

Ressonância magnética funcional e sua contribuição para o estudo da cognição em esquizofrenia

Silvia M Arcuri^{a,b} e Philip K McGuire^b

^aInstituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). ^bInstitute of Psychiatry, University of London, London, UK

Introdução

Um dos maiores desafios no campo das ciências cognitivas é identificar os substratos neurais dos comportamentos.¹ O desenvolvimento da tecnologia em neuroimagem funcional nos últimos cinco anos está provocando um rápido avanço no conhecimento das funções cerebrais, o que resultou numa explosão de achados novos na psiquiatria. O uso da ressonância magnética funcional (RMf) na pesquisa em esquizofrenia é um bom exemplo de como esse avanço tornou possível a investigação de aspectos complexos das doenças mentais. A pesquisa nessa área é muito diversificada, incluindo estudos em diferentes campos do conhecimento como fenomenologia, epidemiologia, genética e neuropsicologia, entre outros. O presente artigo apresenta de forma sucinta as tendências atuais dos estudos que empregam RMf na pesquisa da esquizofrenia, mais especificamente na área da cognição, sem pretender ser uma revisão da literatura na área. Algumas considerações sobre cuidados, facilidades e dificuldades no uso dessa técnica e sobre como a RMf pode trazer melhor entendimento da fisiopatologia dos fenômenos mentais também são apresentadas.

RMf e pesquisa: considerações metodológicas

O que é RMf

As técnicas de ressonância magnética baseiam-se no princípio de que os núcleos dos átomos, que em estado normal giram com spins em orientações randômicas, quando colocados num campo magnético, se orientam. Se a esses núcleos orientados for aplicado um pulso de rádio-freqüência, eles absorvem e emitem uma quantidade de energia cuja freqüência precisa de ressonância depende das próprias características do núcleo e do campo magnético. Quando o cérebro é submetido a um campo magnético ao qual uma freqüência de rádio é superimposta, seus tecidos emitem freqüências diferentes por terem constituições físico-químicas distintas. Isso torna possível diferenciar os sinais emitidos pela substâncias cinzenta ou branca e também pelo líquido céfalo-raquidiano (LCR), gerando uma imagem de grande precisão espacial. No caso da RM funcional, essa diferenciação permite detectar alterações da atividade neuronal local com a precisão de milímetros. O processamento de informações num determinado circuito cerebral traduz-se por

uma intensificação da atividade neuronal, com conseqüente influxo de sangue oxigenado. O gradiente de oxihemoglobina/desoxihemoglobina das vênulas locais provoca uma distorção do campo magnético local. Demonstrou-se que essa distorção reflete diretamente a atividade neuronal local.²

Tipos de desenhos

Os estudos de RMf utilizam dois tipos de paradigmas: o em bloco e o evento-relacionado. Por problemas técnicos, até há poucos anos, só era possível realizar estudos com o desenho em bloco, onde a menor unidade de resolução temporal era da ordem de meio minuto. Esse desenho baseia-se no princípio da subtração de imagens. O indivíduo escaneado desempenha a tarefa que se quer estudar durante a chamada “fase ativa”. Essa fase é alternada com uma fase de repouso e, em caso de tarefas mais complexas, também com uma “fase inativa”, na qual é realizada uma tarefa complementar que tem características muito semelhantes às da fase ativa, porém com uma variação no componente cognitivo estudado, de modo que este possa ser isolado. A subtração das imagens das fases ativa e inativa e a comparação dessas com a fase de repouso permite a detecção de alterações da atividade cerebral específicas à tarefa que se quer estudar. O avanço recente da tecnologia nessa área tornou possível escanear a atividade de todo o cérebro em apenas alguns segundos. Esse novo método de aquisição de imagens de RMf melhorou muito sua resolução temporal. Nasceu a imagem de RMf evento relacionada. Pode-se hoje detectar a ativação cerebral derivada de um único evento cognitivo que tem a duração de segundos. Apesar de ainda estarmos longe da resolução temporal dos métodos eletrofisiológicos (que é da ordem de milissegundos, tempo real de disparo dos neurônios), os desenhos de RMf evento-relacionados estão contribuindo para o rápido avanço do conhecimento nessa área.

