

**DEPARTAMENT DE PSIQUIATRIA I PSICOBIOLOGIA
FACULTAT DE MEDICINA I CIRURGIA
UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**METABOLISME DE LA REGIÓ AMÍGDALA-HIPOCAMPAL
DRETA I DEL CÒRTEX PREFRONTAL MEDIAL MESURAT
MITJANÇANT ESPECTROSCOPIA PER RESSONÀNCIA
MAGNÈTICA: ALTERACIONS AL TRASTORN D'ANGOIXA
ABANS I DESPRÉS DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC**

Memòria presentada pel llicenciat
guillem masana i montejo
per a accedir al
títol de Doctor en Medicina

Director de la tesi: Dr. Cristòbal GASTÓ FERRER
Consultor. Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia
Professor Titular. Universitat de Barcelona

BARCELONA, JUNY DEL 2001

AGRAÏMENTS

Tan sols unes línies per expressar el meu més sincer agraïment a tots aquells que han col·laborat i m'han recolzat en la realització d'aquesta tesi doctoral, com en Cristòbal (*Gastó*, que l'ha dirigida i m'ha dirigit), la Carme (*Junqué*, que com aquell qui diu 'va gestar-la des d'un bon principi'), el Josep Maria (*Mercader*, que va posar a la meva disposició tots els recursos tècnics del Centre de Diagnòstic per la Imatge de l'Hospital Clínic), el Manel (*Salamero*, que no tan sols va ajudar-me a l'hora de dissenyar l'estudi i fer el tractament estadístic de les dades sinó que també em va fer interessar per l'estadística), a l'Hospital (*Clínic*, per atogar-me el Premi Fi de Residència que va fer possible tot això), a tot el personal del CAP en Salut Mental de l'Esquerra de l'Eixample, del Dispensari de Psiquiatria i del Centre de Diagnòstic per la Imatge de l'Hospital Clínic, al personal del Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica de la Facultat de Medicina i Cirurgia de la Universitat de Barcelona, al Xavi *Torres* i a la Beatriz *Gómez* (pels seus '*last remarks*'), a tots els pacients, a tots els amics que van fer de voluntaris sans com la Sílvia *Cañizares*, Rosa *Catalán*, Laura *Corés*, Ester *Gómez*, Joana *Guarch*, Carmen *Navarro*, Maria *Reinares*, Jordi *Blanch*, Enric *Delgado*, Fèlix *Kreidel*, Eduard *Parellada*, Josep Maria *Peri*, i Josep *Treserra* (sense la bona salut mental dels quals i magnífic estat cerebral hagués estat impossible fer el treball), a aquells que han acceptat ser al tribunal d'aquesta tesi (Manolo *Valdés*, Carme *Junqué*, Eduard *Cuenca*, Adolf *Tobeña*, Claudi *Udina*, Josep Maria *Mercader*, Jordi *Obiols*, , Víctor *Pérez* i Rosa *Catalan*), a la Montse (Peramiquel, per suportar-me), i a la meva família (Carmen, Joan, Èric, Pepita i Maria).

A tots ells gràcies per ajudar-me sense esperar res a canvi.

ÍNDEX DE CONTINGUTS

ÍNDEX DE CONTINGUTS	1
ÍNDEX DE FIGURES	4
ÍNDEX DE TAULES	10
INTRODUCCIÓ	11
1-TRASTORN D'ANGOIXA: DESCRIPCIÓ I EPIDEMIOLOGIA	12
2-ANTECEDENTS EN LA RECERCA DEL TRASTORN D'ANGOIXA .	14
3-ESTAT ACTUAL DEL TEMA	17
4-HIPÒTESI AMIGDALINA DE L'ANSIETAT	24
5-LA HIPÒTESI AMIGDALINA APLICADA AL TR. D'ANGOIXA	30
6-LES TÈCNiques DE NEUROIMATGE APLICADES AL	
TRASTORN D'ANGOIXA	35
<i>6.1. Tècniques de neuroimatge estructural</i>	<i>35</i>
<i>6.2. Tècniques de neuroimatge funcional</i>	<i>36</i>
7-L'ESPECTROSCOPIA PER RESSONÀNCIA MAGNÈTICA	38
8-L'ESPECTROSCOPIA PER RESSONÀNCIA MAGNÈTICA APLICADA	
AL TRASTORN D'ANGOIXA	43
9-PLANTEJAMENTS PREVIS AL PROJECTE DE TESI DOCTORAL	44

OBJECTIUS I HIPÒTESIS	51
SUBJECTES I MÈTODE	54
1. DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA	55
1.1 Càlcul del tamany de la mostra	55
1.2 Criteris d'inclusió i d'exclusió	56
1.3 Criteris d'interrupció de l'estudi	57
1.4 Mostra de malalts	57
1.5 Mostra de subjectes sans	59
2. PROTOCOL D'AVAUACIÓ CLÍNICA.....	61
2.1 Història clínica protocolitzada.....	61
2.2 Entrevista estructurada per al DSM-III-R.....	61
3.3 Altres escales i instruments de seguiment clínic	61
3. PROCEDIMENT	63
3.1 Avaluació preliminar	63
3.2 Espectroscopia per ressonància magnètica de protons	64
3.3 Avaluacions de control evolutiu i tractament farmacològic	70
4. ANÀLISI ESTADÍSTICA	71
4.1 Disseny de l'estudi	71
4.2 Proves estadístiques	71
4.3 Distribució de les variables.....	72
RESULTATS.....	83
1- PRIMERA PART DE L'ESTUDI	84
1.1 Còrtex prefrontal medial	84
1.2 Regió amígdala-hipocampal dreta	91
2- SEGONA PART DE L'ESTUDI	98
2.1 Resultats clínics	98
2.2 Resultats espectroscòpics	108
2.3 Patrons de correlació	128
2.4 Relació entre milloria global i espectroscopia	144

DISCUSIÓ.....	148
1- PRIMERA PART DE L'ESTUDI	149
2- SEGONA PART DE L'ESTUDI	155
LIMITACIONS	163
1- DE LA TÈCNICA	164
2- DEL DISSENY	164
CONCLUSIONS.....	167
BIBLIOGRAFIA.....	170
ANNEX I (INSTRUMENTS CLÍNICS)	181
ANNEX II (ABREVIATURES DE LES VARIABLES)	186

ÍNDEX DE FIGURES

Figura 1. Visió esquemàtica de l'amígdala I	19
Figura 2. Visió esquemàtica de l'amígdala II	19
Figura 3. Imatge de ressonància magnètica de l'amígdala	20
Figura 4. Il·lustració d'un tall sagital del cervell	22
Figura 5 . Aferències de l'amígdala	26
Figura 6 . Eferències de l'amígdala	26
Figura 7. Connexions entre amígdala i estructures diana relacionades amb la por i l'ansietat	31
Figura 8. Imatge d'una espectroscopia per ressonància magnètica de protons	41
Figura 9. Imatge de ressonància magnètica del còrtex prefrontal medial	46
Figura 10. Imatge de ressonància magnètica de l'amígdala dreta	47
Figura 11. Imatge de ressonància magnètica de l'amígdala dreta	65
Figura 12. Imatge de ressonància magnètica del còrtex prefrontal medial	66
Figura 13. Imatge d'una espectroscopia per ressonància magnètica de protons	69
Figura 14. Diagrama de caixes de la distribució N-acetil-aspartat a còrtex prefrontal medial de sans i malalts amb trastorn d'angoixa	85
Figura 15. Diagrama de caixes de la distribució colina a còrtex prefrontal medial de sans i malalts amb trastorn d'angoixa	85
Figura 16. Diagrama de caixes de la distribució creatina a còrtex prefrontal medial de sans i malalts amb trastorn d'angoixa	86
Figura 17. Diagrama de caixes de la distribució mio-Inositol a còrtex prefrontal medial de sans i malalts amb trastorn d'angoixa	86
Figura 18. Nivells de N-acetil-aspartat a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans	87

Figura 19. Nivells de colina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans	87
Figura 20. Nivells de creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans	88
Figura 21. Nivells de mio-Inositol a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans	88
Figura 22. Ratio N-acetil-aspartat / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans	89
Figura 23. Ratio Colina / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans	89
Figura 24. Ratio mio-Inositol / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans	89
Figura 25. Espectroscopies del còrtex prefrontal medial d'un malalt amb trastorn d'angoixa i el seu subjecte sa de comparació	90
Figura 26. Diagrama de caixes de la distribució de N-acetil-aspartat a la regió amígdala-hipocampal dreta de sans i malalts amb trastorn d'angoixa	92
Figura 27. Diagrama de caixes de la distribució de colina a la regió amígdala-hipocampal dreta de sans i malalts amb trastorn d'angoixa	92
Figura 28. Diagrama de caixes de la distribució de creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta de sans i malalts amb trastorn d'angoixa	93
Figura 29. Diagrama de caixes de la distribució de mio-Inositol a la regió amígdala-hipocampal dreta de sans i malalts amb trastorn d'angoixa	93
Figura 30. Nivells de N-acetil-aspartat a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA i individus sans	94
Figura 31. Nivells de colina a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA i individus sans	94
Figura 32. Nivells de creatina a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA i individus sans	95
Figura 33. Nivells de mio-Inositol a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA i individus sans	95

Figura 34. Ratio N-acetil-aspartat / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans	96
Figura 35. Ratio Colina / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans	96
Figura 36. Ratio mio-Inositol / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans	96
Figura 37. Espectroscopies de la regió amígdala-hipocampal dreta d'un malalt amb trastorn d'angoixa i el seu subjecte sa de comparació	97
Figura 38. Impressió clínica global abans i després del tractament	100
Figura 39. Escala analògica de por abans i després del tractament	101
Figura 40. Escala analògica d'evitació abans i després del tractament	101
Figura 41. Escala d'ansietat de Hamilton abans i després del tractament	102
Figura 42. Escala d'ansietat de Hamilton ítem per ítem abans i després del tractament	102
Figura 43 . Qüestionari de cognicions agorafòbiques abans i després del tractament	103
Figura 44. Qüestionari de cognicions agorafòbiques ítem per ítem abans i després del tractament	103
Figura 45. Inventari de mobilitat per l'agorafòbia (acompanyat) abans i després del tractament	104
Figura 46. Inventari de mobilitat per l'agorafòbia (acompanyat) ítem per ítem abans i després del tractament	104
Figura 47. Inventari de mobilitat per l'agorafòbia (sol) abans i després del tractament	105
Figura 48. Inventari de mobilitat per l'agorafòbia (sol) ítem per ítem abans i després del tractament	105
Figura 49. Qüestionari de sensacions corporals abans i després del tractament	106
Figura 50. Qüestionari de sensacions corporals ítem per ítem abans i després del tractament	106

Figura 51. N° de crisis d'angoixa mensuals abans, durant, i després del tractament	107
Figura 52. Dosi de sertralina (en mg) abans, durant i després del tractament	107
Figura 53. Diagrama de caixes de la distribució de N-acetil-aspartat a còrtex prefrontal medial en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	109
Figura 54. Diagrama de caixes de la distribució de Colina a còrtex prefrontal medial en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	109
Figura 55. Diagrama de caixes de la distribució de Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	110
Figura 56. Diagrama de caixes de la distribució de mio-Inositol a còrtex prefrontal medial en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	110
Figura 57. Nivells de N-acetil-aspartat a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA abans i després del tractament	111
Figura 58. Nivells de Colina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA abans i després del tractament	111
Figura 59. Nivells de Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA abans i després del tractament	112
Figura 60. Nivells de mio-Inositol a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA abans i després del tractament	112
Figura 61. Ratio N-acetil-aspartat / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament ..	113
Figura 62. Ratio Colina / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	113
Figura 63. Ratio mio-Inositol / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	113
Figura 64. Espectroscopies del còrtex prefrontal medial d'un malalt amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	114

Figura 65. Espectroscopies del còrtex prefrontal medial d'un malalt amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament i el seu subjecte sa de comparació	117
Figura 66. Diagrama de caixes de la distribució de N-acetil-aspartat a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	119
Figura 67. Diagrama de caixes de la distribució de Colina a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	119
Figura 68. Diagrama de caixes de la distribució de Creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	120
Figura 69. Diagrama de caixes de la distribució de mio-Inositol a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	120
Figura 70. Nivells de N-acetil-aspartat a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	121
Figura 71. Nivells de Colina a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	121
Figura 72. Nivells de Creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	122
Figura 73. Nivells de mio-Inositol a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	122
Figura 74. Ratio N-acetil-aspartat / Creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	123
Figura 75. Ratio Colina / Creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	123
Figura 76. Ratio Creatina / Creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	123

Figura 77. Espectroscopies de la regió amígdala-hipocampal dreta d'un malalt amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	124
Figura 78. Espectroscopies de la regió amígdala-hipocampal dreta d'un malalt amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament i el seu subjecte sa de comparació	127
Figura 79. Correlació entre la puntuació al Qüestionari de Cognicions Agorafòbiques (ACQ) i els nivells de mio-Inositol al còrtex prefrontal medial abans del tractament	129
Figura 80. Correlació entre les diferències de puntuació al Qüestionari de Cognicions Agorafòbiques (ACQ) abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de mio-Inositol a còrtex prefrontal medial abans i després del tractament	132
Figura 81. Correlació entre les diferències de puntuació al Qüestionari de Cognicions Agorafòbiques (ACQ) abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de Creatina a còrtex prefrontal medial abans i després del tractament	133
Figura 82. Correlació entre les diferències de puntuació al Qüestionari de Cognicions Agorafòbiques (ACQ) abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de N-acetil-aspartat a còrtex prefrontal medial abans i després del tractament .	134
Figura 83. Correlació entre les diferències de puntuació al Qüestionari de Cognicions Agorafòbiques (ACQ) abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de Colina a còrtex prefrontal medial abans i després del tractament..	135
Figura 84. Correlació entre les diferències de puntuació a l'Escala Analògica d'Evitació abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de mio-Inositol a la regió amígdala-hipocampal dreta abans i després del tractament..	139
Figura 85. Correlació entre les diferències de puntuació a l'Escala Analògica d'Evitació abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de Creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta abans i després del tractament..	140
Figura 86. Correlació entre les diferències de puntuació a l'Escala Analògica d'Evitació abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de N-acetil-aspartat a la regió amígdala-hipocampal dreta abans i després del tractament	141

Figura 87. Correlació entre les diferències de puntuació a l'Escaleta Analògica d'Evitació abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de Colina a la regió amígdala-hipocampal dreta abans i després del tractament.. 142

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits al còrtex prefrontal medial d'individus sans i malalts amb trastorn d'angoixa	84
Taula 2. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits a la regió amígdalo-hipocampal dreta d'individus sans i malalts amb trastorn d'angoixa	91
Taula 3. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits al còrtex prefrontal medial de malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	108
Taula 4. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits al còrtex prefrontal medial d'individus sans i malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	116
Taula 5. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits a la regió amígdala-hipocampal dreta de malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	118
Taula 6. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits a la regió amígdalo-hipocampal dreta d'individus sans i malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament	126
Taula 7. Equivalents de concentració i diferència d'equivalents de concentració abans i després del tractament a còrtex prefrontal medial en malalts amb Trastorn d'Angoixa que 'remeten' i que 'no remeten'	145
Taula 8. Equivalents de concentració i diferència d'equivalents de concentració abans i després del tractament a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb Trastorn d'Angoixa que 'remeten' i que 'no remeten'	147

INTRODUCCIÓ

1. Trastorn d'angoixa: definició i epidemiologia
2. Antecedents en la recerca del trastorn d'angoixa
3. Estat actual del tema
4. Hipòtesi amigdalina de l'ansietat
5. La hipòtesi amigdalina aplicada al trastorn d'angoixa
6. Les tècniques de neuroimatge aplicades al trastorn d'angoixa
 - 6.1. Tècniques de neuroimatge estructural
 - 6.2. Tècniques de neuroimatge funcional
7. L'espectroscopia per ressonància magnètica
8. L'espectroscopia per ressonància magnètica aplicada al trastorn d'angoixa
9. Plantejaments previs al projecte de tesi doctoral

1. TRASTORN D'ANGOIXA: DEFINICIÓ I EPIDEMIOLOGIA

Les classificacions dels manuals diagnòstics que empren actualment en psiquiatria inclouen diverses entitats dins l'ampli capítol dels trastorns d'ansietat. Una d'aquestes és el trastorn d'angoixa (TA), i la recerca sobre els seus mecanismes fisiopatològics és la que més s'ha centrat en el terreny biològic.

El TA (també conegut com a trastorn per crisis d'angoixa o trastorn de pànic) es caracteritza per l'aparició recurrent i inesperada de crisis d'angoixa que causen un estat de permanent preocupació al pacient. Una crisi d'angoixa inesperada (espontània, no precipitada per desencadenants ambientals) es caracteritza per l'aparició temporal i aïllada de por o malestar intensos, acompanyada de quatre (o més) dels següents símptomes: palpitations o elevació de la freqüència cardíaca, sudoració, tremolors, sensació d'ofec o de manca d'aire, sensació d'ennuegar-se, opressió o malestar toràcics, nàusees o molèsties abdominals, inestabilitat o mareig, desrealització o despersonalització, por de perdre el control o d'esdevenir boig, por de morir, parestèsies i calfreds o sufocacions. Aquests símptomes apareixen bruscament i assoleixen la seva màxima expressió durant els primers 10 minuts. Els malalts amb TA pateixen les crisis amb una freqüència variable, que pot oscil·lar entre una o dues crisis a la setmana a cinc o sis diàries (DSM-IV, 1994). L'aparició brusca i inesperada i la natura eminentment 'somàtica' dels símptomes fa que

aquests pacients acudeixin sistemàticament a serveis d'urgències on acostumen a ser atesos per metges generals. Lamentablement, sol passar bastant temps fins que són referits a l'especialista en psiquiatria.

El TA s'acompanya en aproximadament el 70% de casos del que denominem agorafòbia. El terme agorafòbia ha rebut diverses definicions des que va incloure's als manuals diagnòstics, però la que probablement s'aproxima més a la realitat és la que la considera 'una por que apareguin símptomes d'ansietat, especialment una crisi d'angoixa, en trobar-se en llocs o situacions on pot resultar difícil escapar o trobar ajut'. Tot i que el tipus de situació acostuma a variar de malalt en malalt, sembla haver-hi predilecció per llocs com els transports públics, els túnels, les cues, i els espais oberts o molt congregats. Aquesta por, a la llarga, interfereix molt més en la vida dels malalts que les pròpies crisis d'angoixa, atès que dóna lloc al que anomenem 'conductes d'evitació', que no són més que la tendència a reduir l'àmbit de moviments del pacient i, en casos més greus, a recloure'ls totalment al seu domicili.

El TA també s'acompanya d'ansietat anticipatòria, que no és més que un estat de preocupació constant per la possible aparició d'una nova crisi d'angoixa.

Per últim, els malalts amb TA presenten amb una extraordinària freqüència hipocondria (Noyes i cols, 1986; Barsky i cols, 1994).

El TA afecta el 1.5-3% de la població general i és el doble de freqüent en dones (Weissman i cols, 1993) (de fet l'agorafòbia encara mostra una preponderància femenina més superior (Eaton i cols, 1991, 1994). Es tracta de malalts que solen consultar, d'entrada, a especialistes no psiquiatres, sobretot cardíologs i internistes. Alhora, aquests pacients són els que més utilitzen els

serveis d'urgències i els que tenen més probabilitats de ser hospitalitzats per problemes físics (Klerman i cols, 1991).

En psiquiatria, el TA constitueix el diagnòstic principal en un de cada 10-20 malalts. S'estima que entre el 7-14% de la població general pateix alguna crisi d'angoixa durant la seva vida (Wittchen i Essau, 1993).

El TA se sol associar de forma comòrbida amb altres trastorns psiquiàtrics, especialment depressió (50-60% (Lesser i cols, 1989)), altres trastorns d'ansietat, i alcoholisme (Markowitz i cols, 1989). Aquesta mena d'associacions empitjoren sensiblement el pronòstic (Rouillon, 1996). De fet, tots els trastorns d'ansietat, però especialment el TA, s'associen a un deteriorament significatiu de la qualitat de vida (Salvador-Carulla i cols, 1995).

Tot i que el quadre clínic complet del trastorn no acostuma a aparèixer fins l'edat adulta, existeixen molts casos d'aparició en edats prepuberals (Moreau i cols, 1992).

2. ANTECEDENTS EN LA RECERCA DEL TRASTORN D'ANGOIXA

Des que a principis dels anys seixanta Donald Klein (Klein, 1964) va comprovar com la imipramina, un antidepressiu tricíclic, resultava eficaç en el tractament dels pacients que patien crisis d'angoixa de repetició però no així en els que presentaven ansietat generalitzada, no només va produir-se la dissecció de les llavors anomenades 'neurosis d'ansietat' sinó que a més va iniciar-se de forma decidida l'estudi dels trastorns d'ansietat sota la perspectiva biològica. Així, una vegada la recerca sobre el funcionament del cervell humà començà a substituir

els antics postulats psicoanalítics (gràcies com dèiem a l'entusiasme produït per l'eficàcia dels fàrmacs), la major part dels esforços realitzats fins a mitjans dels anys vuitanta varen concentrar-se no només en l'estudi i desenvolupament de noves medicacions, cada vegada més segures, sinó també en la farmacologia 'sinàptica', o estudi de neurotransmissors i receptors amb sondes farmacològiques i models perifèrics de neurona. Així, per exemple, l'eficàcia dels ISRS ha generat un enorme interès en el paper de la serotonina en la patogènia dels trastorns d'ansietat i de l'estat d'ànim (substituint, d'alguna manera, recerques idèntiques que prèviament s'havien centrat en el paper de la noradrenalina a l'etapa dels antidepressius tricíclics). Fruït d'això, i també del fet d'haver estat descobertes moltes substàncies capaces de provocar crisis d'angoixa o 'panicogèniques' (Pitts i McLure (1967) foren els primers en observar el 1967 que l'administració d'una infusió intravenosa de lactat sòdic en aquests pacients induïa l'aparició d'una crisi d'angoixa idèntica a la que presentaven a la clínica, mentre que això no succeïa en controls sans), la recerca sobre les bases biològiques d'aquest trastorn inicià una llarga cursa que ha aportat proves indiscutibles sobre l'existència d'anomalies bioquímiques en els malalts amb TA.

