processing in psychosis: a neurofunctional meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 72(12):1243-1251.
- Centonze D, Picconi B, et al (2001) Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci*. 13(6):1071-1077.