Vantagens e desvantagens da RMf

A detecção de eventos em grande velocidade ampliou a possibilidade de emprego da técnica de RMf para o estudo de fenômenos mais transientes que se aproximam do tempo real da atividade cerebral. Por se tratar de um procedimento não-invasivo, um mesmo indivíduo pode fazer o exame de RMf repetidas vezes, sem que isso lhe cause prejuízos. Nesse

sentido, a RMf trouxe vantagens para o estudo da fisiopatologia dos fenômenos mentais sem precedentes na história da medicina. Ficou mais fácil caracterizar correlatos neurofuncionais específicos de sintomas que têm grande variabilidade temporal, como o transtorno do pensamento (veja abaixo, estudos de sintomas). Por se tratar de uma técnica que avalia a atividade cerebral de forma dinâmica, a RMf permite também detectar mudanças mais sutis do funcionamento cerebral, sendo empregada atualmente na avaliação dos resultados de tratamentos não-farmacológicos como, por exemplo, de terapia cognitiva. Seguindo a mesma linha, estão os estudos que avaliam os correlatos neurofuncionais de tratamentos medicamentosos, em que as imagens de ativação cerebral de RMf proporcionam uma perspectiva diferente ao entendimento da ação de novas drogas, por exemplo, os antipsicóticos atípicos.³

Em contrapartida, a RMf tem alguns aspectos que tornam seu uso em pesquisa muitas vezes difícil, principalmente no campo da psiquiatria. A claustrofobia e a ansiedade causadas pelo fato de que o sujeito tem que ser escaneado dentro de um túnel estreito e escuro são sintomas muito comuns no dia-a-dia da RMf. Esse é um problema tão sério que até se tornou objeto de pesquisa na área.^{4,5} Outro problema é o barulho da máquina, que pode ser extremamente desconfortável para quem está dentro dela, além de interferir no próprio objeto de estudo quando esse envolve o processamento auditivo, se não forem adotados os cuidados metodológicos necessários.⁶ Caso o fenômeno a ser estudado seja um sintoma psicótico, problemas intrínsecos ao estado mental do paciente podem superimpor-se aos já citados. Por exemplo, a ambivalência ou a impulsividade tornam esse tipo de paciente mais intolerante ao desconforto causado pela máquina. Isso pode causar situações de estresse freqüentemente imprevisíveis, mesmo que os critérios de seleção e preparo do paciente para o procedimento tenham sido rígidos. A RMf pode também alterar de forma importante o paradigma a ser estudado e, conseqüentemente, o fenômeno mental a ser escaneado. Por exemplo, uma tarefa cognitiva que fora da máquina é relativamente rápida (15 minutos), pode passar a durar de 40 a 60 minutos, quando realizada dentro da máquina de RMf, pelo simples fato de que existe um “tempo de recuperação” do campo magnético, que é independente da tarefa cognitiva em si. Nem todos esses detalhes técnicos foram resolvidos, o que impulsiona o desenvolvimento da pesquisa nessa área e é motivo de reflexão com relação ao tipo de conhecimento gerado pela RMf.⁷