Aquestes troballes van donar lloc a la formulació de diverses teories provisionals que intentaven explicar la fisiopatologia del TA: teories noradrenèrgica (Charney i cols, 1992; Pohl i cols, 1988), serotoninèrgica (Charney i cols, 1986a; Charney i cols, 1987; Targum i cols, 1989), gabaèrgica (Nutt i cols, 1990), de la falsa alarma d'asfíxia (Griez i cols, 1990; Klein, 1993), adenosinèrgica (Boulenger i cols, 1984), neuroendocrina (Gold i cols, 1984;

Charney i cols, 1986b; Roy-Byrne i cols, 1986; Goldstein i cols, 1987), etc.

Darrerament, a més, han aparegut dades a favor del possible paper dels neuropèptids en la gènesi del trastorn. Així, s'ha demostrat que l'administració de colecistokinina o pentagastrina provoca crisis d'angoixa (Bradweyn i cols, 1991), mentre que el neuropèptid Y està elevat en malalts amb TA però sembla tenir efectes ansiolítics (Boulenger i cols, 1991; Rasmusson i cols, 1998).

Pel que fa a estudis genètics, també s'han realitzat bastants progressos. Així, s'ha demostrat que el TA es caracteritza per una alta transmissió familiar (Crowe i cols, 1983) i per una major taxa de concordança en bessons monozigòtics respecte a dizigòtics (Torgersen i cols, 1983). Tant la transmissió familiar com la concordança entre monozigots són encara més elevades quan s'estudia malalts sensibles als efectes panicogènics del CO₂ (Perna i cols, 1996; Bellodi i cols, 1998). També s'ha demostrat que en la transmissió familiar del trastorn apareix el fenomen 'd'anticipació' (Battaglia i cols, 1998), és a dir, que a mesura que se succeeixen les generacions el trastorn apareix a edats més joves i resulta més greu, fet que suggereix la possible involucració de seqüències de nucleòtids repetits en l'agregació familiar del TA. Pel que fa a alteracions cromossòmiques, s'han trobat diversos possibles marcadors de la malaltia als cromosomes 1p, 20p, 7p, 17p, 20q i X/Y (Knowles i cols, 1998). Una altra línia de recerca és la que fa referència a estudis de gens promotors de receptors o de transportadors de neurotransmissors. En aquest sentit, no s'han trobat alteracions als gens promotors dels transportadors de serotonina (Deckert i cols, 1997; Hamilton i cols, 1999), de 8 de les subunitats del receptor GABA-A (Crowe i cols, 1997), del receptor nicotínic de l'acetilcolina (Steinlen i

cols, 1997), però sí del receptor CCK-B (Kennedy i cols, 1999) i de l'enzim MAO-A (Deckert i cols, 1999), en el sentit que les malaltes amb TA presenten alteracions al·lèliques que donen lloc a una major activitat d'aquest enzim (trobada interessant si tenim en compte l'excel·lent eficàcia dels fàrmacs inhibidors de la MAO en aquest trastorn).

L'indiscutible progrés que han representat els estudis epidemiològics i genètics i els treballs amb sondes farmacològiques i substàncies panicogèniques han donat lloc, alhora, a un fenomen paradoxal en ciència, però lamentablement freqüent en psiquiatria, i és que avui dia pràcticament ningú ja no dubta de la natura biològica del trastorn però, fruit de la confusió generada per un número tan elevat de teories, ningú no sap concretar en què es basa aquest origen biològic. Mancava, i manca, un model fisiopatològic explicatiu que integri totes aquestes troballes.

3. ESTAT ACTUAL DEL TEMA

Sortosament, però, sembla que els darrers anys la situació ha començat a redreçar-se. No es tracta de trencar amb tot el que s'ha fet fins ara, ja que no hi ha dubte, per exemple, que l'alteració dels nivells sinàptics de neurotransmissors moduladors, com la serotonina i d'altres, exerceix una marcada influència sobre el comportament. Però avui comença a imposar-se la visió segons la qual els neurotransmissors afecten el comportament en tant que afecten el processament de la informació en circuits cerebrals precisos implicats en diferents aspectes de les sensacions, cognicions, emocions i respostes motores i neuroendocrines (Hyman, 1998). És evident que els

treballs de recerca més reduccionistes continuen essent molt importants, però, insistim, quan es pensa en el funcionament del cervell o en la fisiopatologia dels trastorns mentals, cal entendre les sinapsis i els neurotransmissors en el context de circuits funcionals.

Aquesta visió de les coses ha donat lloc, els últims anys, a treballs de recerca orientats a la descoberta i descripció d'aquests circuits. De tots aquests treballs, que citarem a continuació, se'n desprèn la importància d'una estructura cerebral que anomenem amígdala (figures 1, 2 i 3).

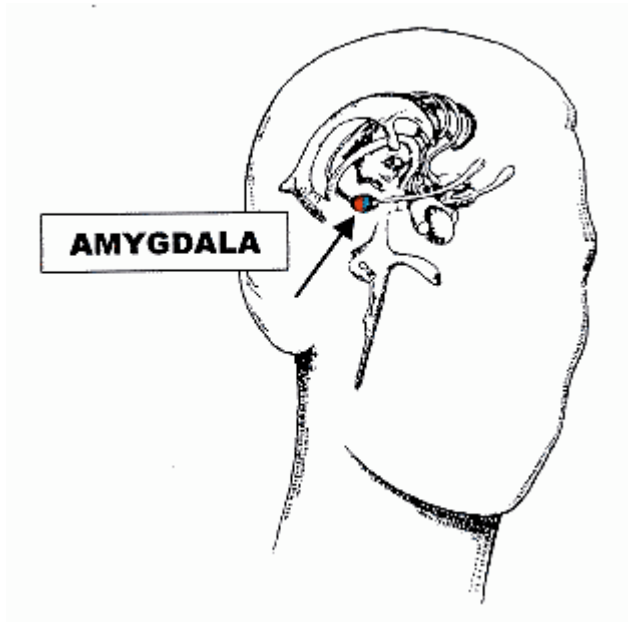


Figura 1. Visió esquemàtica de l'amígdala I

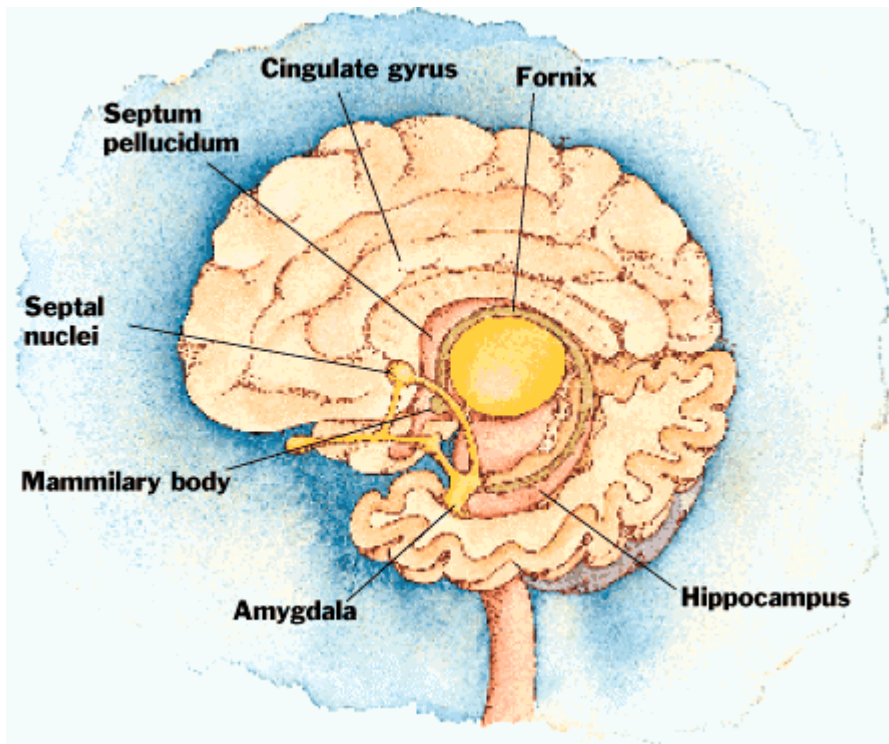


Figura 2. Visió esquemàtica de l'amígdala II

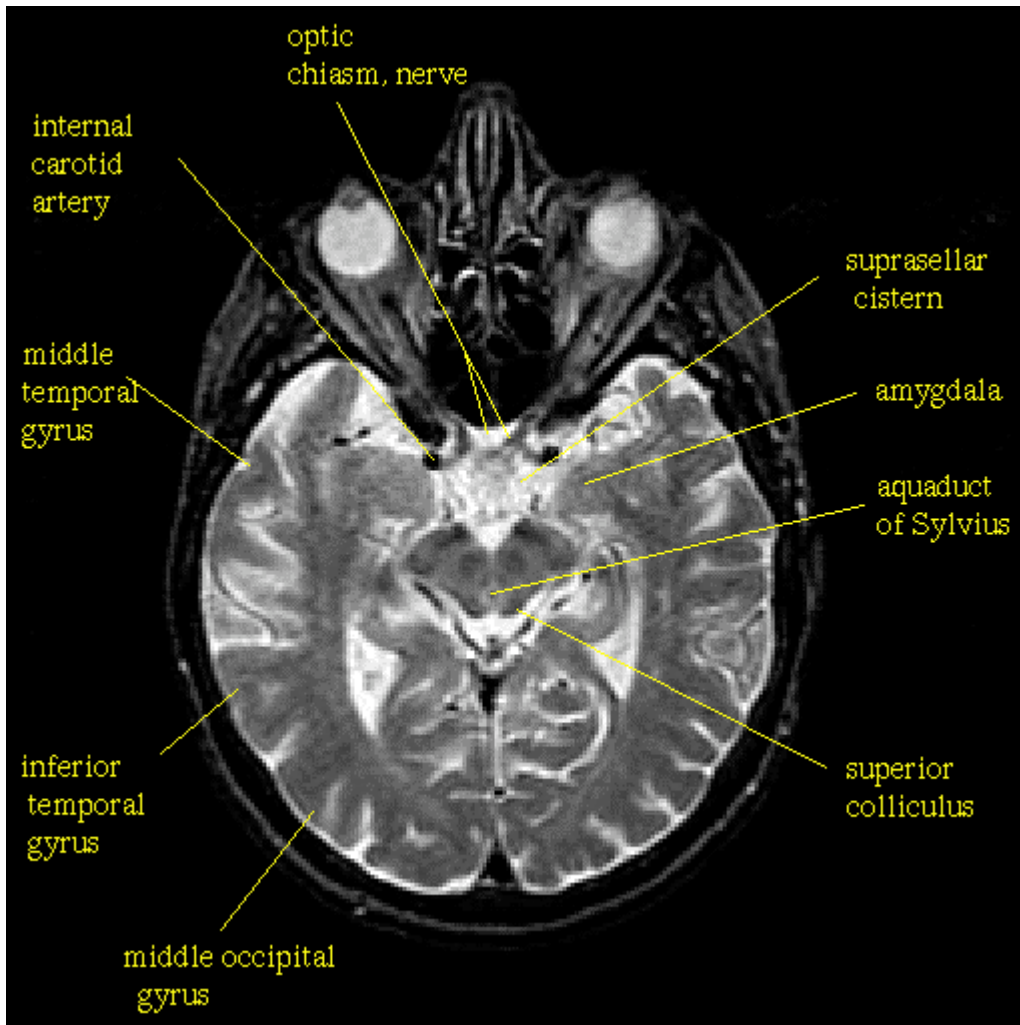


Figura 3. Imatge de ressonància magnètica de l'amígdala

L'amígdala és un dels components principals del sistema límbic, localitzat al lòbul temporal. Com a part d'aquest sistema, l'amígdala ha estat implicada en diverses funcions i disfuncions cerebrals, com les emocions, l'aprenentatge i la memòria, i l'epilèpsia. Ja fa temps que s'havia especulat en la participació de l'amígdala en aquests processos, però no ha estat fins recentment que els detalls de la seva estructura i funció han començat a aclarir-se.

De fet, el paper de l'amígdala fou durant molt de temps subestimat en els models de funcionament cerebral. Cannon (1927) ja especulava amb la possibilitat que les emocions s'originessin en centres cerebrals subcorticals, i el 1937 Papez va descriure les estructures i circuits neurals segons ell implicats en el control de les emocions i la conducta (Papez, 1937). Aquest sistema, anomenat circuit de Papez, incloïa el cingulat, l'hipocamp, els cossos mamil·lars i el nucli anterior del tàlem, sense esmentar l'amígdala. Més tard, McLean (McLean, 1949) va ampliar el circuit original de Papez incloent-hi estructures corticals i nuclis subcorticals com l'amígdala. Va anomenar a totes aquestes estructures (que segons ell connectaven el cervell amb els òrgans del cos) com a 'cervell visceral' i més tard com a sistema límbic (McLean, 1952) (figura 4). De tota manera, per McLean l'estructura més important era l'hipocamp.

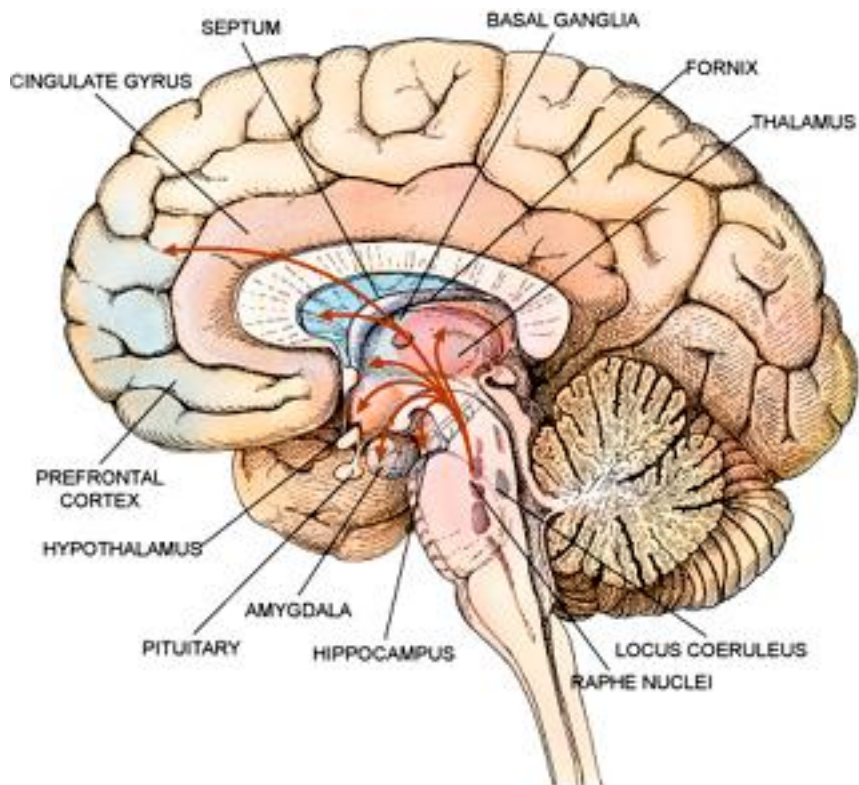


Figura 4. Il·lustració d'un tall sagital del cervell on poden veure's, entre d'altres, les estructures que componen el sistema límbic

La importància de l'amígdala no va ser reconeguda fins més tard, tot i que Klüver i Bucy (1937) ja havien descrit els efectes espectaculars que s'obtenien en realitzar lobectomies temporals en micos. Així, els animals més ferotges i agressius esdevenien dòcils i arreactius. Aquests autors també obtenien respostes com hipoemotivitat, hiperoralitat, i conductes exploratòries i sexuals anormals, que avui es coneixen com a síndrome de Klüver-Bucy. Fins alguns anys després, però, no es va comprovar que es podien obtenir els mateixos efectes lesionant l'amígdala bilateralment (Weiskrantz, 1956).

Per tant, tot i que evidentment el concepte de circuit no resulta novedós, no ha pogut formar part dels objectius dels treballs de recerca fins que no s'ha produït l'enorme progrés que han experimentat els estudis preclínics amb models animals - i la seva extrapolació a humans - i l'aparició de les tècniques de neuroimatge funcional, mitjançant les quals avui en dia hom pot intentar correlacionar els símptomes de les malalties mentals amb els canvis d'activitat de regions cerebrals específiques. Hem de dir, però, que de la mateixa manera que aquests símptomes no poden ésser descrits per mesures tan reduccionistes com el nivell de neurotransmissors (visió 'endocrina' del cervell) tampoc no ho han de ser per la mesura de l'activitat de regions aïllades del cervell (visió quasi 'frenològica' del cervell). En canvi, la representació neural de qualsevol sensació, emoció o pensament, sembla ésser el resultat de l'activitat de múltiples circuits distribuïts de forma competitiva i dinàmica.

4. HIPÒTESI AMIGDALINA DE L'ANSIETAT

Els estudis preclínic amb models animals – especialment amb instruments com el condicionament clàssic aversiu - han suposat un progrés considerable en el coneixement dels circuits cerebrals implicats en les respostes de por i ansietat. D'aquests treballs se'n desprèn que la clau en les vies de l'ansietat és una petita regió denominada amígdala (LeDoux i cols, 1990; Turner i cols, 1991; LeDoux, 1996). Quan aquesta es lesiona els micos perden la por a les serps i les rates als gats. O dit d'una altra forma, les lesions amigdalines impedeixen que s'apregui dels estímuls que avisen del perill. Aquesta estructura, l'amígdala, i altres regions del sistema límbic, com l'hipocamp, l'hipotàlem i el nucli del llit de la *stria terminalis*, constitueixen la regió cerebral més important en la biologia de les emocions (com p.ex., la por i l'ansietat); així, juguen un paper fonamental:

- en l'adquisició, retenció, i expressió de les respostes emocionals com la de la por condicionada (de fet l'estimulació d'aquestes zones produeix sensacions de por en humans desperts durant la cirurgia de l'epilèpsia (Gloor i cols, 1982), mentre que això no passa si s'estimulen altres parts del cervell),
- en el reconeixement de les emocions (els humans amb lesions amigdalines reconeixen les cares però es mostren incapaços d'identificar les emocions que aquestes expressen (Adolphs i cols, 1994)).

Quan s'administren directament a l'amígdala substàncies que disminueixen l'excitabilitat de les seves neurones, empitjora la capacitat de condicionament i s'obtenen respostes clíniques ansiolítiques.

El que resulta interessant d'aquesta teoria, també coneguda com a '*hipòtesi amigdalina de l'ansietat*', és que unida als coneixements fisiològics i anàtomopatològics acumulats (mercès als quals avui coneixem les aferències (figura 5) i les eferències (figura 6) de l'amígdala), permet reconstruir amb sorprenent coherència les vies cerebrals de l'ansietat. Així, sabem que l'amígdala projecta cap a tota una sèrie de nuclis motors que poden explicar tota la simptomatologia que acompanya l'ansietat en general i al TA en particular (Price i cols, 1981; Van Hoesen, 1982).

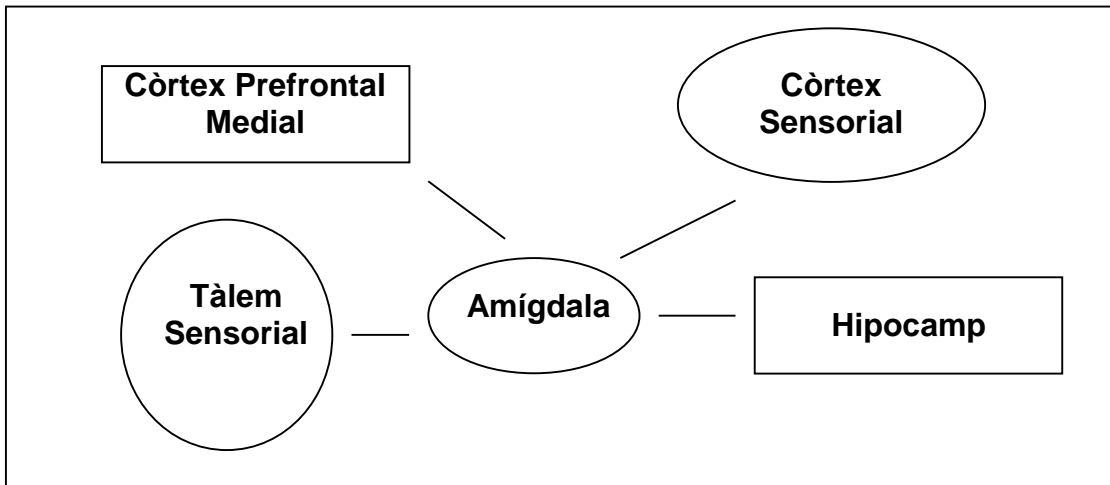


Figura 5. Aferències de l'amígdala

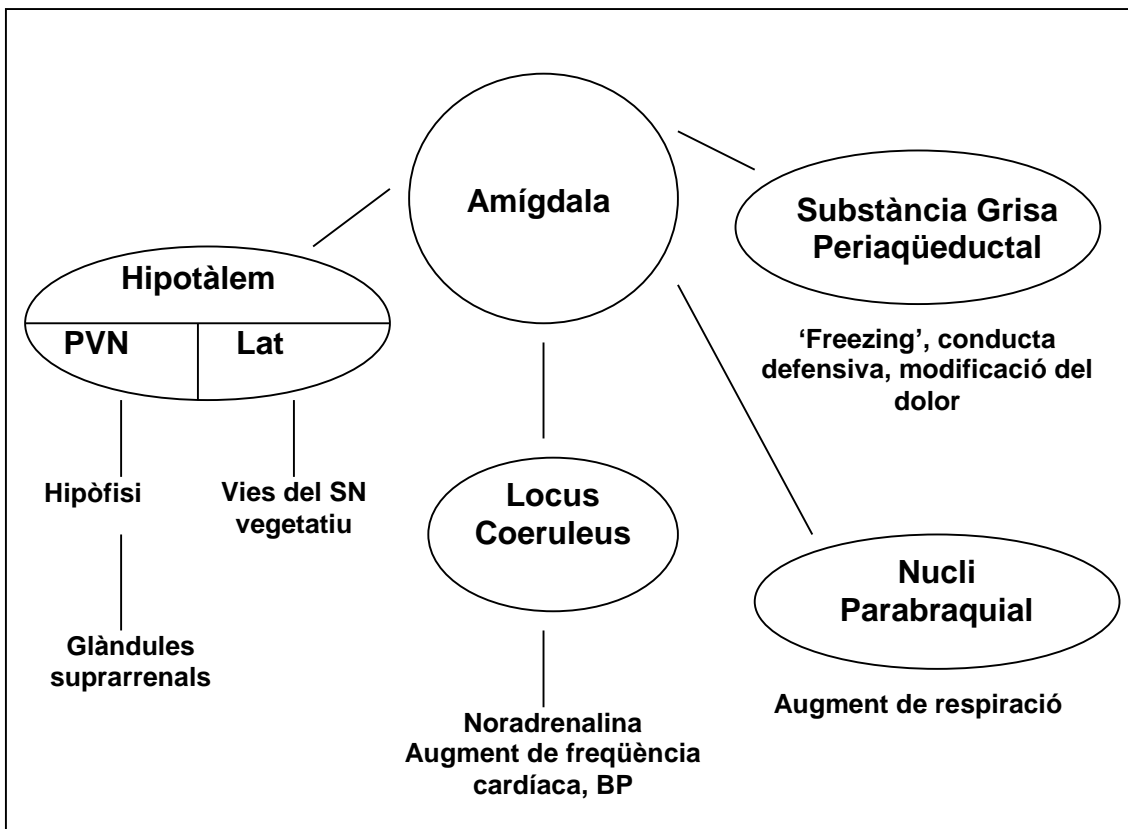


Figura 6. Eferències de l'Amígdala

A partir d'aquests estudis, avui sabem que en animals la por implica unes vies que van del tàlem i del còrtex cerebral, cap el nucli lateral de l'amígdala (Clugnet i cols, 1990; Romanski i cols, 1993). La informació rebuda sembla processar-se a través d'un complex circuit intraamigdalí (Price i cols, 1987; Smith i cols, 1994; Pitkänen i cols, 1995), per a acabar al nucli central de l'amígdala, del qual emanen les ordres cap a diverses àrees 'efectores', com la substància grisa periaqueductal i el locus coeruleus del tronc cerebral i diverses regions de l'hipotàlem (Davis, 1994). Cadascuna d'aquestes projeccions regula les respostes fisiològiques i conductuals dels organismes quan es troben davant d'estímulos perillosos. Comencem a entreveure, doncs, i de forma molt general, com es genera l'ansietat normal. I és lògic pensar que l'alteració de totes aquestes vies donarà lloc als diversos trastorns d'ansietat, el TA entre ells.

Les implicacions d'aquest model en humans, és a dir, en els trastorns d'ansietat fòbics que veiem a la clínica, resulten evidents i obren interessants línies de recerca. Així, resulta concebible que les alteracions de la forma amb què l'amígdala processa la informació poden ser la base, almenys parcial, d'alguns d'aquests trastorns.

Al mateix temps, algunes regions que projecten i reben projeccions de l'amígdala han estat implicades en d'altres aspectes de la por condicionada, i aquestes troballes també tenen implicacions en la comprensió dels trastorns d'ansietat. Tres d'aquestes àrees inclouen l'hipocamp, el còrtex prefrontal, i els nuclis del tronc cerebral.

Per a comprendre el paper de l'hipocamp és necessari que tornem a referir-nos al model de por condicionada. En aquest, i a tall d'exemple, les rates desenvolupen respostes d'ansietat a un to acústic 'neutre' quan aquest és aparellat N vegades a una descàrrega elèctrica. En aquesta situació, pot comprovar-se com les rates també desenvolupen respostes de por a d'altres característiques contextuais, com per exemple la gàbia on això ha tingut lloc. Els estímuls de la gàbia són part del que denominem el 'context' del condicionament; per això es coneix a aquest fenomen com a condicionament 'contextual' o també 'memòria declarativa' (Bechara i cols, 1995). Les lesions hipocampals donen lloc a un empitjorament del condicionament contextual (Selden i cols, 1991; Philips i cols, 1992), mentre que els estats d'estrès mantingut donen lloc a canvis anàtomo-patològics i fisiològics a l'hipocamp que comporten una hiperactivitat d'aquesta regió i una facilitació del condicionament contextual (McEwen i cols, 1995; Sapolsky, 1996). És possible que la generalització de la por que té lloc en alguns trastorns d'ansietat, i especialment en l'agorafòbia que acostuma a acompanyar el TA, es degui al debilitament de les limitacions contextuais de la por i a alteracions de la funció hipocampal.

Respecte al còrtex prefrontal medial, avui sabem que té importància tant en els aspectes cognitius de l'ansietat (Coplan i Lydiard, 1998) com en l'extinció de les respostes d'ansietat (Morgan i cols, 1993; Morgan i LeDoux, 1995)). Així, existeixen estudis que demostren que una major activitat en aquesta regió facilita l'extinció (és a dir, la desaparició progressiva de la por en no produir-se l'aparellament de l'estímul condicionat [en l'exemple anterior, el to acústic] amb

l'esdeveniment advers), mentre que en situació d'hipofunció es dificulta l'extinció. En aquest sentit, resulta interessant comentar el fet que els estats d'estrès empitjoren els processos d'extinció (la qual cosa també podria explicar la persistència patològica de certes pors que veiem a la clínica) (Diorio i cols, 1993).

Per últim, cal citar els nuclis del tronc cerebral (locus coeruleus, nuclis del raphe, nucli paragigantocelularis). Tot i la seva innegable importància en la fisiopatologia dels trastorns que tractem, atès que s'hi troben múltiples neurotransmissors implicats en l'ansietat com la noradrenalina, la serotonina, el GABA, el CRF, el glutamat i la substància P, avui dia s'observa una tendència a no considerar-los tan 'crucials' en la gènesi de l'ansietat (a diferència del que succeïa unes dècades enrere (Redmond i Huang, 1979; Redmond, 1987)). Per exemple, no s'han trobat diferències entre la concentració de noradrenalina o dels seus metabòlits a líquid cèfalo-raquidi entre malalts amb TA i subjectes sans (Eriksson i cols, 1991). A més, durant les crisis d'angoixa provocades per lactat sòdic (Carr i cols, 1986), inhalació de diòxid de carboni (Woods i cols, 1988), cafeïna (Boulenger i cols, 1984) o exposició a situacions inductores (Woods i cols, 1987) no s'evidencia un augment de MHPG (indicatiu d'hiperactivitat del locus coeruleus). D'altra banda, la buspirona augmenta l'activitat del locus coeruleus però es comporta més aviat com a ansiolític (Sanghera i cols, 1982). Avui en dia, en canvi, s'atribueix als nuclis del tronc cerebral un paper de mers 'amplificadors' de les respostes ansioses (Coplan i Lydiard, 1998; Grove i cols, 1997) i de lloc d'actuació de la major part de fàrmacs que fem per tractar aquests trastorns.

5. LA HIPÒTESI AMIGDALINA APLICADA AL TRASTORN D'ANGOIXA

Les implicacions d'aquest model amigdalí en el TA encara resulten difícils de determinar, però el que sí està clar és que, de totes les teories sorgides els darrers 35 anys, és la que permet explicar millor la seva fisiopatologia. De fet, des de finals dels anys vuitanta ja trobem propostes de models neuroanatòmics pel TA que s'apropen bastant al model amigdalí actual (Gray, 1988; Gorman i cols, 1989; Graeff, 1990). Així, i tenint en compte les projeccions de l'amígdala (Davis, 1994; Sarter i Markowitsch, 1985; LeDoux, 1987; Gray, 1989; Davis, 1992) és possible d'explicar sinó tota, quasi tota la simptomatologia que caracteritza a aquest trastorn, com l'augment d'activació, les conductes d'evitació, els símptomes vegetatius, l'augment de freqüència cardíaca i de pressió arterial, la sudoració, la inhibició conductual, el 'freezing vs flight', i fins i tot la por de morir (via la substància grisa periaqüeductal (Nashold i cols, 1974)). Els circuits amigdalins projecten cap el locus coeruleus i cap al vagus, els centres respiratoris pontins, les àrees dorsals de la substància grisa periaqüeductal implicades en les respostes de defensa/fugida, i cap el nucli periventricular de l'hipotàlem, implicat en la regulació de l'eix hipotàlem-hipofític-adrenal (figura 7).


	<u>Diana Anatòmica</u>	<u>Efecte de l'estimulació amigdalina</u>	<u>Test conductual o signe de por o ansietat</u>	
Estímul condicionat capaç de produir por	Hipotàlem Lateral	Activació simpàtica	Taquicàrdia, palidesa, resposta galvànica pell, elevació pressió arterial, dilatació pupil·lar	
	N Dorsal Motor Vagus i N Ambigus	Activació parasimp.	Bradicàrdia, diuresi, defecació	
	N Parabraquial	Augment respiració	Panteig, dificultats Respiratòries	
	Àrea Tegmental Ventral, Locus Coeruleus, N Tegmental Dorsal Lateral	Activació de DA, Nor i Ach	Activació conductual i EEG, augment de vigilància	
	Estímul no condicionat capaç de produir por	N Reticularis Pontis Caudalis	Augment dels reflexes	Augment 'Startle'
	Substància Grisa Periaqueductal	Finalització de la conducta	'Freezing', interacció social	
	N Facial Motor del Trigemín	Obertura bucal, moviments maxil·lars	Expressió facial de por	
	N Paraventricular de l'Hipotàlem	Alliberament d'ACTH	Alliberament de cortis. ('Resposta d'estrès')	

Figura 7. Connexions entre amígdala i estructures diana relacionades amb la por i l'ansietat

Alhora, l'activació del nucli del llit de la *stria terminalis* (petita estructura adjacent a l'amígdala) pot donar lloc a respostes de por 'no lligades a estímuls', potser anàlogues a les crisis d'angoixa espontànies, mentre que estímuls sensorials d'origen talàmic que arriben als nuclis lateral i central de l'amígdala semblen estar implicats en la por condicionada o 'lligada a estímuls', com les crisis d'angoixa situacionals o l'agorafòbia. En la fisiopatologia d'aquesta última, com ja s'ha comentat, també podria tenir un paper força important l'hipocamp, en tant que estructura implicada en els aspectes contextuals del condicionament. Així mateix, les projeccions que sabem que existeixen entre el còrtex prefrontal medial i l'amígdala, podrien explicar els aspectes cognitius de la por, com ara l'ansietat anticipatòria (i de retruc els efectes terapèutics de les teràpies cognitives) i, com ja s'ha comentat, els mecanismes de l'extinció de les fòbies.

Aquesta teoria, a més, no sembla contradictòria amb l'heterogeneïtat simptomàtica que veiem diàriament a la pràctica clínica, atès que és freqüent de trobar molts malalts que, durant les crisis d'angoixa, presenten símptomes com taquicàrdia, sensació d'ofec, opressió toràcica i hipertensió arterial, mentre que altres es queixen de mareig i inestabilitat i presenten bradicàrdia i hipotensió arterial. En un treball realitzat al nostre hospital, vàrem demostrar que si a aquests dos grups de malalts amb TA se'ls provoca una crisi d'angoixa amb lactat sòdic, aquesta heterogeneïtat simptomàtica se segueix produint (Massana i cols, 2001). El model neurobiològic de què parlem, però, permet que una entitat única com el TA, on el còrtex prefrontal medial, l'amígdala i l'hipocamp semblen estar alterats, pugui cursar amb quadres simptomàtics

diferents depenent de quines projeccions del nucli central de l'amígdala cap a les àrees efectores estiguin, per raons encara no aclarides (potser filogenètiques), activades o desactivades.

Si hom revisa la literatura actual sobre el tema, s'adonarà que els últims anys ja no es parla d'amígdala sinó d'amígdala ampliada ('extended amygdala') (Alheid i Heimer, 1988; Paxinos, 1990). Aquest concepte resulta més complet perquè inclou les petites estructures molt properes a l'amígdala que també semblen jugar un paper destacat en la gènesi de l'ansietat, com són el nucli del lilit de la *stria terminalis* i la substància grisa periaqüeductal, i perquè a més fa referència al fet que l'amígdala no és una estructura homogènia i unifuncional sinó que, com s'ha comentat, està formada per diversos nuclis implicats en funcions diferents. De fet, dels últims estudis se'n desprèn que cadascun d'aquests nuclis estaria format, alhora, per diversos subnuclis. És molt probable que això compliqui encara més l'estudi de la fisiopatologia del TA.

De fet ja no resulta fàcil obtenir proves directes que confirmin aquesta teoria. De tota manera, de mica en mica comencem a disposar d'algunes evidències. Com a exemple d'això, i de l'encara importància i necessitat dels estudis amb neurotransmissors, val la pena referir-se a estudis centrats en el neurotransmissor GABA. Està ben demostrat a la literatura que les benzodiazepines resulten efectives en el tractament del TA. Així, estudis de neuroimatge funcional que han utilitzat lligands benzodiazepínic radiomarcats, han demostrat que existeix un menor número de receptors benzodiazepínic al SNC en malalts amb TA respecte a controls sans (Kaschka i cols, 1995; Malizia i cols, 1998). Un estudi similar però més recent sembla demostrar que aquesta

menor densitat de receptors benzodiazepínicos és especialment acusada a la zona hipocampal esquerra (Bremmer i cols, 2000). En sans, en canvi, sabem que hi ha una elevada concentració d'aquests receptors a l'hipocamp, als nuclis basolateral i lateral de l'amígdala, i a la substància grisa periaqueductal. Cal citar dos altres estudis que troben, per contra, una major densitat de receptors benzodiazepínicos sobretot al còrtex prefrontal dret, però també al còrtex temporal dret (Kuikka i cols, 1995; Brandt i cols, 1998). També s'ha demostrat que els agonistes benzodiazepínicos aplicats directament a l'amígdala són ansiolítics. A més, mentre que la bicuculina, antagonista dels GABA-A, es comporta com un ansiogen administrat directament al nucli basolateral de l'amígdala, el muscimol, agonista GABA, resulta ansiolític administrat al nucli central (però no al basolateral) de l'amígdala. Aquests estudis suggereixen que el to gabaèrgic en aquests nuclis és important i podria explicar els efectes de les benzodiazepines en el TA. Existeixen estudis similars amb serotonina i noradrenalina, i són ben conegudes les projeccions que hi ha entre els nuclis del raphe (serotonina) i locus coeruleus (noradrenalina) del tronc cerebral amb l'amígdala i l'hipocamp (Price i cols, 1981; Van Hoesen, 1982; Hsiao i Potter, 1990; Grove i cols, 1997).

6. LES TÈCNiques DE NEUROIMATGE APLICADES AL TRASTORN D'ANGOIXA

6.1. Tècniques de neuroimatge estructural

Des dels anys 80 s'han realitzat alguns estudis amb tomografia computeritzada cranial (TC) i d'imatge per ressonància magnètica (RM).

Pel que fa a la TC, hi ha un estudi que demostra alteracions morfològiques inespecífiques només amb malalts amb TA i anomalies EEG (Lepola i cols, 1990) i més recentment s'ha trobat un augment dels solcs frontals bilaterals (Wurthmann i cols, 1997).

Amb una tècnica més sensible com la RM, destaca un estudi interessant del 1989 (Ontiveros i cols, 1989) on els autors detectaven alteracions neuroanatòmiques al lòbul temporal dret en el 43% de malalts amb TA sensibles al lactat, alteracions que s'associaven de forma estadísticament significativa a una edat d'inici del trastorn més jove i a una freqüència més alta de crisis d'angoixa. Poc després, un altre estudi (Fontaine i cols, 1990) posava de manifest troballes similars (40% dels casos) (atròfia i hiperintensitats) a la regió medial dels pols temporals, molt especialment a l'hemisferi dret. Finalment, cal citar un altre treball del 1996 (Dantendorfer i cols, 1996) que sembla demostrar que les alteracions neuroanatòmiques (en aquest cas septohipocampals) són especialment freqüents en malalts amb TA i anomalies a l'EEG (60.7% vs 17.9% en malalts amb TA sense anomalies EEG).

6.2. Tècniques de neuroimatge funcional

A la TC i la RM estructural s'han afegit posteriorment les tècniques de neuroimatge funcional, com el PET i el SPECT, que han suposat un progrés indiscutible en el coneixement del funcionament cerebral, i han obert la porta a nous apropaments en el coneixement de l'ansietat. Tot i que en un número molt inferior al d'altres trastorns psiquiàtrics, cal citar diversos treballs.

A part dels estudis amb lligands gabaèrgics ja comentats (Kaschka i cols, 1995; Kuikka i cols, 1995; Brandt i cols, 1998; Malizia i cols, 1998; Bremmer i cols, 2000), en altres estudis mitjançant PET amb fluorodesoxiglucosa, s'han objectivat asimetries esquerra-dreta pel que fa al flux sanguini cerebral i al metabolisme de la glucosa a la zona hipocampal (Reiman i cols, 1986; Woods i cols, 1988; Nordahl i cols, 1990). De fet, en un d'aquests estudis (Reiman i cols, 1986), les dades semblen indicar que aquesta asimetria es deu a un augment del flux a la zona hipocampal dreta. En el mateix sentit, el SPECT també ha evidenciat asimetries del flux sanguini cerebral a la zona hipocampal (De Cristofaro i cols, 1993), que encara resulten més accentuades. En un altre estudi les dades indiquen que aquestes alteracions podrien constituir un marcador de la malaltia, ja que segueixen apareixent en malalts compensats tractats amb imipramina (Nordahl i cols, 1998). De tota manera, totes aquestes troballes encara resulten inconsistentes, atès que un estudi recent trobava les mateixes asimetries si bé la zona hipocampal metabòlicament més activa era l'esquerra (Bisaga i cols, 1998) (aquest estudi, però, només incloïa dones). Una altra troballa típica del TA és la hipervasoconstricció que es produeix per la

hiperventilació de les crisis d'angoixa (Reiman i cols, 1986; Gur i cols, 1987).

Estudis més recents amb PET (Reiman, 1997), han demostrat alteracions al còrtex insular anterior i a la regió temporal anterior en el TA (i el còrtex insular presenta importants connexions recíproques amb el nucli lateral de l'amígdala).

El problema d'aquests estudis és que, en primer lloc, alguns d'ells són en malalts als quals se'ls provoca una crisi d'angoixa (amb les diverses substàncies panicogèniques avui dia disponibles, especialment el lactat sòdic) i aquest fet, com s'ha comentat, dóna lloc a una vasoconstricció a tot el cervell tan accentuada que fa difícil de valorar els resultats obtinguts, ja que tant el PET com el SPECT depenen molt del flux sanguini cerebral. A més, amb aquestes tècniques és força complicat valorar una estructura del tamany i la relativament 'profunda' localització de l'amígdala.

Des de fa uns anys, però, comptem amb una nova tècnica de neuroimatge funcional, l'espectroscopia per ressonància magnètica nuclear, més potent alhora d'estudiar estructures de petit tamany i localització profunda.

7. L'ESPECTROSCOPIA PER RESSONÀNCIA MAGNÈTICA

Avui dia, com dèiem, ja disposem d'una nova tècnica, l'espectroscopia per ressonància magnètica (ERM), que a la seva capacitat per a l'estudi

anatòmico-bioquímic del cervell, cal afegir el seu caràcter de tècnica no invasiva. De forma diferent a la tomografia per emissió de positrons (PET), que mesura la recaptació de glucosa del flux sanguini per a fer inferències sobre el metabolisme energètic, l'espectroscopia és realment una mesura directa del metabolisme cerebral (Pettegrew i cols, 1993; Maier, 1995). En ser una tècnica segura i no invasiva, permet estudiar de forma repetida al mateix individu. L'espectroscopia no proporciona imatges 'fotogràfiques', sinó 'gràfiques'. Per a obtenir-les, cal un aparell de ressonància magnètica de 1.5 T (com el que hi ha avui dia a la major part d'hospitals generals) i un software específic.