Pesquisa em esquizofrenia: tendências atuais

Estudos de sintomas

A esquizofrenia é uma síndrome cuja etiopatogenia é ainda muito desconhecida.⁸ Sua apresentação clínica é extremamente rica e seus sintomas variam bastante entre os pacientes, no decorrer do tempo, no mesmo paciente. Isso resulta numa constante mudança de seus critérios diagnósticos, podendo

causar angústia na prática clínica. A dificuldade em se definir o que é patognomônico na esquizofrenia provocou uma das tendências atuais em sua pesquisa, que é o estudo de sintomas específicos, como alucinação auditiva,^{9,10} transtorno do pensamento¹¹⁻¹³ ou sintomas negativos.¹⁴ Comparam-se pacientes com o mesmo diagnóstico (por exemplo, esquizofrenia) que apresentem ou não o sintoma estudado, seja em desenhos que buscam diferenças entre grupos,¹⁵ seja em desenhos onde a intensidade desse sintoma é correlacionada ao desempenho dos indivíduos em determinadas tarefas cognitivas.¹⁶ Uma outra maneira de se estudar sintomas é a pesquisa dos correlatos neurofuncionais de processos cognitivos não-patológicos supostamente relacionados ao sintoma como o estudo da “auto-monitoração” da voz¹⁷ ou do “discurso interno”¹⁸ na investigação do substrato cognitivo das alucinações auditivas. Pode-se também provocar o aparecimento do sintoma em indivíduos sadios através do uso de drogas¹⁹ ou captar sintomas ativos em pacientes que os apresentam em curso praticamente contínuo numa fase aguda da doença.²⁰ Outra abordagem é a de estudar pacientes com diagnósticos diferentes, porém com o mesmo sintoma. Pode-se também avaliar os correlatos neurofuncionais de um mesmo indivíduo durante a presença de um sintoma e após a sua remissão.²¹ Os trabalhos que associam RMf ao estudo de sintomas não deixam dúvidas de que existem correlatos neurofuncionais (e cognitivos) especificamente ligados a determinados sintomas e não ao diagnóstico psiquiátrico, como mostram Kircher et al.* Usando RMf numa tarefa de produção de palavras que completassem uma sentença, demonstrou-se uma atenuação da ativação do córtex temporal direito em pacientes esquizofrênicos com transtorno do pensamento em relação a controles sadios e esquizofrênicos sem esse sintoma.

Neuropsicologia e cognição

Os testes neuropsicológicos têm sido largamente empregados na pesquisa em esquizofrenia na tentativa de se elucidar quais déficits cognitivos estão associados a diagnósticos ou sintomas específicos.²² A neuropsicologia nasceu da observação clínica de pacientes que sofreram lesões cerebrais numa época em que não existiam as técnicas de neuroimagem. Tais pacientes apresentavam deficiência no desempenho de determinadas funções, por exemplo, a produção e/ou compreensão da linguagem, a capacidade de copiar movimentos, etc. A caracterização do perfil de desempenho de determinado paciente numa bateria de testes neuropsicológicos dava pistas de onde se localizava a lesão cerebral responsável por um desempenho alterado. A neuropsicologia adquiriu um novo caráter com o desenvolvimento dos métodos de neuroimagem que permitem a detecção de lesões estruturais ou alterações funcionais com uma grande precisão espacial. O uso dos testes neuropsicológicos na pesquisa da função cerebral em psiquiatria se beneficiou muito da associação com a RMf. A partir de uma tarefa (ou comportamento) conhecida (que tem um paradigma predeterminado) pode-se estudar não só o desempenho de

*Kircher TTJ, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SCR, Broome M, Murray RM, et al. Differential activation of temporal cortex during sentence completion in schizophrenic patients with and without thought disorder. *Schizophr Res* 2001. No prelo.