L'ERM representa la química 'in vivo' i aporta molta més informació sobre la composició dels teixits que les imatges habituals de ressonància magnètica. L'ERM ha demostrat ser sensible a diferents patologies psiquiàtriques; així, a la literatura poden trobar-se diversos treballs realitzats amb aquesta tècnica que estan contribuint de forma decidida a evidenciar mecanismes fisiopatològics de malalties com els trastorns d'ansietat, els trastorns de l'estat d'ànim, els trastorns psicòtics, els trastorns relacionats amb substàncies i d'altres.

L'inici de la recerca espectroscòpica mitjançant RM de protons aplicada al cos humà data del 1985, però no ha estat fins a principis dels anys 90 en què ha començat a generalitzar-se el seu ús en recerca clínica.

Els volums d'interès de l'ERM de protons estan limitats a 1 cm^3 atesa la baixa concentració de metabòlits en les estructures diana. En nuclis menys sensibles que els protons han de seleccionar-se volums d'interès encara més grans; així, per al fósfor, el volum d'interès és habitualment de 27 cm^3 . A més dels estudis de patologia cerebral, l'ERM també s'utilitza en el diagnòstic del càncer, el

metabolisme cardíac, sistemes hepàtics i renals i sistema músculo-esquelètic (Pettegrew i cols, 1993).

L'ERM de protons és potser la modalitat d'ERM més útil degut a que els volums d'interès poden ser més petits i al fet que la major part de molècules del cos contenen hidrogen. Els pics que s'observen a l'espectroscopia són:

- Aigua
- Residus N-acetil, dels quals el N-acetil-aspartat (NAA) n'és el màxim contribuent, si bé també hi ha contribucions del N-acetil-aspartat-glutamat (NAAG), glutamat i àcid sàlic
- Creatina/Fosfocreatina (Cr+PCr)
- Mio-inositol (inclou mio-inositol monofosfat i glicina)
- Grups metil-amoni que contenen contribucions de colina (Cho), fosforilcolina, glicerilfosforilcolina, taurina i inositol
- Glutamina, glutamat, alanina, aspartat i àcid gamaaminobutíric (GABA)
- Glucosa
- Lactat

Com que el senyal de l'aigua és enormement superior al de les altres substàncies (la concentració d'aigua és d'unes 10000 vegades la de la resta) cal suprimir-lo per a poder veure els altres pics. Una vegada fet això, els pics més fàcilment identificables i quantificables són els de N-acetil-aspartat, Cholina, Creatina i mio-Inositol (figura 8).

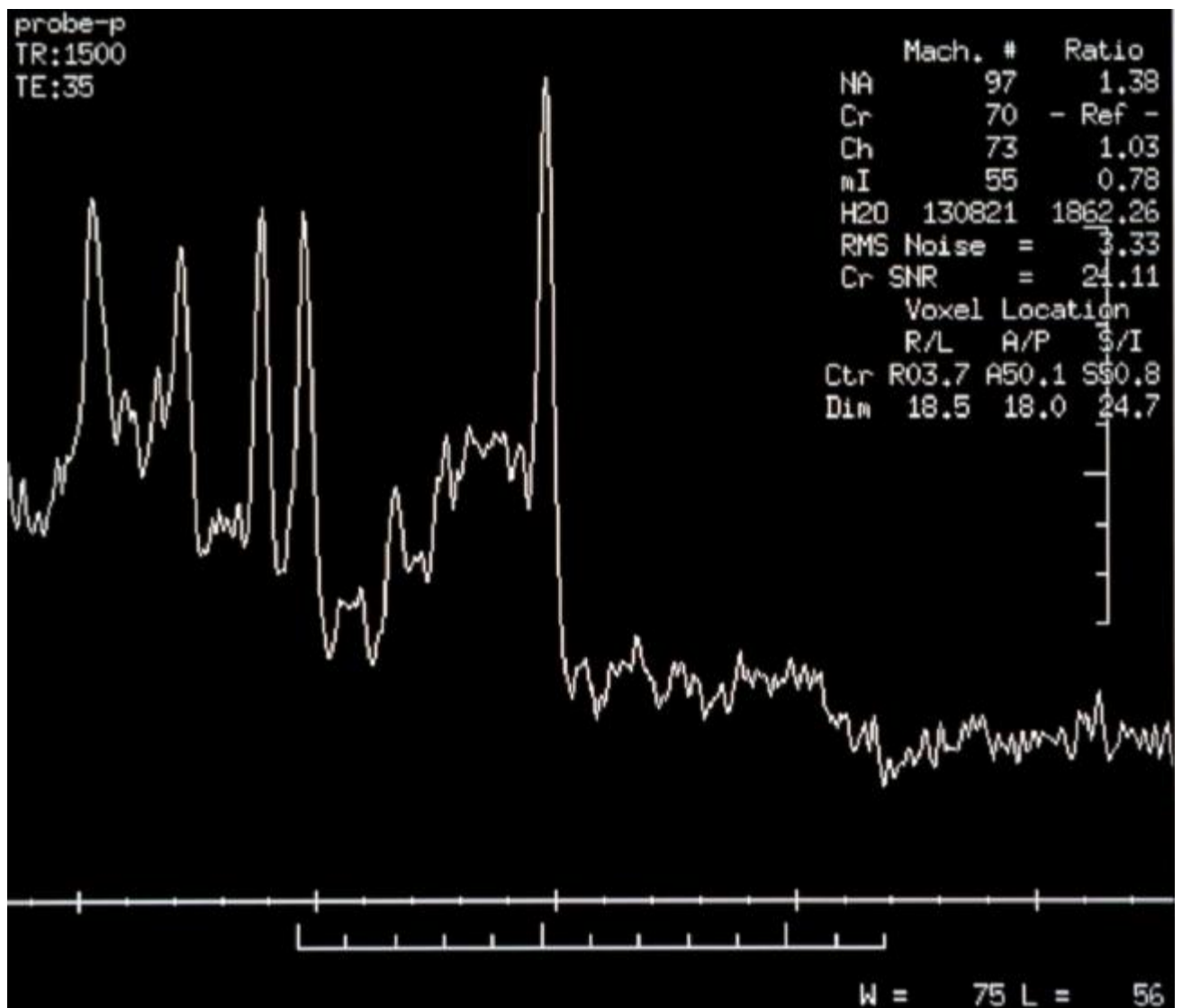


Figura 8. Imatge d'una espectroscopia per ressonància magnètica de protons (de dreta a esquerra podem veure els pics de N-acetil aspartat (NAA), Creatina (Cr), Colina (Cho), i mio-Inositol (mI))

El N-acetil-aspartat (NAA) és un aminoàcid contingut quasi exclusivament dins les neurones i es troba absent a la glia. Se'l considera un marcador neuronal (Birken i Oldendorf, 1989; Miller, 1991). El NAA està alterat en malalties que impliquen dany o destrucció neuronal. Així, la reducció de NAA s'ha observat en l'esclerosi múltiple, infarts cerebrals aguts, encefalopatia hipòxico-isquèmica, malaltia de Creutzfeldt-Jakob, infecció pel VIH, epilèpsia i envelliment. Això no obstant, també s'ha demostrat que existeixen canvis reversibles i que aquesta reversibilitat depèn de l'extensió del dany neuronal (Maier, 1995).

La creatina i fosfocreatina (Cr + PCr) estan implicades en el status energètic neuronal i de la cel·lularitat local (Miller, 1991; Kreis i cols, 1993; Castillo i cols, 1996). De fet la Cr actua com a reservori de fosfats d'alta energia, i es troba augmentada en estats hipometabòlics i disminuïda en estats hipermetabòlics (Castillo i cols, 1996).

La colina (Cho) és un metabòlit implicat en la síntesi de membrana i la seva degradació (Maier, 1995), atès que és un constituent del metabolisme fosfolipídic de les membranes cel·lulars, així com un precursor de l'acetilcolina i de la fosfatidilcolina. Com és sabut, la primera d'aquestes substàncies (acetilcolina) és un neurotransmissor involucrat en la memòria, els processos cognitius i l'estat d'ànim. La segona (fosfatidilcolina) és utilitzada per a construir les membranes cel·lulars. Per tant, l'increment de Cho reflecteix probablement un augment de la síntesi de membranes i/o del número de cèl·lules.

Al mio-inositol (mI) se'l considera un marcador glial funcional, però també sembla implicat en els receptors cerebrals per a algunes hormones i en certs sistemes de segons missatgers. També podria jugar un paper en la regulació osmòtica i el volum cel·lular.

8. L'ESPECTROSCOPIA PER RESSONÀNCIA MAGNÈTICA APLICADA AL TRASTORN D'ANGOIXA

Fins avui són ben pocs els treballs amb ERM aplicada a l'estudi del TA.

De tota manera, s'ha detectat mitjançant ERM de protons una presència augmentada de lactat cerebral en malalts amb TA durant les crisis d'angoixa provocades per lactat sòdic i durant la hiperventilació controlada (Dager i cols, 1994; Dager i Strauss, 1995)).

També trobem un estudi de Shioiri (1996), el qual emprant espectroscopia de fòsfor 31, assenyala una assimetria (esquerra>dreta) en la concentració de fosfocreatina als lòbuls frontals de malalts amb TA, tot i que no detecta diferències respecte a sans.

9. PLANTEJAMENTS PREVIS AL PROJECTE DE TESI DOCTORAL

El projecte de tesi doctoral que ens proposàrem es plantejava de bell antuvi 'posar a prova' el model amigdalí en el TA mitjançant una prova de neuroimatge funcional com és l'espectroscopia per ressonància magnètica (ERM) de protons. Per a fer-ho, evidentment, no n'hi havia prou amb motivació i calia una dotació pressupuestària que ens va ser concedida per l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona mitjançant un premi fi de residència atorgat a finals del 1998.

Una vegada assolit aquest requeriment bàsic, calia plantejar-se no tan sols les hipòtesis de treball i els objectius, sinó també, i sobretot tenint en compte que es tractava d'una tècnica de neuroimatge funcional relativament nova, el procediment de l'estudi. Així, tot i els esmentats avantatges que comporta l'ERM de protons, segueix tenint una limitació clara com és el temps necessari per a dur-la a terme. Abans de tot cal fer una ressonància magnètica nuclear 'estàndard' de tot el cervell del subjecte a estudiar que ens permeti, posteriorment, localitzar els volums d'interès. Aquest fet ja sol comportar una mitjana de 20 minuts. A continuació, com hem dit, cal localitzar els volums d'interès i practicar-hi, finalment, les determinacions espectroscòpiques. Cadascuna d'aquestes sol comportar una mitjana de 10 minuts, i de vegades cal repetir-les ja que resulten força més delicades que una ressonància d'imatge corrent. Per tant, en condicions òptimes (és a dir, que no calgui repetir cap de les determinacions espectroscòpiques), i comptant el temps necessari

per a preparar el malalt, per l'estudi espectroscòpic d'un sol volum d'interès ja sol ser necessària una mitjana de 40 minuts. D'altra banda, hem de tenir en compte que el 25% (Mclsaac i cols, 1998) de la població general presenta simptomatologia ansiosa dins l'aparell de RM (ambient claustrofòbic, necessitat de romandre completament quiet, soroll...), que un 5% no la tolera, i que per tant resulta bàsic escurçar el temps de la prova el màxim possible. Això féu que ja d'un bon principi tinguéssim clara la necessitat de triar amb molta cura quantes i quines zones calia estudiar, de tal manera que en poguéssim obtenir la màxima informació sense posar en perill la pròpia factibilitat. Ens decantàrem, finalment, per la tria de dos únics volums d'interès, de tal manera que ni malalts ni controls haguessin d'estar-se més d'una hora dins l'aparell.

Així, ens proposàrem comparar:

- en una primera fase, els resultats espectroscòpics al còrtex prefrontal medial (figura 9) i a la regió amígdala-hipocampal dreta (figura 10) d'una població de malalts amb TA respecte a un grup de comparació compostat per subjectes sans
- i en una segona fase, i exclusivament en malalts amb TA, els resultats espectroscòpics obtinguts en aquestes dues regions cerebrals abans i després d'un tractament amb sertralina. L'eficàcia en el TA i el favorable perfil de seguretat de la sertralina estan ben documentats a la literatura (Londborg i cols, 1998; Pollack i cols, 1998; Pohl i cols, 1998; Rapaport i cols, 1998)

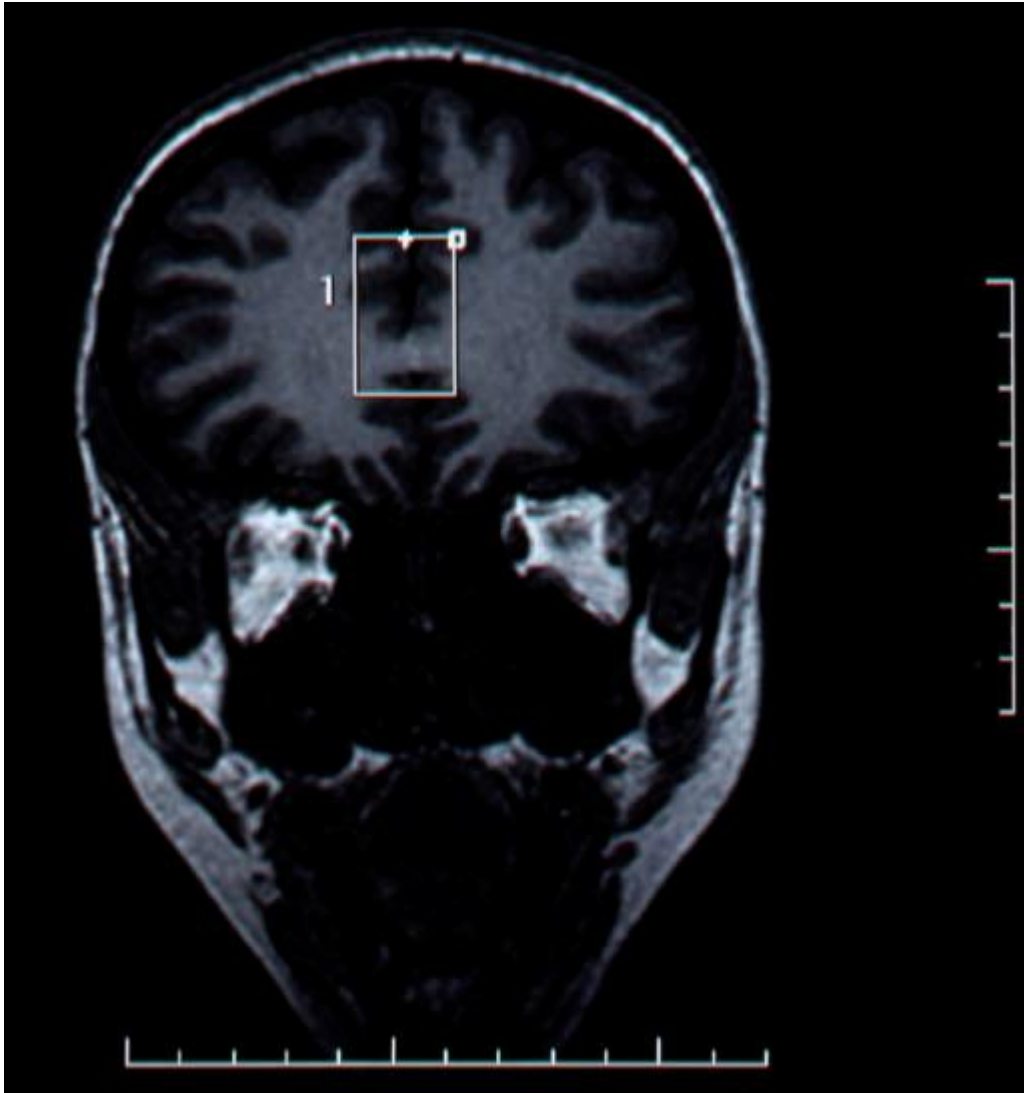


Figura 9. Imatge per ressonància magnètica del còrtex prefrontal medial

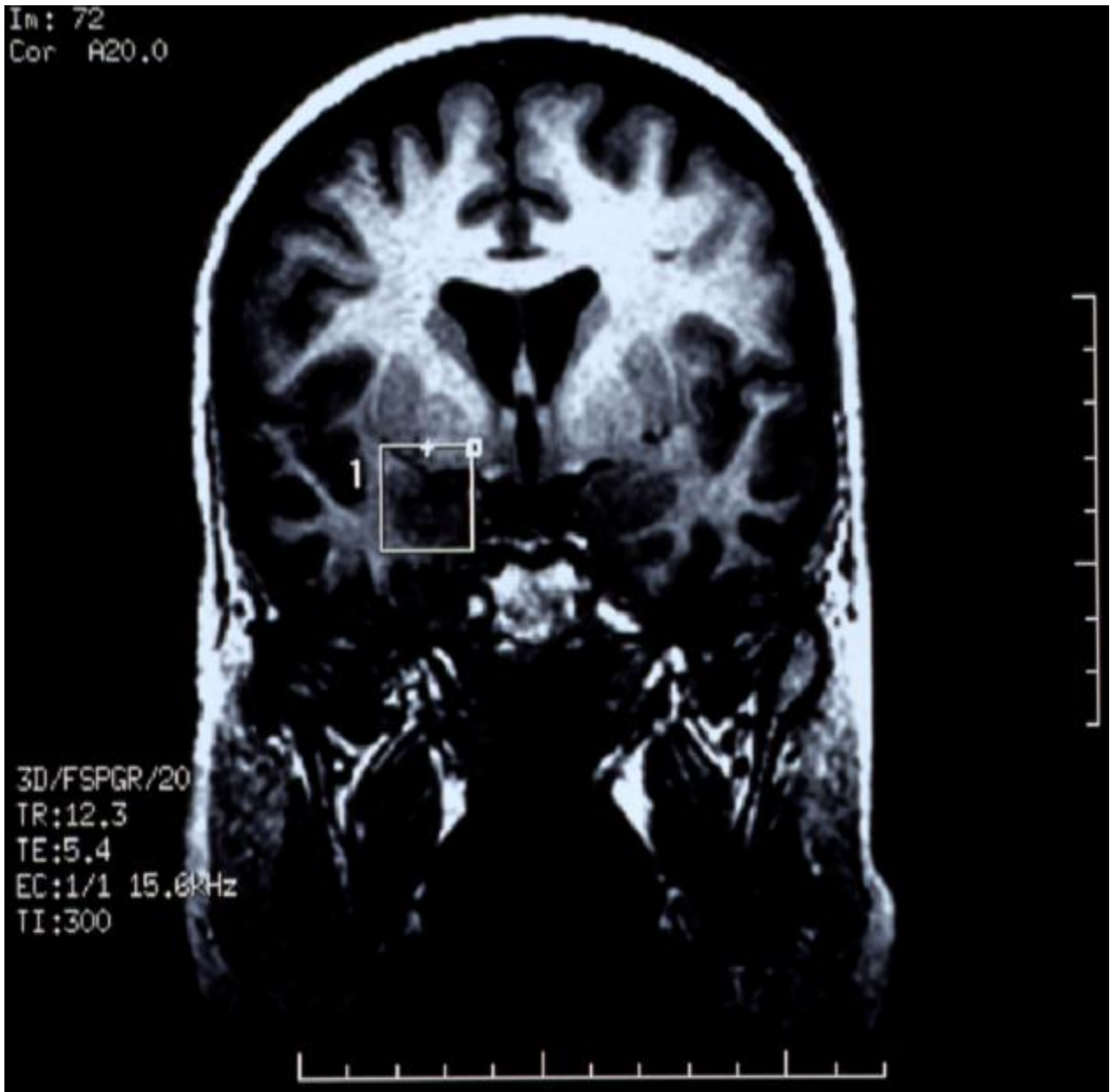


Figura 10. Imatge per ressonància magnètica de la regió amígdala-hipocampal dreta

D'aquesta manera, l'estudi resultava novedós perquè, fins a la data, cap treball de recerca amb tècniques de neuroimatge s'havia centrat exclusivament en aquestes dues àrees (ja hem comentat les dificultats del PET i el SPECT per estudiar estructures tan profundes com l'amígdala; de fet, ni l'ERM de protons és prou fina com per circumscriure's amb precisió sobre l'amígdala, d'aquí que parlem de regió amígdala-hipocampal), i perquè, com s'ha comentat a bastament a l'actualització bibliogràfica, són precisament aquestes dues àrees les dues regions més importants segons el model neurobiològic comentat. Alhora, no trobarem (i seguim sense trobar) estudis a la literatura on es comparessin els resultats de qualsevol prova de neuroimatge funcional en malalts amb TA abans i després d'un tractament farmacològic estàndard. Sens dubte hagués estat molt interessant estudiar també l'amígdala esquerra però, com hem comentat, la necessitat d'escurçar el màxim possible el temps de la prova acabà per fer-nos decantar pel còrtex prefrontal medial i tan sols l'amígdala dreta. La decisió de triar finalment la dreta va venir recolzada per diversos antecedents trobats a la literatura, alguns dels quals ja s'han comentat al capítol d'actualització bibliogràfica, però que potser val la pena recordar:

- Les alteracions al lòbul temporal en malalts amb TA són, com s'ha comentat, més freqüents del que un esperaria per l'atzar. En aquest sentit, resulta interessant destacar que les crisis d'angoixa s'associen amb més freqüència a alteracions morfològiques o electroencefalogràfiques de l'àrea temporal dreta que no l'esquerra. L'estimulació del gyrus temporal i de la regió parahipocampal superior drets produeix una por desaforada (Penfield i Jasper, 1954), i la major

part de convulsions parcials complexes associades a l'anomenada por ictal s'originen del lòbul temporal dret (Hermann i cols, 1992). Altres autors (Ontiveros i cols, 1989; Fontaine i cols, 1990) han trobat alteracions neuroanatòmiques a partir d'imatges de ressonància magnètica – la major part d'elles del lòbul temporal dret – que són quatre vegades més freqüents en malalts amb TA que en subjectes sans. Alhora, més de la meitat de pacients amb alteracions morfològiques presenta alhora alteracions electroencefalogràfiques (Dantendorfer i cols, 1994).

- En malalts amb TA, la velocitat mitjana del flux sanguini mesurada mitjançant eco-Doppler transcranial, resultà superior a l'artèria cerebral mitja dreta que a l'esquerra (Cerisoli i cols, 1996).
- També s'han documentat asimetries metabòliques en malalts amb TA mitjançant proves de neuroimatge funcional. Per exemple, Reiman (Reiman i cols, 1986) va descriure asimetries al flux sanguini cerebral i al metabolisme de l'oxigen entre el gyrus parahipocampal dret i esquerre, trobant-se l'activitat més elevada al dret. Nordahl (Nordahl i cols, 1990) va trobar asimetries hipocampals pel que fa al metabolisme de la glucosa. Curiosament, en un altre trastorn d'ansietat com és el trastorn per estrès posttraumàtic, un estudi suggereix una hiperactivació de la regió zona amígdala-hipocampal esquerra (Liberzon i cols, 1999).

Apart de la tria dels volums d'interès, alhora volíem que el nostre fos un estudi en 'repòs' (és a dir, en malalts amb TA als quals no se'ls provocava una crisi d'angoixa durant l'exploració), ja que els dos únics treballs portats a terme fins llavors (i fins ara) amb ERM de protons (Dager i cols, 1994; Dager i Strauss, 1995) estudien malalts de TA durant una crisi d'angoixa provocada amb lactat sòdic. Creiem que té poc sentit pretendre que tan sols es trobaran alteracions durant la crisi, i no en repòs (ni l'agorafòbia ni l'ansietat anticipatòria, símptomes tan importants del TA com les crisis d'angoixa, no cursen en forma de crisis, sinó que el malalt les pateix constantment), i de fet, la major part d'estudis amb PET i SPECT estan fets i troben alteracions en estat de repòs. En qualsevol cas, i tal com pot apreciar-se al mateix títol d'aquesta tesi, l'objectiu del nostre treball no era el d'estudiar les crisis d'angoixa, sinó el trastorn d'angoixa.

En resum, la nostra idea final fou la d'estudiar la presència de possibles alteracions en aquestes dues àrees cerebrals en malalts amb TA en repòs, i veure si aquestes alteracions, en cas d'existir, es corregien, o no, després d'un tractament farmacològic estàndard. Pensàvem que això suposaria una important prova a favor de la hipòtesi amigdalina de l'ansietat, hipòtesi que, des d'un bon principi, ens captivà per la seva originalitat i elegància alhora d'explicar tota la fisiopatologia del trastorn i pel fet que, plantejaments holístics com el que representa, suposen un veritable 'pas endavant' en la recerca dels trastorns psiquiàtrics.

OBJECTIUS I HIPÒTESIS

1. Objectius
2. Hipòtesis

1. OBJECTIUS

1. En un grup de malalts diagnosticats de trastorn d'angoixa (TA) i en un grup de comparació format per subjectes sans, determinar, mitjançant espectroscopia per ressonància magnètica (ERM) de protons, el metabolisme de la regió amígdala-hipocampal dreta i del còrtex prefrontal medial
2. Comparar els resultats de l'ERM de protons dels malalts amb TA realitzada abans del tractament amb els del grup de subjectes sans
3. Al grup de malalts amb TA, comparar els resultats de l'estudi espectroscòpic abans i després del tractament amb sertralina i correlacionar-los amb la resposta clínica

2. HIPÒTESIS

1. Els malalts amb TA presenten una alteració del metabolisme de la regió amígdala-hipocampal dreta i del còrtex prefrontal medial respecte al grup de comparació de subjectes sans
2. Si aquesta alteració del metabolisme es normalitza després d'un tractament farmacològic efectiu, això recolzarà la idea que aquestes alteracions constitueixen un marcador d'estat de la malaltia. En cas contrari, recolzaran la hipòtesi que són, en canvi, marcadors de tret de la malaltia

SUBJECTES I MÈTODE

1. Descripció de la mostra
2. Protocol d'avaluació clínica
3. Procediment
4. Anàlisi estadística

1. DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA

- 1.1 Càlcul del tamany de la mostra
 - 1.1.1. Primera part de l'estudi
 - 1.1.2. Segona part de l'estudi
- 1.2 Criteris d'inclusió i d'exclusió
 - 1.2.1. Criteris d'inclusió
 - 1.2.2. Criteris d'exclusió
- 1.3 Criteris d'interrupció de l'estudi
- 1.4 Mostra de malalts
 - 1.4.1 Descripció de la mostra
 - 1.4.2 Característiques demogràfiques i clíniques
 - 1.4.2.1. Malalts inclosos a la 1^a part de l'estudi
 - 1.4.2.2. Malalts inclosos a la 2^a part de l'estudi
- 1.5 Mostra de subjectes sans
 - 1.5.1 Descripció de la mostra
 - 1.5.2 Característiques demogràfiques

1.1. Càlcul del tamany de la mostra

1.1.1. Primera part de l'estudi (malalts vs controls)

Per a detectar un efecte d'una magnitud de 1.5 (tenint en compte les dades de la literatura), amb una potència de 0.90 i una alfa de 0.05, ens calien 11 subjectes per grup (amb una prova T per a mostres aparellades).

1.1.2. Segona part de l'estudi (malalts abans i després del tractament)

Per a detectar una correlació de 0.70 entre la resposta clínica i els canvis espectroscòpics, amb una potència de 0.90 i una alfa de 0.05, ens calien un total de 17 malalts.

1.2 Criteris d'inclusió i d'exclusió

1.2.1. Criteris d'inclusió

- Diagnòstic de Trastorn d'Angoixa tal i com s'estableix a l'entrevista clínica estructurada per al DSM-III-R (Structured Clinical Interview for DSM-III-R: SCID-Anxiety Disorders)
- Preferència manual dretana

1.2.2. Criteris d'exclusió

- Comorbilitat psiquiàtrica
- Antecedents de malaltia neurològica, malalties sistèmiques greus, abús d'alcohol o altres drogues, o dèficit intel·lectual
- Edat inferior a 18 anys o superior a 65
- Menys de 8 anys d'escolarització
- Presa de medicació psicotròpica (especialment ansiolítics i antidepressius) durant les dues setmanes anteriors a l'estudi.
- Presència de pròtesis metàl·liques que impedissin la realització de la ressonància magnètica
- Malalties que contraindiquessin l'ús de la ressonància magnètica

(Per als subjectes sans de comparació els criteris d'exclusió foren els mateixos que per als malalts afegint l'exclusió de qualsevol trastorn mental mitjançant entrevista psiquiàtrica).

1.3 Criteris d'interrupció de l'estudi

- Per decisió expressa del malalt
- Per incompliment del tractament farmacològic (3 o més dosis)
- Per decisió clínica: necessitat de canvi o associació d'altres fàrmacs per mala resposta clínica o intolerància, o bé per l'aparició o agreujament de malaltia mèdica o quirúrgica.

1.4 Mostra de malalts

1.4.1 Descripció de la mostra

La mostra de malalts es compon de pacients que foren estudiats en règim ambulatori al Centre d'Assistència Primària en Salut Mental (CAP-SM) de l'Esquerra de l'Eixample de Barcelona (ICPP) i al Dispensari de Psiquiatria de l'Hospital Clínic de Barcelona (ICPP).

1.4.2 Característiques demogràfiques i clíniques

I. Malalts inclosos a la primera part de l'estudi

Tots els malalts (n=11) que foren reclutats complien criteris DSM-IV de Trastorn d'Angoixa, i mitjançant l'entrevista estructurada per al DSM-III-R (SCID-DSM-III-R) es va excloure la presència d'altres trastorns psiquiàtrics de l'Eix I. Tots ells varen signar el consentiment escrit previ, informat, lliure i revocable. L'edat de la mostra total es distribuïa entre un mínim de 21 anys i un màxim de 42, amb una edat mitjana de 34,55 anys (D.S.=7.01 anys). La

distribució per sexes corresponia a 6 pacients del sexe femení (54.5%) i 5 del sexe masculí (45.5%). Tots presentaven crisis d'angoixa i agorafòbia en major o menor grau.

II. Malalts inclosos a la segona part de l'estudi

Per diferents motius (mala tolerància, manca de resposta clínica que feia inviable el manteniment del tractament durant les setmanes que establia el protocol, negativa expressa del malalt), 6 pacients no van practicar-se la segona exploració espectroscòpica. Per aquesta raó va caldre reclutar fins a un total de 23 malalts, per tal que en quedessin els 17 necessaris per a la segona part del treball (veure l'apartat sobre el càlcul del tamany de la mostra). Tots els malalts (n=23) complien els criteris DSM-IV de Trastorn d'Angoixa, i mitjançant l'entrevista estructurada per al DSM-III-R (SCID-DSM-III-R) es va excloure la presència d'altres trastorns psiquiàtrics de l'Eix I. Tots ells varen signar el consentiment escrit previ, informat, lliure i revocable. Dues tercers parts dels pacients (n=15) no havien rebut mai tractament amb antidepressius (de la mostra final de 17 malalts que varen practicar-se les 2 espectroscopies, tan sols 5 casos havia rebut tractament amb antidepressius en el passat). L'edat de la mostra final de 17 malalts oscil·lava entre els 19 i els 60 anys, amb una mitjana de 37,53 anys (SD=11.49 anys), i una distribució per sexes de 9 dones (53%) i 8 homes (47%). Tots presentaven crisis d'angoixa i agorafòbia en major o menor grau.

1.5 Mostra de subjectes sans

1.5.1 Descripció de la mostra

El grup de comparació de subjectes sans, tan sols necessari per a la primera part de l'estudi, estava constituït per 11 individus seleccionats entre voluntaris del personal de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona i de la Facultat de Medicina i Cirurgia i de Psicologia de la Universitat de Barcelona. Tots ells complien els criteris d'inclusió i exclusió establerts pel protocol i varen signar el consentiment escrit previ, informat, lliure i revocable.

1.5.2 Característiques demogràfiques

Tenint en compte que es tractava, en aquesta primera part, d'un estudi de dades aparellades, els controls varen seleccionar-se cas per cas, és a dir, per a cada malalt inclòs es va seleccionar un control del mateix sexe i edat (acceptant-se fins a 6 mesos de diferència). Així, l'edat es distribuï entre un mínim de 22 anys i un màxim de 43, amb una mitjana de 34,36 anys (SD=6,99 anys). La distribució per sexes fou de 6 dones (54.5%) i 5 homes (45.5%). La necessitat d'aparellar estrictament cada malalt amb un control del mateix sexe i edat ve donada pel fet que la concentració dels metabòlits que detecta l'espectroscopia per RM varia d'acord amb l'edat (la variacions més accentuades són l'augment de la ratio NAA/Cr i la disminució de la ratio Cho/Cr a mesura que el cervell madura; aquests canvis possiblement reflecteixin la maduració neuronal i l'augment del número d'axons, dendrites i sinapsis (Castillo i cols, 1996)).

2. PROTOCOL D'AVALUACIÓ CLÍNICA

- 2.1 Història clínica protocolitzada
- 2.2 Entrevista estructurada per al DSM-III-R (SCID)
- 2.3 Altres escales i instruments de seguiment clínic

2.1 Història clínica protocolitzada

Amb el propòsit d'obtenir informació clínica bàsica d'una forma estandaritzada, es va utilitzar en tots els casos una història clínica protocolitzada les dades de la qual es recollien mitjançant una entrevista amb el pacient. Aquesta història recollia dades de fil·liació, estat civil i residència, psicobiografia, nivell acadèmic i activitat laboral, antecedents familiars de malaltia psiquiàtrica, antecedents personals psiquiàtrics i somàtics, inclosos el consum de tòxics, trets de personalitat de base, i història de l'episodi actual: duració, número de crisis, possible existència de factors desencadenants, curs i tractaments previs.

2.2 Entrevista estructurada per al DSM-III-R (SCID)

A tots els pacients i controls i amb l'objectiu de confirmar o descartar el diagnòstic de Trastorn d'Angoixa se'ls va administrar el mòdul de trastorns d'ansietat de la SCID.

2.3 Altres escales i instruments de seguiment clínic

Per a avaluar als pacients inclosos a l'estudi es va utilitzar l'escala d'Impressió Clínica Global (CGI) i se'ls va demanar que omplissin un diari de crisis d'angoixa que havien de portar a cada visita. Alhora se'ls va passar diversos

instruments autoadministrats com les escales analògiques de por (de 0 a 10) i d'evitació (de 0 a 4) agorafòbiques, l'Escala de Hamilton d'Ansietat, el Qüestionari de Cognicions Agorafòbiques, l'Inventari de Mobilitat per l'Agorafòbia, i el Qüestionari de Sensacions Corporals (tots aquests instruments autoadministrats poden trobar-se a l'Annex I). L'objectiu de totes aquestes escales era tipificar millor el malalt i disposar de mesures objectives per a poder dur a terme l'estudi correlacional de la segona part del treball. De tota manera, i tenint en compte els antecedents de la literatura i el fet que la simptomatologia principal d'aquest trastorn és en forma de crisis, també s'utilitzà com a variable clínica la 'resposta clínica de remissió', expressada en una variable qualitativa dicotòmica (desaparició de les crisis d'angoixa al final del tractament/ no desaparició de les crisis d'angoixa al final del tractament).

3. PROCEDIMENT

- 3.1 Avaluació preliminar
- 3.2 Espectroscopia per ressonància magnètica de protons
 - 3.2.1. Adquisició espectroscòpica
 - 3.2.2. Post-processament de les espectroscopies
- 3.3 Avaluacions de control evolutiu i tractament farmacològic

3.1 Avaluació preliminar

Tots els malalts remesos al CAP en Salut Mental de l'Esquerra de l'Eixample (ICPP) o al Dispensari de Psiquiatria (ICPP) amb sospita de Trastorn d'Angoixa, foren avaluats en una primera visita aplicant inicialment els criteris generals d'exclusió. D'ajustar-se a aquests criteris, el mateix dia o al dia següent es completava la història clínica protocolitzada, les escales ja esmentades i, si complien els criteris d'inclusió, se'ls incloïa a l'estudi prèvia signatura del consentiment informat. A continuació, se'ls citava per a la realització de l'espectroscopia en les dues setmanes següents. Una vegada efectuada la primera espectroscopia per ressonància magnètica (ERM) de protons, a l'endemà mateix començaven a prendre la medicació. Passades les 12 setmanes establertes al protocol, el malalt se sotmetia a la segona exploració espectroscòpica. En el cas dels controls, que foren reclutats de forma paral·lela, i també previ consentiment informat, només es realitzava una única ERM de protons.

3.2 Espectroscopia per ressonància magnètica de protons

3.2.1. Adquisició espectroscòpica

Totes les exploracions espectroscòpiques es realitzaran a les instal·lacions del Servei de Radiodiagnòstic de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Les ERM de protons es practicaren sempre als matins i després de 12 hores de dejuni, i es dugueren a terme mitjançant un aparell de ressonància magnètica d'1.5 Tesla (General Electric, Signa 5.4, Milwaukee, WI, USA). Les espectroscopies es van realitzar en dos voxels, un localitzat a l'amígdala dreta des d'una secció coronal, que incloïa una part de l'hipocamp dret (2cm x 2cm x 2cm) (figura 11), i l'altre localitzat al còrtex prefrontal medial des d'una secció coronal (2cm x 2 cm x 3 cm) (figura 12). Per a suprimir el senyal de l'aigua s'utilitzà una seqüència de doble spin estandaritzada anomenada 'Point Resolved Spectroscopy Sequence (PRESS)' amb un temps TR de 1500 msec i un temps TE de 25 o 35 msec. Tot aquest procés era portat a terme per tècnics en ressonància magnètica que seguien un protocol d'adquisició fix. Com a part de l'estudi, també s'obtenien imatges cranials de ressonància que foren valorades per un neuroradiòleg: en cap de les ressonàncies es descobriren alteracions estructurals rellevants.

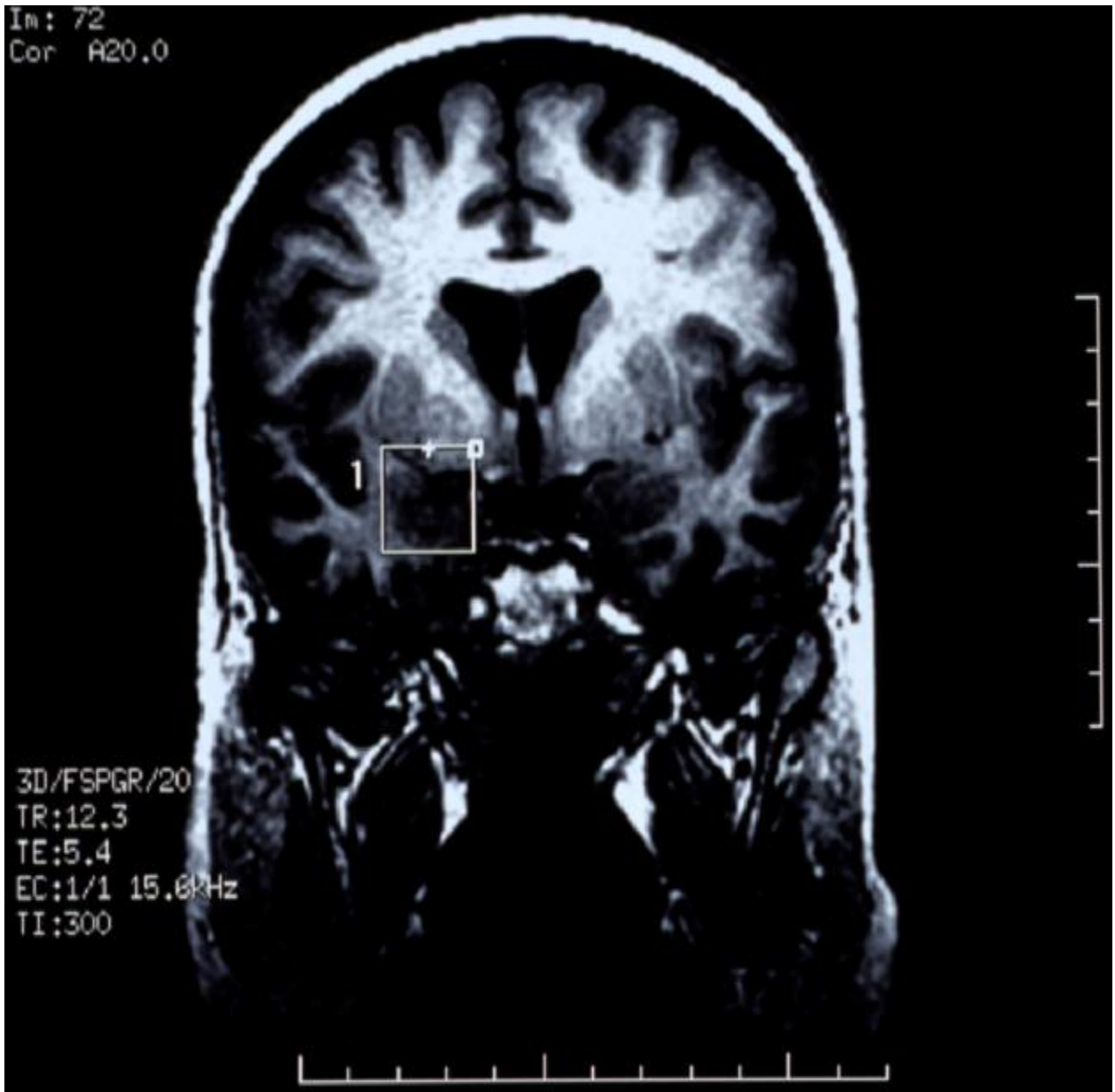


Figura 11. Imatge per ressonància magnètica de la regió amígdala-hipocampal dreta