pacientes psiquiátricos, mas também de que maneira o cérebro está funcionalmente se organizando para atingi-lo.²³ Isso permite a detecção de padrões anômalos de atividade cerebral em pacientes esquizofrênicos (ou portadores de outras patologias), mesmo que aparentemente seu desempenho seja satisfatório. Isso é muito importante, pois facilita a investigação do substrato neurofuncional do fenômeno psiquiátrico. Observa-se, com certa frequência, que o comportamento observado (tempo de reação ou acurácia das respostas) não é diferente entre pacientes e controles. No entanto, o padrão de ativação cerebral (detectado pela RMf) relativo a esse comportamento pode ser completamente diferente nos dois grupos. Inversamente, pode-se observar o mesmo padrão de ativação nos dois grupos para comportamentos diferentes, ou ainda padrões de ativação e comportamentos distintos nos dois grupos. Esses três exemplos possibilitam demonstrar se determinados circuitos cerebrais são cruciais para o desempenho de determinada tarefa ou não e também se estão funcionalmente comprometidos pela doença (ou sintoma). A patologia psiquiátrica é um modelo natural de funcionamento cerebral alterado. Usá-la na investigação científica do sistema nervoso traz novos conhecimentos que não se restringem ao campo da psiquiatria. O estudo da ativação cerebral em pacientes psiquiátricos, através da combinação de RMf e tarefas cognitivas, está se constituindo numa mudança de paradigma na busca do entendimento da função cerebral.²⁴

Exemplo

Para ilustrar o que foi dito anteriormente, a Figura apresenta as imagens de um estudo realizado utilizando RMf num desenho evento-relacionado para a investigação dos correlatos

neurofuncionais do processamento de sentenças em pacientes esquizofrênicos com transtorno do pensamento (TP).²⁵ Pacientes esquizofrênicos com (n=11) e sem (n=9) transtorno do pensamento e controles sadios (n=10) foram escaneados enquanto decidiam se uma última palavra combinava (semanticamente) ou não com a sentença incompleta, previamente apresentada. Nota-se que o padrão de ativação é diferente nos três grupos, corroborando a idéia de que existem substratos neurofuncionais especificamente associados a sintomas na esquizofrenia (Figura). Esse estudo é um exemplo entre muitos outros de que, apesar das dificuldades apresentadas anteriormente, a utilização da RMf na pesquisa em psiquiatria já produz resultados fidedignos, mesmo quando usada em pacientes psicóticos.

Conclusão

A RMf é uma técnica de avaliação da atividade cerebral de grande precisão com relação à sua localização espacial. A possibilidade de se realizarem experimentos evento-relacionados trouxe melhora na sua precisão temporal, aproximando-a do tempo de duração do evento a ser estudado. A identificação dos circuitos que estão envolvidos na fisiopatologia dos sintomas psiquiátricos começa a se tornar uma meta passível de ser atingida, o que está gerando um grande avanço do conhecimento das funções cerebrais, sendo de particular importância para a pesquisa em esquizofrenia.

Fonte de financiamento: Capes (Processo nº BEX 20-74/95-1).

Referências

- Norris D, Wise R. The study of pre-lexical and lexical processes in comprehension psycholinguistics and functional neuroimaging. In: Gazzaniga, ed. The New Cognitive Neurosciences. London: MIT Press;2000.p.868.
- Rosen BR, Buckner RL, Dale AM. Event-related functional MRI: past, present and future. Proc Natl Acad Sci 1998;95:773-80.
- Honey GD, Bullmore ET, Soni W, Varatheesan M, Williams SCR, Sharma T. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. Proc Natl Acad Sci 1999;96:13432-7.
- Murphy KJ, Brunberg JA. Adult claustrophobia, anxiety and sedation in magnetic resonance imaging. Magn Reson Imaging 1997;15(1):51-4.
- Dantedorfer K, Amering M, Bankier A, Helbich T, Prayer D, Youssefzadeh S, et al. A study of the effects of patients anxiety, perceptions ad equipment and motion artifacts in magnetic resonance imaging. Magn Reson Imaging 1997;15(3):301-6.
- Amaro Jr E, Brammer MJ, Williams SCR, Andrew C, Curtis V, Ahmad F,et al. Event-related fMRI without acoustic noise. Schizophr Res 1999;36(1-3):217.
- Callicott JH, Weinberger RD. Neuropsychiatric dynamics: the study of mental illness using functional magnetic resonance imaging. Eur J Radiol 1999;30(2):95-104.
- Berner P. Conceptualization of schizophrenia: the symptom-oriented approach. Psychopathol 1997;30:251-6.
- Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootoonk S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. Nat 1995;378:176-9.
- Shergill SS, Bullmore E., Simmons A, Murray R and McGuire P. Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. Am J Psychiatry 2000;157:1691-3.
- McGuire PK, Queded DJ, Spence SA, Murray RM, Frith CD, Liddle PF. Patophysiology of 'positive' thought disorder in schizophrenia. Br J Psychiatry 1998;173:231-5.
- Spitzer, MA. Cognitive neurosciences view of schizophrenic thought disorder. Schizophr Bull 1997;23(1):29-50.
- Goldberg TE, Weinberger DR. Thought disorder in schizophrenia a reappraisal of older formulations and an overview of some recent studies. Cognitive Neuropsychiatry 2000;5(1):1-19.
- Basso MR, Nasrallah HA, Olson SC, Bornstein RA. Neuropsychological correlates of negative, disorganised and psychotic symptoms in schizophrenia. Schizophr Res 1998;31:99-111.
- McGuire PK, Silbersweig DA, Wright I, Murray RM, Frith CD. The neural correlates of inner speech and auditory verbal imagery in schizophrenia: relationship to auditory verbal hallucinations. Br J Psychiatry 1996;169:148-59.