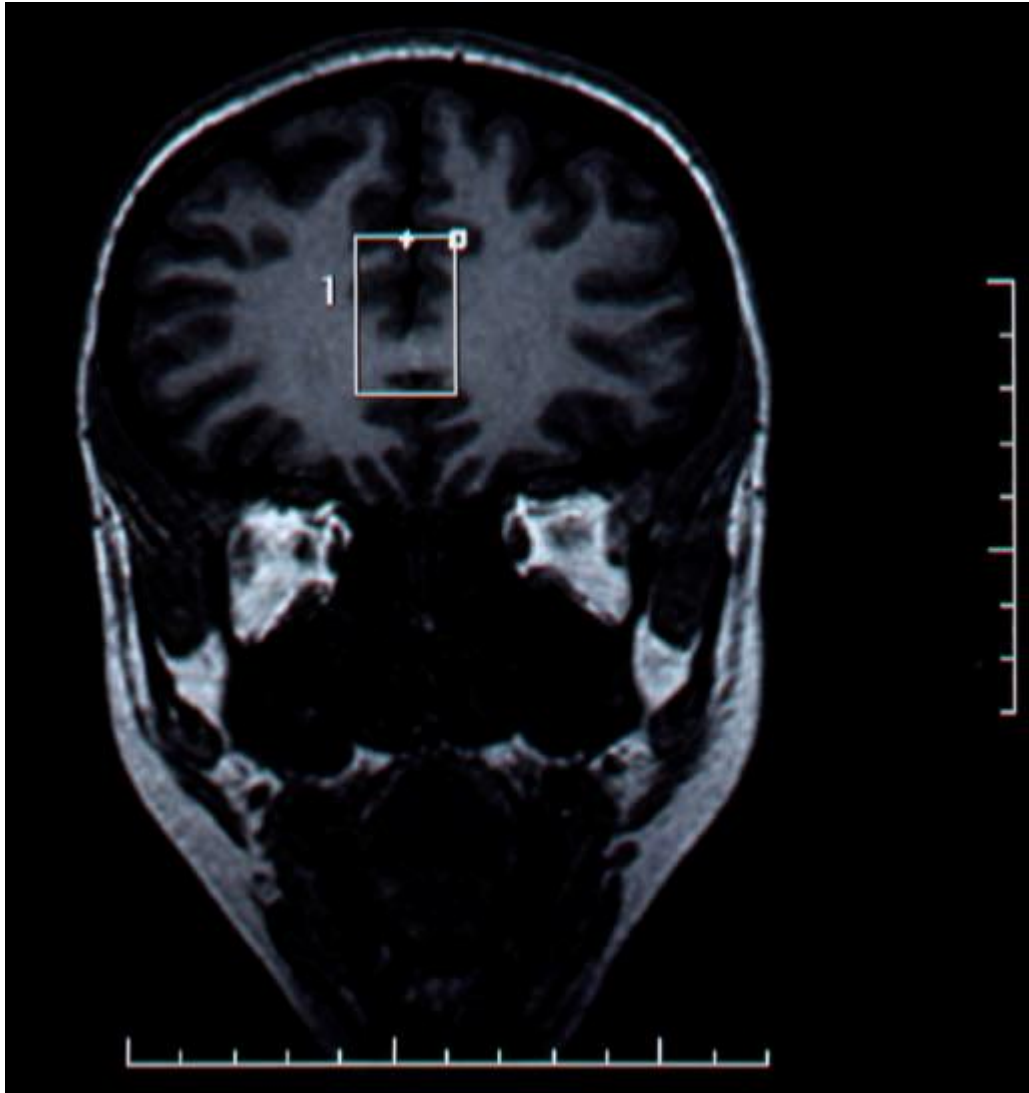


Figura 12. Imatge per ressonància magnètica del còrtex prefrontal medial

3.2.2. Post-processament de les espectroscopies

Les espectroscopies foren post-processades mitjançant el software proporcionat per General Electric (PROBE 2000). Aquest software identifica quatre pics metabòlics principals: N-acetil-aspartat (situat a 2.0 ppm), Creatina (situat a 3.0 ppm), Colina (situat a 3.15 ppm), i mio-Inositol (situat a 3.5 ppm) (figura 13). El software quantifica l'àrea dels pics com a 'machine numbers', els quals vénen referenciats envers l'aigua com a estàndar intern, i pertant se'ls considera proporcionals a les concentracions reals. Per això, el valor d'aquests metabòlits no ve donat en unitats de concentració, sinó en 'equivalents de concentració'. Alhora, el PROBE 2000 també proporciona les ratios de N-acetil-aspartat, Colina i mio-Inositol respecte la Creatina. Quan l'ERM començava a utilitzar-se en recerca, el software per al post-processament era bastant més rudimentari que l'actual de tal manera que en comptes d'utilitzar-se els valors absoluts dels metabòlits – la quantificació dels quals es tenia per poc fiable – es feien servir les ratios de N-acetil-aspartat, Colina i mio-Inositol respecte la Creatina (ja que aquesta es considerava molt constant). Avui en dia, però, es tendeix a utilitzar els valors absoluts, en primer lloc perquè el software disponible resulta molt més fiable que l'anterior, i en segon lloc perquè s'ha vist que en moltes malalties la Creatina experimenta importants variacions (Sánchez-Pernaute i cols, 1999). De fet, com es veurà al capítol de resultats, al nostre treball els nivells de Creatina tampoc no s'han comportat de forma constant, motiu pel qual no tenia cap sentit utilitzar les ratios i finalment hem dut a terme totes les proves estadístiques amb els equivalents de concentració.

Per això, el lector comprovarà com les ratios apenes apareixen a l'exposició dels resultats.

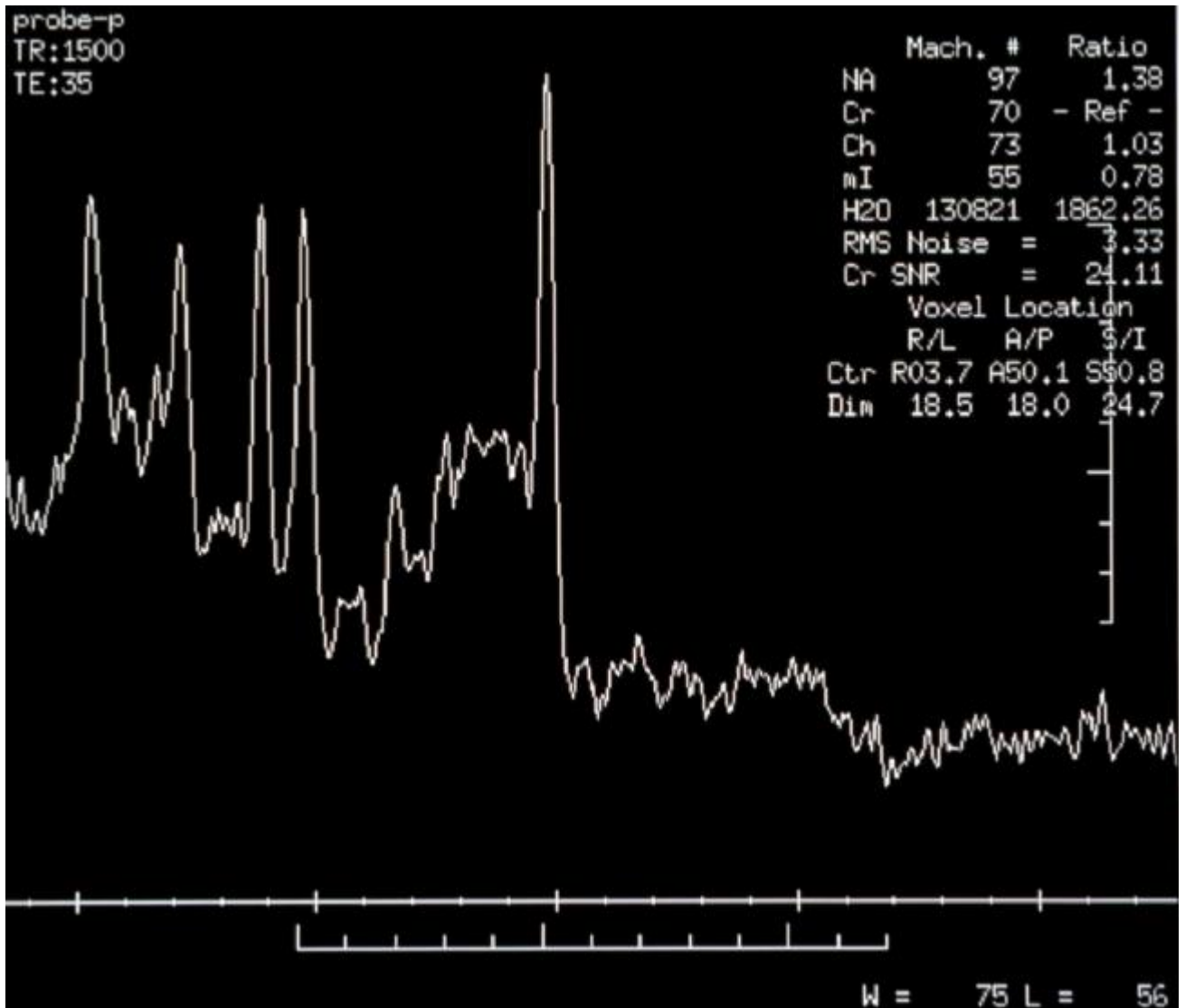


Figura 13. Espectroscopia per ressonància magnètica de protons

(de dreta a esquerra, poden veure's els pics de N-acetil-aspartat, Creatina, Colina i mio-Inositol)

3.3 Avaluacions de control evolutiu i tractament

farmacològic

A l'endemà mateix de realitzar-se la primera ERM de protons, el malalt començava a prendre la medicació fins a arribar als 50 mg de sertralina/dia. Als 15 dies de la ressonància s'efectuava la primera visita de seguiment, en que s'avaluava l'evolució clínica i els efectes secundaris del tractament, es recollia el diari de crisis d'angoixa, i es donaven les instruccions per a pujar la medicació fins a 100 mg/dia de sertralina. Als 28 dies de la ressonància (setmana 4) s'efectuava la segona visita de seguiment, igual a la primera, i en funció de la resposta es decidia mantenir la mateixa dosi de sertralina o bé incrementar-la fins als 150 mg/dia. Als 56 dies de la ressonància (setmana 8) s'efectuava la tercera visita de seguiment, igual a la primera i segona, i en funció de la resposta es decidia mantenir la mateixa dosi de sertralina o bé incrementar-la fins als 200 mg/dia. Als 84 dies de la ressonància (setmana 12) s'efectuava la última visita del protocol, avaluant la resposta clínica i administrant els instruments clínics ja esmentats. En aquella mateixa setmana es realitzava la segona ERM de protons en les mateixes condicions que la primera.

4. ANÀLISI ESTADÍSTICA

- 4.1 Disseny de l'estudi
- 4.2 Proves estadístiques

4.1 Disseny de l'estudi

La primera part del treball consistia en un estudi observacional, de tipus transversal analític, en el que es comparaven unes variables biològiques relacionades amb el metabolisme de l'amígdala dreta i el còrtex prefrontal medial entre dos grups (pacients i controls)

La segona part del treball (només malalts) consistia en un estudi longitudinal de grups aparellats (mesures intrasubjecte). Aquest disseny es basava en la comparació d'unes mesures biològiques abans i després del tractament i la correlació entre el canvi d'aquestes mesures biològiques (variables independents) i la variable resposta (variable dependent), de tal manera que cada subjecte actuava com el seu propi control.

4.2 Proves estadístiques

Per a l'estudi estadístic de les dades s'utilitzà el 'Statistical Package for the Social Science' (SPSS-PC), versió 9.0. S'utilitzaren proves de tipus paramètric atesa la distribució normal de totes les variables quantitatives emprades, tal i com demostraren els tests de Kolmogorov-Smirnov.

RESULTATS

1. Primera part de l'estudi
2. Segona part de l'estudi

1. PRIMERA PART DE L'ESTUDI

- 1.1. Còrtex prefrontal medial
- 1.2. Regió amígdala-hipocampal dreta

A continuació presentem els resultats de les espectroscopies realitzades a 11 malalts amb TA i 11 subjectes sans triats de forma aparellada quant a l'edat i al sexe.

1.1. Còrtex prefrontal medial

A la taula 1 hi ha reflectits els resultats obtinguts al còrtex prefrontal medial. La prova estadística utilitzada ha estat el T-test per a dades aparellades. Com es pot observar, no hi ha diferències estadísticament significatives en cap dels equivalents de concentració dels quatre metabòlits estudiats ni a les tres ratios.

TAULA 1. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits al còrtex prefrontal medial d'individus sans i malalts amb trastorn d'angoixa

	Individus Sans (n=11)		Malalts amb TA (n=11)		p
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Còrtex prefrontal medial					
Equivalentes de concentració					
NAA	109.09	35.6	102.45	23.9	p=0.658
Cho	81.60	21.4	83.00	20.1	p=0.882
Cr	83.64	20.7	81.82	18.7	p=0.820
mI	76.10	25.5	65.70	13.9	p=0.296
Ratios					
NAA/Cr	1.31	0.33	1.26	0.13	p=0.620
Cho/Cr	1.01	0.15	1.05	0.21	p=0.702
mI/Cr	0.94	0.29	0.82	0.17	p=0.308

TA: Trastorn d'Angoixa; DE: Desviació estàndar; NAA: N-acetylaspartat; Cho: Colina; Cr: Creatina; mI: mio-inositol

A les figures 14-17 es representen els resultats corresponents als equivalents de concentració dels metabòlits en diagrames de caixes.

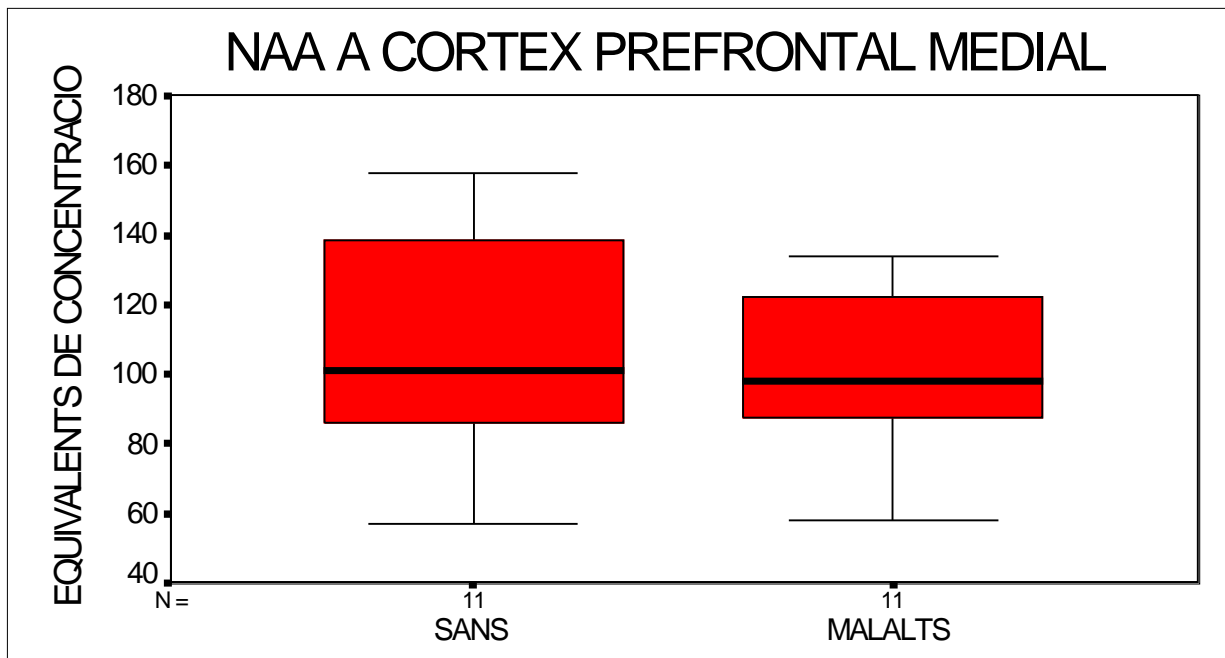


Figura 14. Diagrama de caixes de la distribució N-acetil-aspartat a còrtex prefrontal medial de sans i malalts amb trastorn d'angoixa

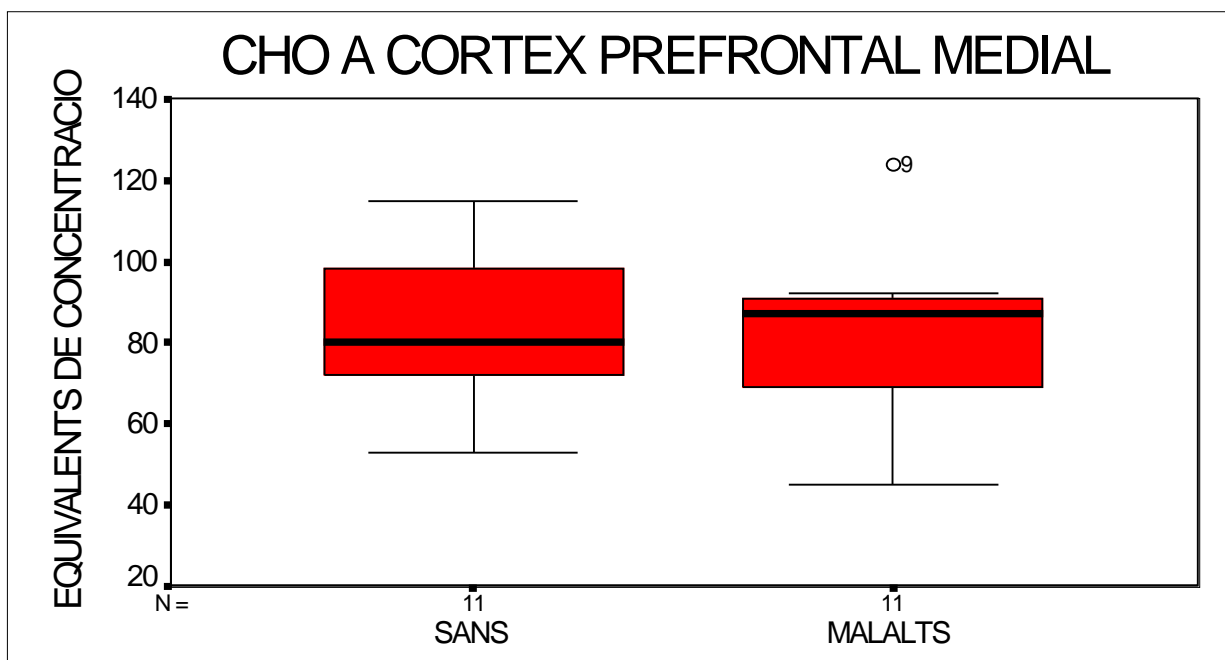


Figura 15. Diagrama de caixes de la distribució colina a còrtex prefrontal medial de sans i malalts amb trastorn d'angoixa

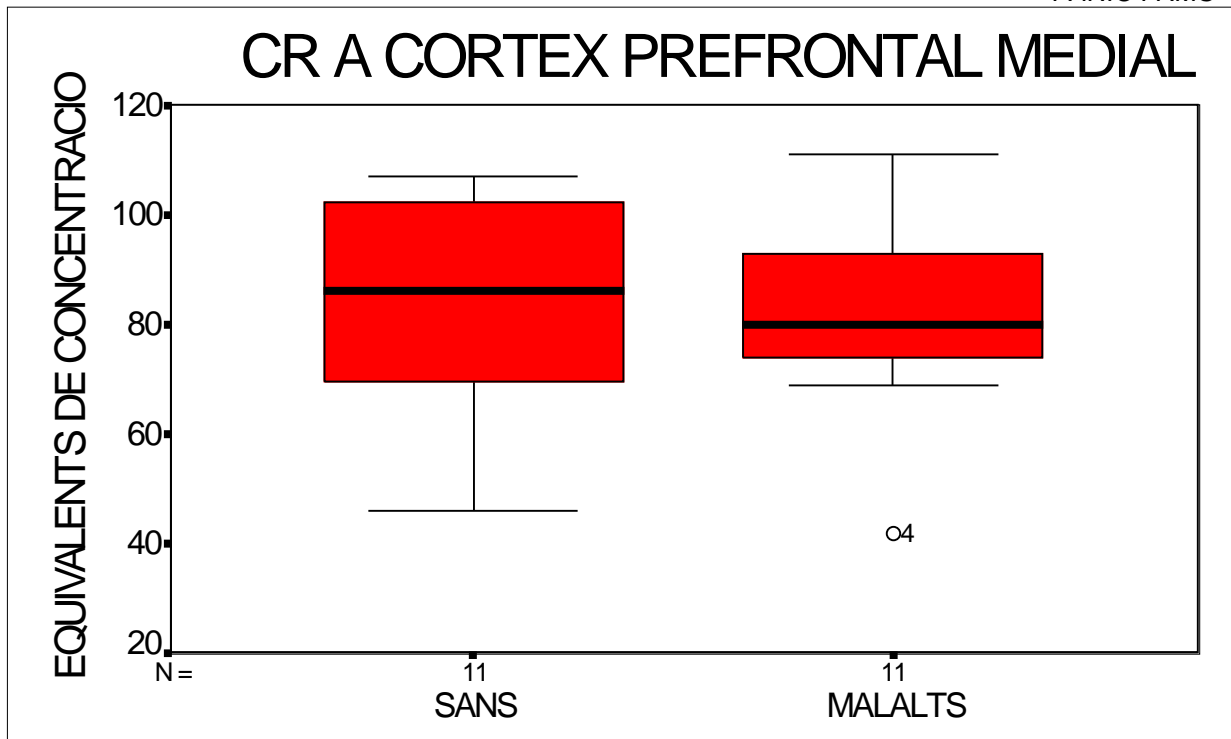


Figura 16. Diagrama de caixes de la distribució ceatina a còrtex prefrontal medial de sans i malalts amb trastorn d'angoixa

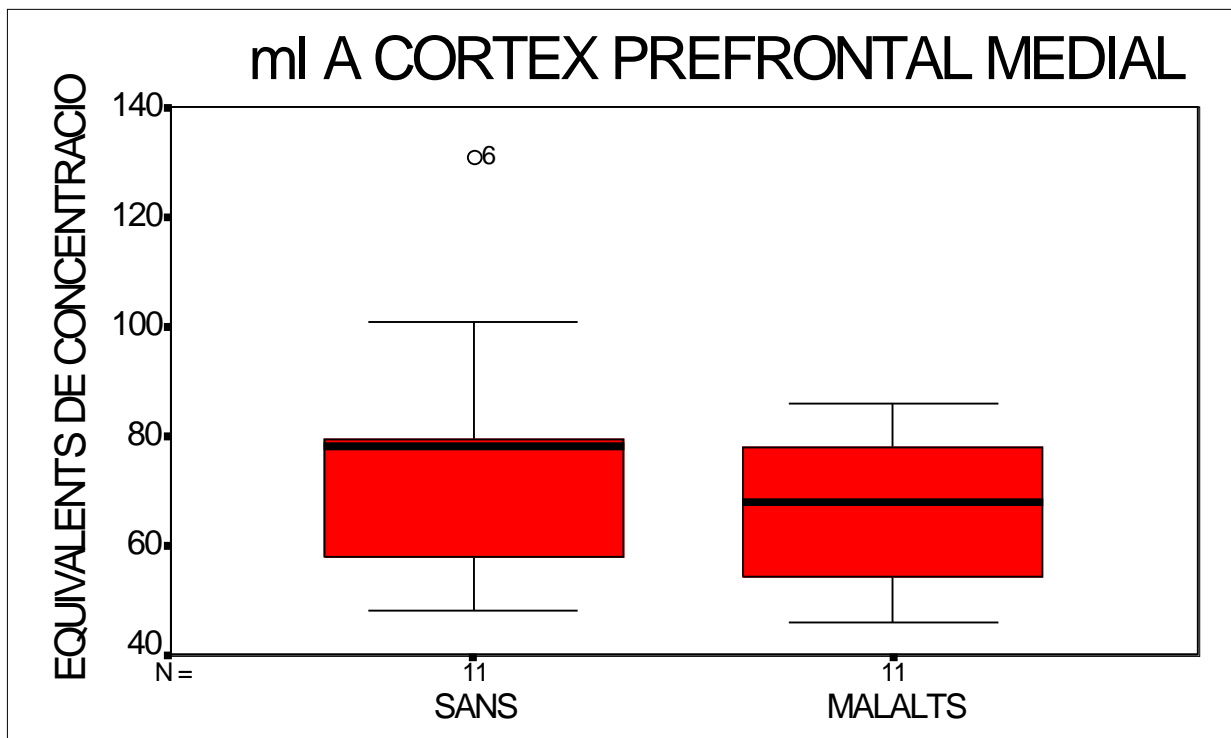


Figura 17. Diagrama de caixes de la distribució mio-Inositol a còrtex prefrontal medial de sans i malalts amb trastorn d'angoixa

A les figures següents (18-24) es mostren aquests mateixos resultats cas per cas.

Figura 18. Nivells de N-acetil-aspartat a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans

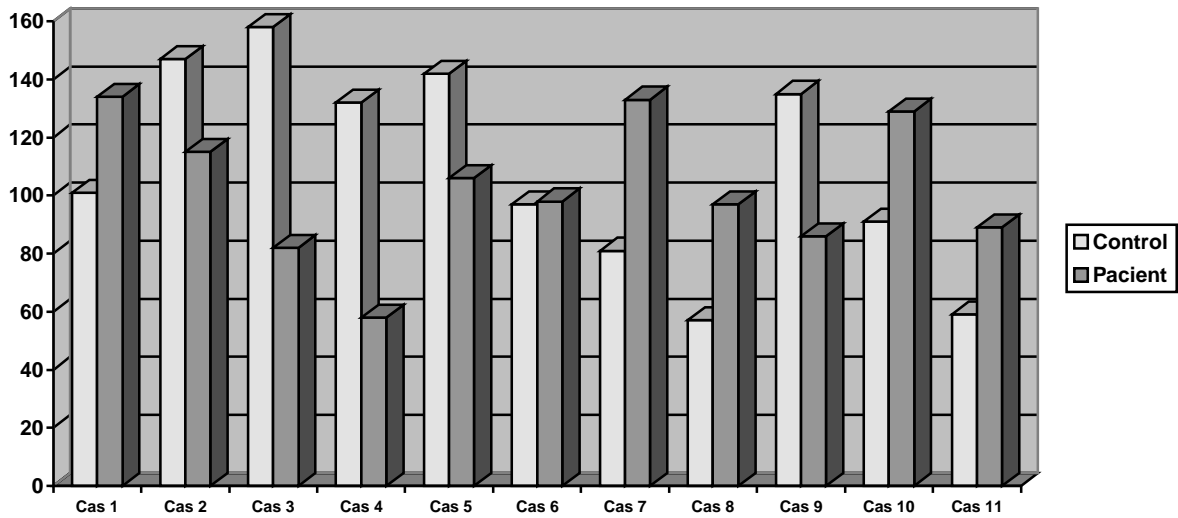


Figura 19. Nivells de Colina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans

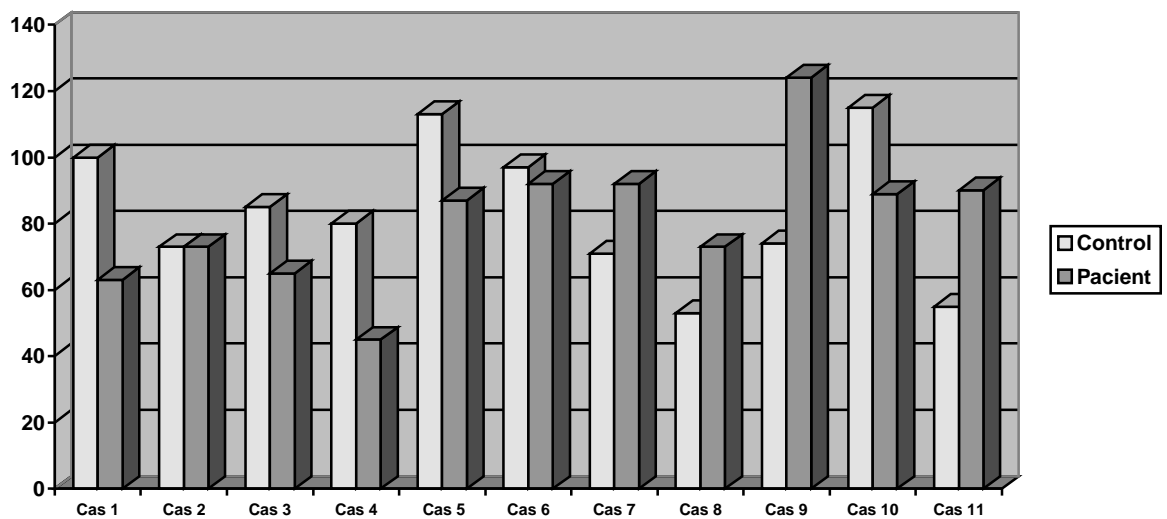


Figura 20. Nivells de Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans

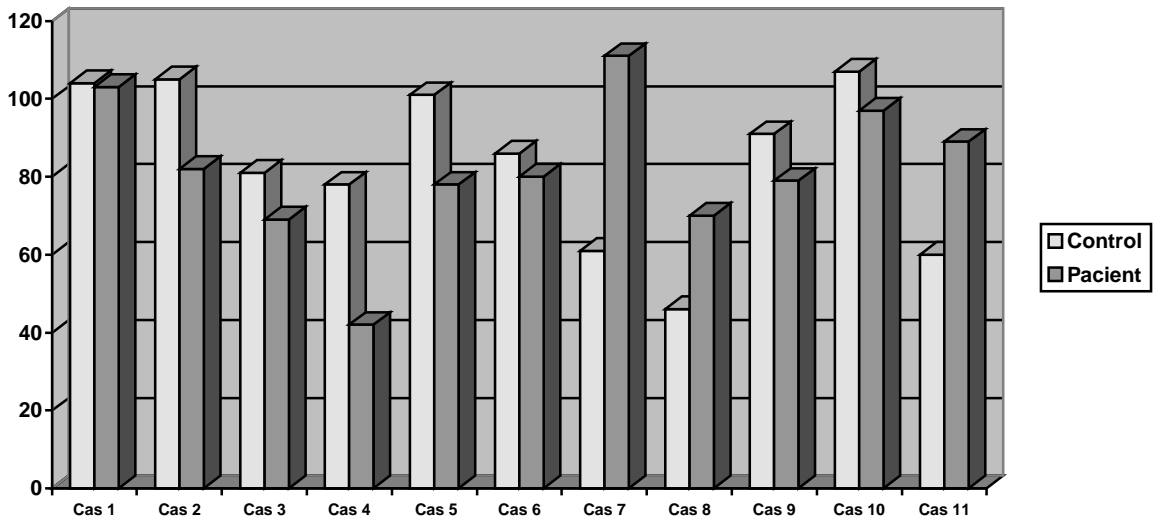


Figura 21. Nivells de Mio-inositol a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans

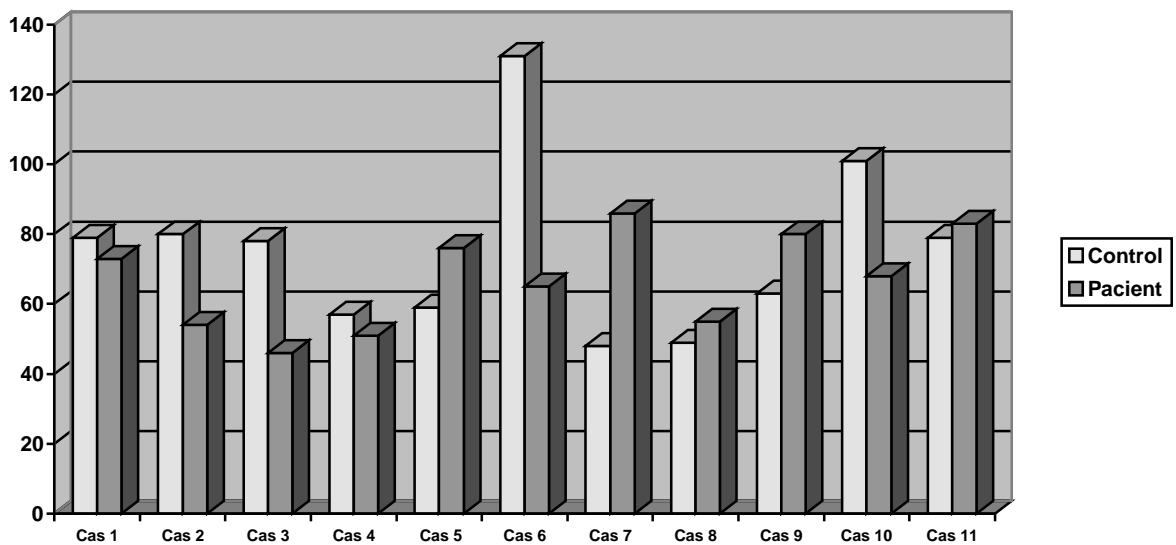


Figura 22. Ratio N-acetil-aspartat / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans

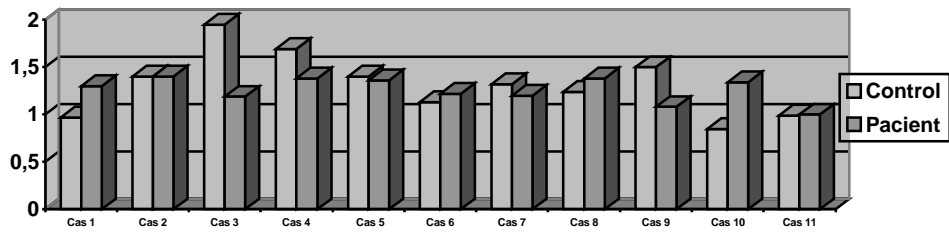


Figura 23. Ratio Colina / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans

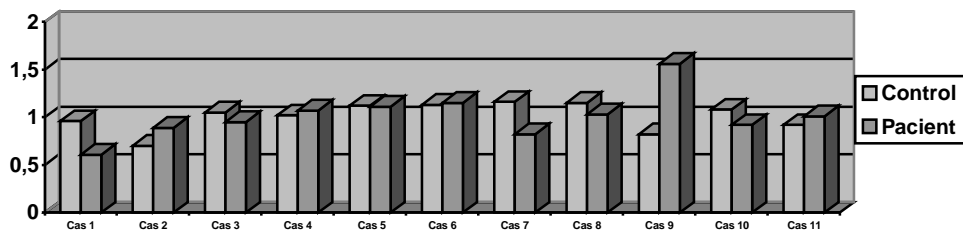
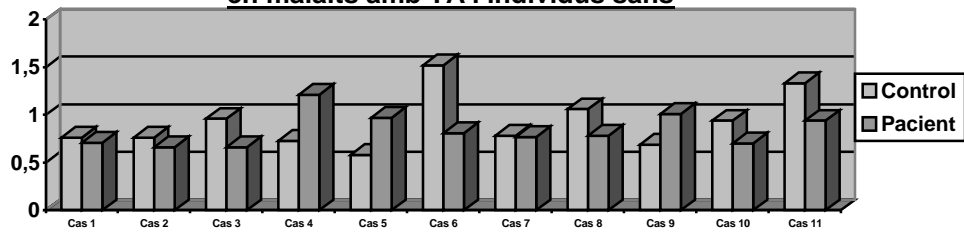
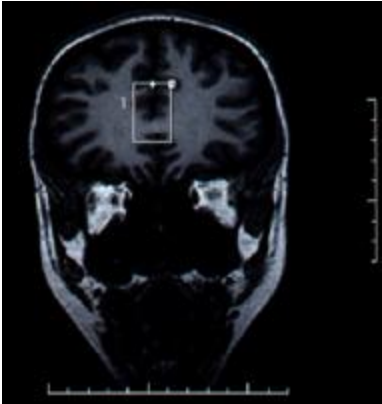


Figura 24. Ratio Mio-inositol / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans

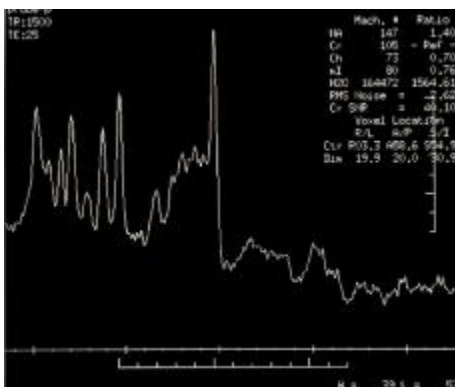


Finalment, s'adjunten fotografies originals de l'espectroscopia del còrtex prefrontal medial d'un malalt i el seu subjecte sa de comparació (figura 25).



Còrtex prefrontal medial

Subjecte sa



Malalt amb TA

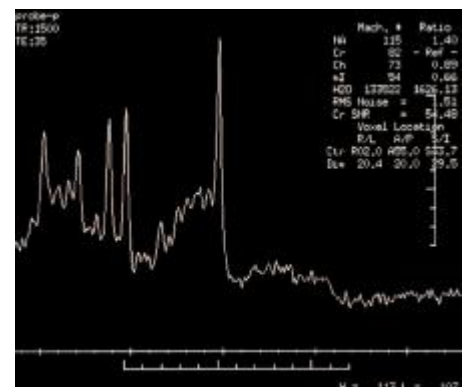


Figura 25. Espectroscopies del còrtex prefrontal medial d'un malalt amb trastorn d'angoixa i el seu subjecte sa de comparació

1.2 Regió amígdala-hipocampal dreta

A la taula 2 podem veure els resultats de l'espectroscopia a la zona amígdala-hipocampal dreta. Com en l'altre cas, hi figuren els equivalents de concentració i les ratios dels metabòlits estudiats i es realitza la prova T per a dades aparellades. En aquesta regió, en canvi, podem comprovar com tots els equivalents de concentració dels malalts amb trastorn d'angoixa (TA) són força inferiors als seus corresponents d'individus sans, si bé únicament els de creatina assoleixen una diferència estadísticament significativa i com pel que fa a les ratios s'esdevé just el contrari, és a dir, en els malalts amb TA són més altes (però no de forma estadísticament significativa) per la disminució de la creatina. Així mateix hem volgut mostrar les diferències en aquestes variables en forma de diagrames de caixes (figures 26-29).

TAULA 2. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits a la regió amígdalo-hipocampal dreta d'individus sans i malalts amb trastorn d'angoixa

	Individus Sans (n=11)		Malalts amb TA (n=11)		<i>p</i>
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Regió amígdalo-hipocampal dreta					
Equivalents de concentració					
NAA	79.45	16.9	66.91	22.6	<i>p</i> =0.132
Cho	59.36	9.4	49.82	16.7	<i>p</i> =0.085
Cr	59.45	11.8	44.55	12.3	<i>p</i> =0.001*
mI	50.73	11.5	42.82	18.4	<i>p</i> =0.210
Ratios					
NAA/Cr	1.35	0.20	1.48	0.19	<i>p</i> =0.067
Cho/Cr	1.01	0.13	1.11	0.14	<i>p</i> =0.157
mI/Cr	0.86	0.15	0.96	0.29	<i>p</i> =0.369

TA: Trastorn d'Angoixa; DE: Desviació estàndar; NAA: *N*-acetylaspartat; Cho: Colina; Cr: Creatina; mI: *mio*-inositol

* valor *t* = 4.37, graus de llibertat=10

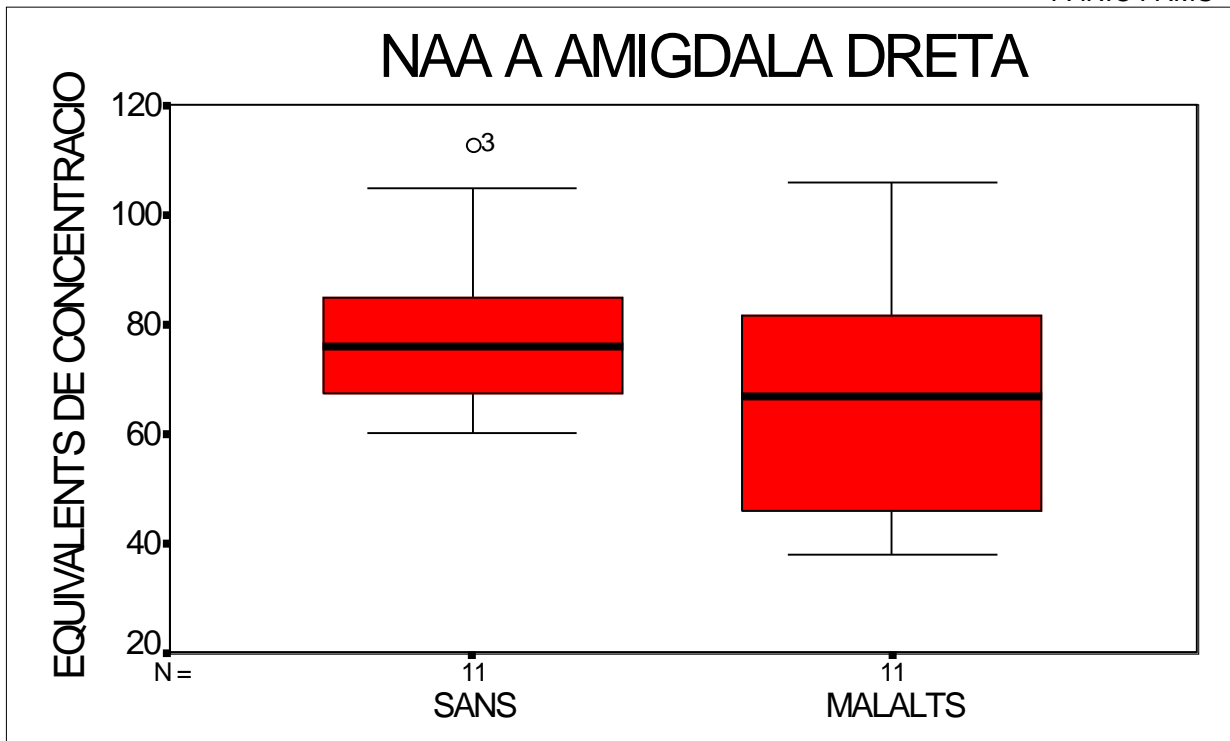


Figura 26. Diagrama de caixes de la distribució de N-acetil-aspartat a la regió amígdala-hipocampal dreta de sans i malalts amb trastorn d'angoixa