16. Joyce EM, Collinson SL, Crichton. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. *Psychological Med* 1996;26:39-49.
17. McGuire PK, Silberswieg DA, Frith CD. Functional neuroanatomy of verbal self-monitoring. *Brain* 1996;119:907-17.
18. McGuire PK, Silberswieg PK, Wright I, Murray RM, David AS, Frith CD, et al. Abnormal monitoring of inner speech: a physiological basis for auditory hallucinations. *Lancet* 1995;346:596-600.
19. Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, et al. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(10):1646-9.
20. Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(11):1033-8.
21. McGuire PK, Shah GM, Murray RM. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 1993;342:703-6.
22. Gold JM, Harvey PD. Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatric Clin N Am* 1993;16:295-312.
23. Price CJ and Friston KJ. Scanning patients with tasks they can perform. *Hum Brain Mapping* 1999;8:102-8.
24. Callicott JH, Ramsey NF, Tallent K, Bertolino A, Knable MB, Coppola R, et al. Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1998;18(3):186-96.
25. Arcuri SM, Broome M, Keaney K, Amaro E, Brammer MJ, Simmons A, et al. Inferior frontal cortex, semantic processing and thought disorder: an event-related fMRI study in schizophrenia. *neuroimage*. 2001(submitted).

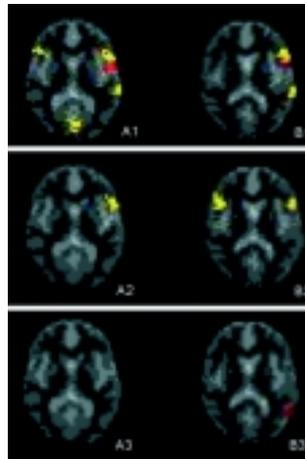
Correspondência: Silvia Maria Arcuri

Institute of Psychiatry, Section of Neuroimaging

De Crespigny Pk, SE5 8AF, London, UK - E-mail: s.arcuri@iop.kcl.ac.uk

Ressonância magnética funcional - p. 38-41

Figura - Imagens de RMf em desenho evento-relacionado (cortes transversais)



As imagens mostram diferenças na ativação do córtex frontal inferior (imagens A e B) obtidas numa tarefa de processamento de sentenças em 3 grupos:

1. controles;
2. pacientes esquizofrênicos sem transtorno do pensamento;
3. pacientes esquizofrênicos com transtorno do pensamento.

A e B – Cortes transversais do cérebro na altura das coordenadas Talairach $z = -2$ e $z = +4$, mostrando ativação das áreas corticais frontal inferior (BA 44, "Broca"), temporal superior e média (BA 22 e 21, "Wernicke") e Visual (BA 18).