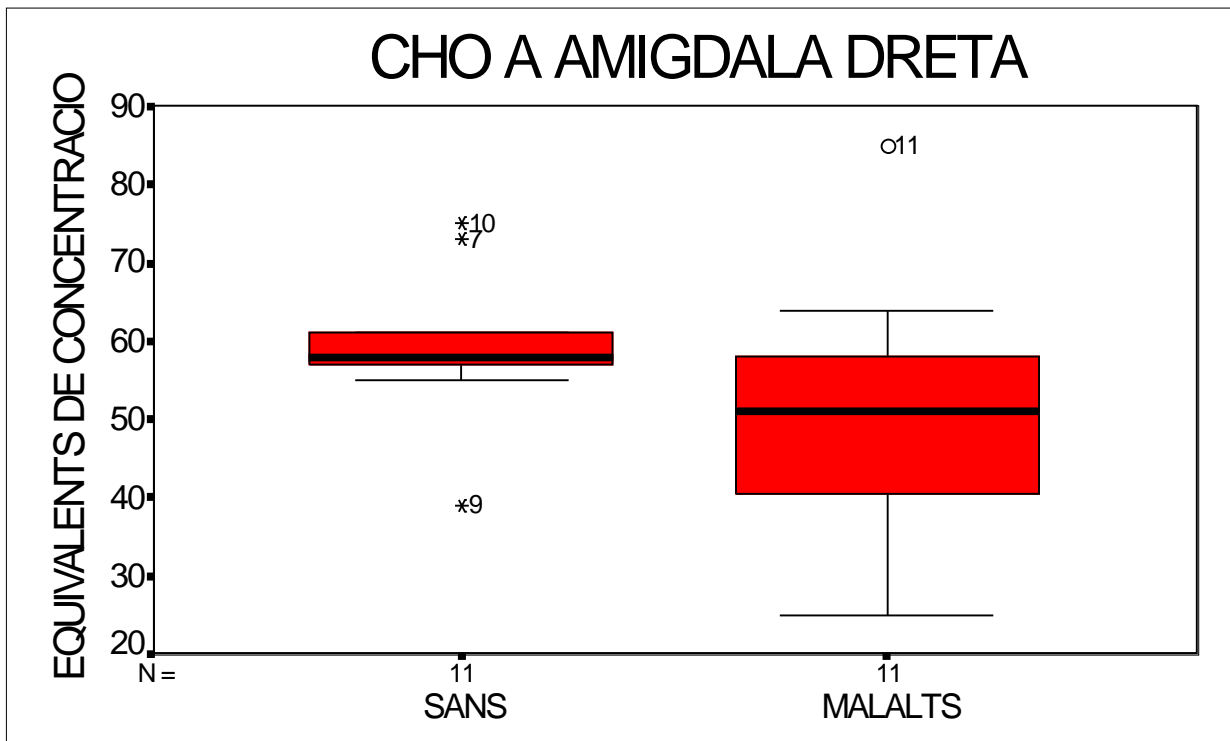


Figura 27. Diagrama de caixes de la distribució de colina a la regió amígdala-hipocampal dreta de sans i malalts amb trastorn d'angoixa

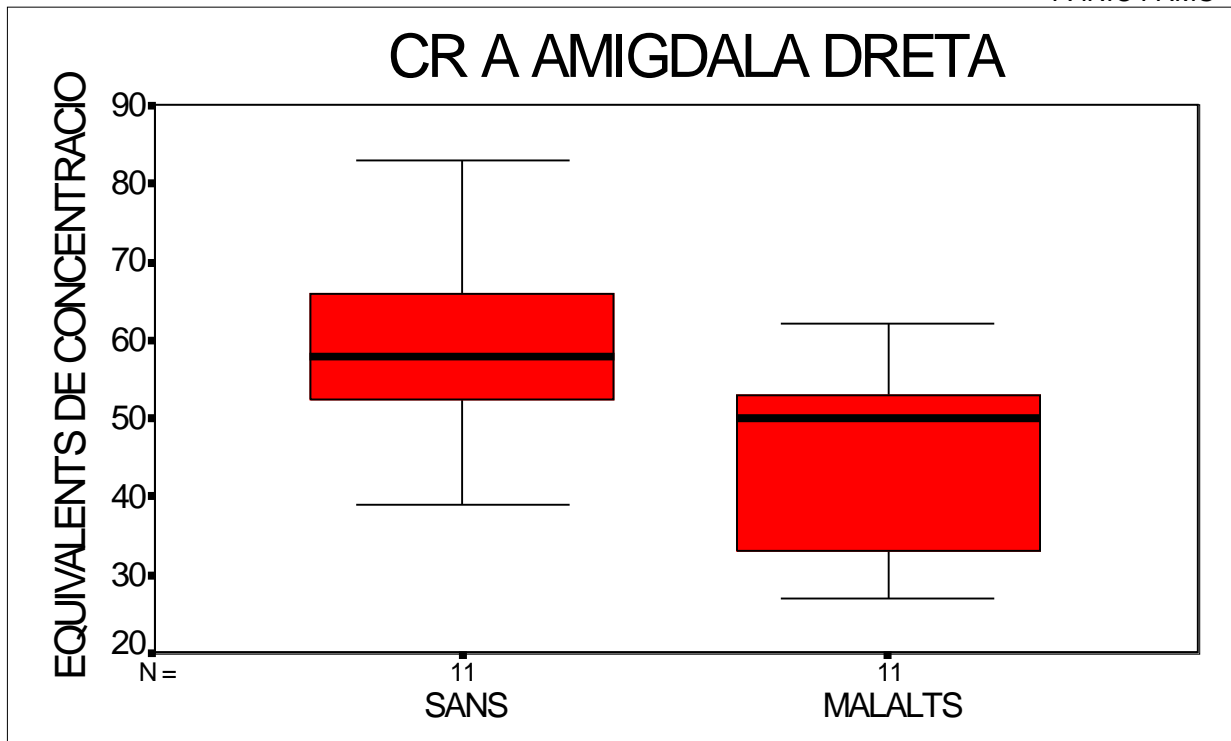


Figura 28. Diagrama de caixes de la distribució de creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta de sans i malalts amb trastorn d'angoixa

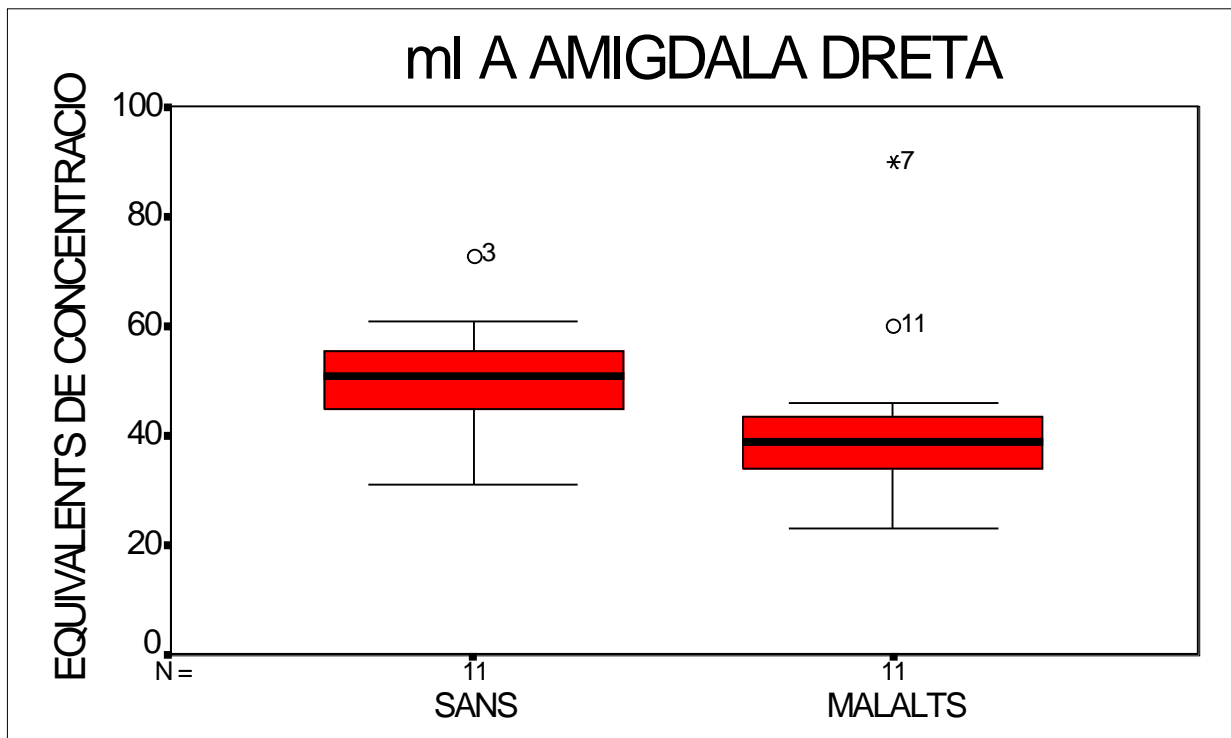


Figura 29. Diagrama de caixes de la distribució de mio-Inositol a la regió amígdala-hipocampal dreta de sans i malalts amb trastorn d'angoixa

Com en el cas del còrtex prefrontal medial, en les següents figures (30-36) poden observar-se els mateixos resultats cas per cas.

Figura 30. Nivells de N-acetil-aspartat a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA i individus sans

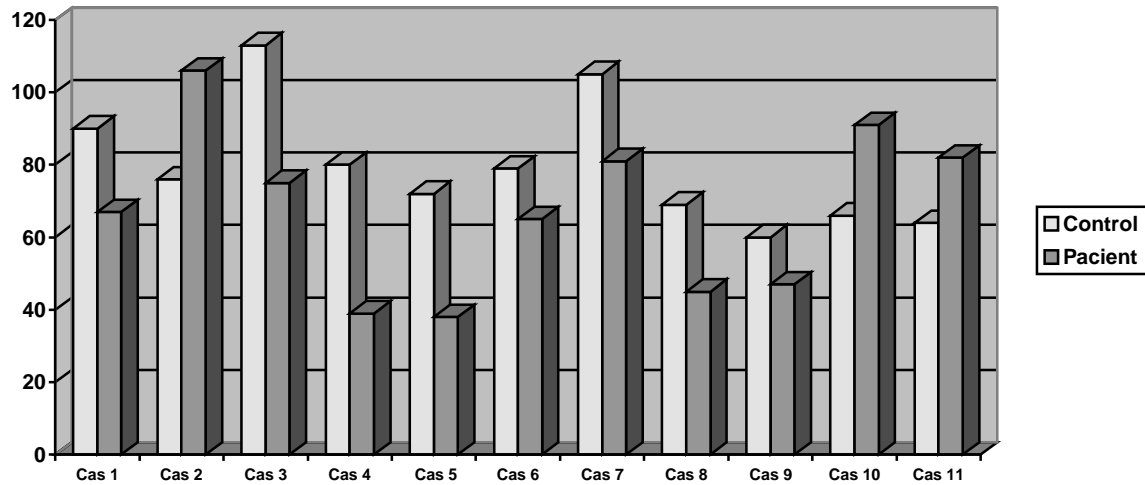


Figura 31. Nivells de Colina a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA i individus sans

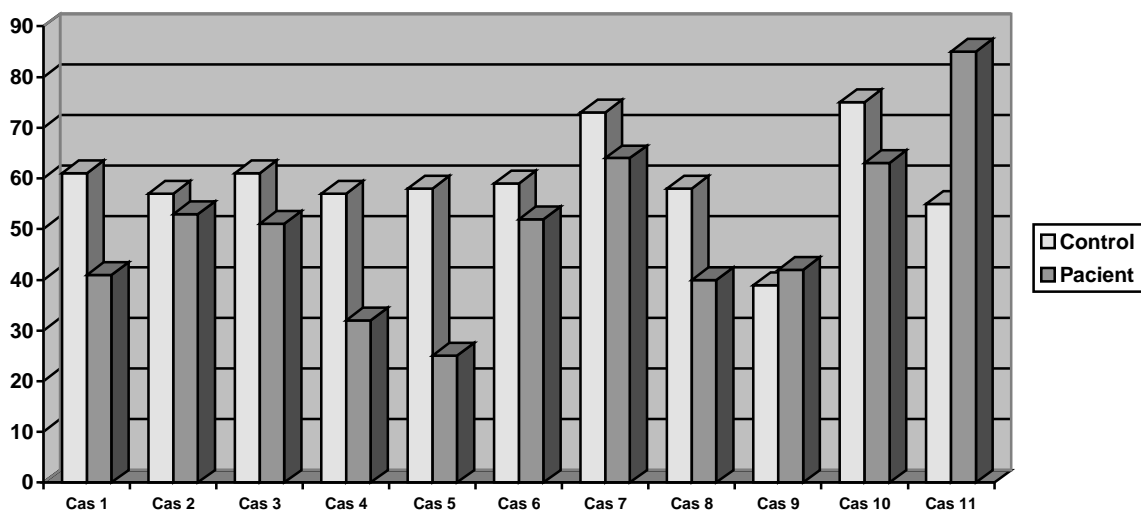


Figura 32. Nivells de Creatinina a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA i individus sans

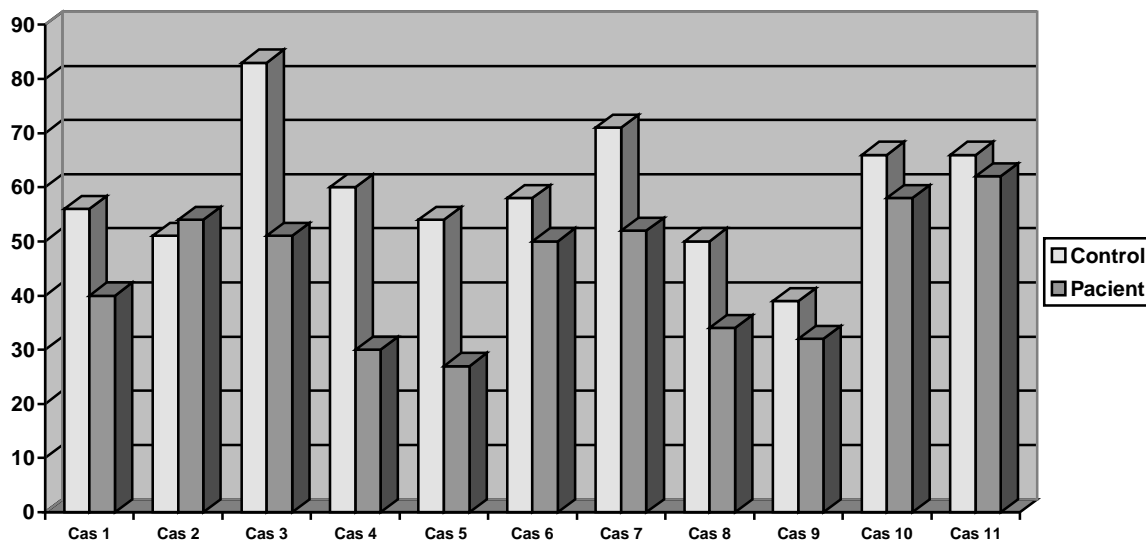


Figura 33. Nivells de Mio-inositol a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA i individus sans

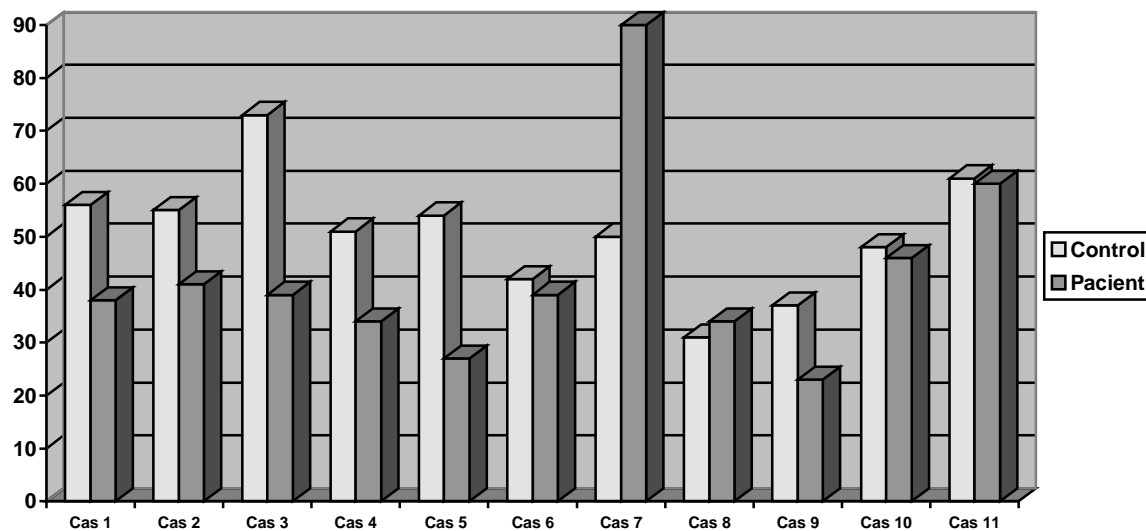


Figura 34. Ratio N-acetil-aspartat / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans

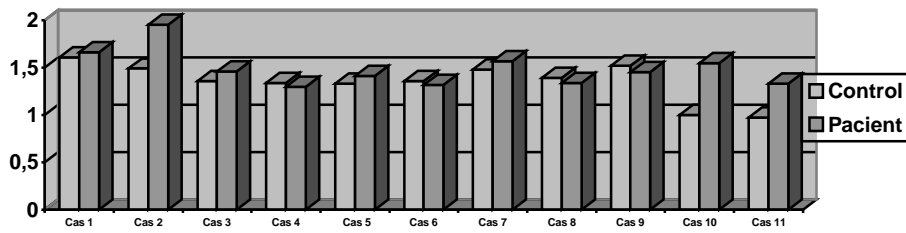


Figura 35. Ratio Colina / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans

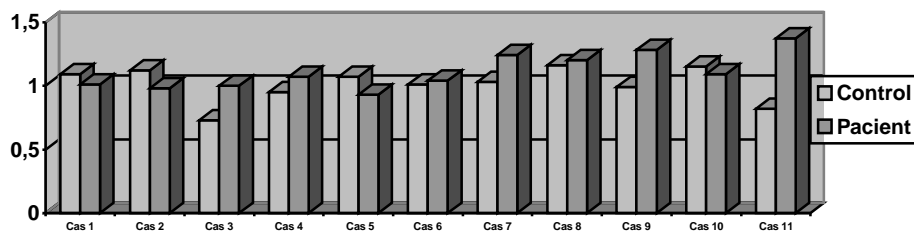
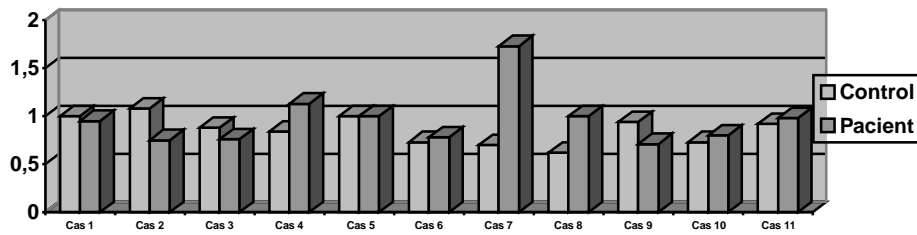


Figura 36. Ratio Mio-inositol / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA i individus sans

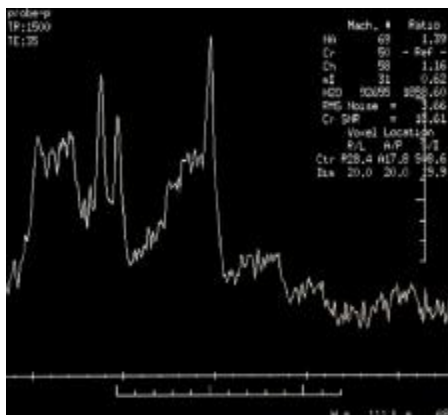


Finalment, s'adjunten fotografies originals de l'espectroscopia de la regió amígdala-hipocampal dreta d'un malalt i el seu subjecte sa de comparació.



Amígdala-hipocamp dret

Subjecte sa



Malalt amb TA

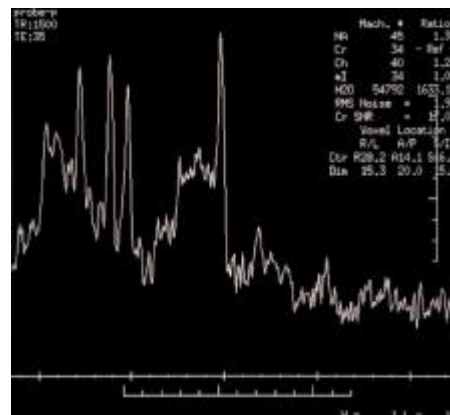


Figura 37. Espectroscopies de la regió amígdala-hipocampal dreta d'un malalt amb trastorn d'angoixa i el seu subjecte sa de comparació

2. SEGONA PART DE L'ESTUDI

- 2.1. Resultats clínics
- 2.2. Resultats espectroscòpics
 - 2.2.1. Còrtex prefrontal medial I
 - 2.2.2. Còrtex prefrontal medial II
 - 2.2.3. Regió amígdala-hipocampal dreta I
 - 2.2.4. Regió amígdala-hipocampal dreta II
- 2.3. Patrons de correlació
 - 2.3.1. Còrtex prefrontal medial
 - 2.3.1.1. Gravetat clínica i espectroscopia abans del tractament
 - 2.3.1.2. Resposta clínica i espectroscopia abans i després del tractament
 - 2.3.2. Regió amígdala-hipocampal dreta
 - 2.3.2.1. Gravetat clínica i espectroscopia abans del tractament
 - 2.3.2.2. Resposta clínica i espectroscopia abans i després del tractament
- 2.4. Relació entre milloria global i espectroscopia

2.1. Resultats clínics

A les figures que vénen a continuació (38-50) es mostren de forma gràfica les diferències de puntuació a tots els instruments clínics utilitzats en els 17 malalts que van completar l'estudi i van fer-se les dues espectroscopies (abans i després del tractament). Tal i com pot observar-se, la reducció d'aquestes puntuacions és força notable i hi ha diferències estadísticament significatives entre les puntuacions obtingudes abans i després del tractament de totes les escales, tant en les que tenen a veure amb les cognicions agorafòbiques, les limitacions fòbico-evitatives, i l'ansietat flotant de caire psíquic i somàtic. També presentem una figura on pot observar-se la disminució en el número de crisis d'angoixa mensuals (al segon mes i a la fi del tractament les diferències també són estadísticament significatives) (figura 51). En tots aquests casos la prova estadística utilitzada ha estat el T-test per a dades aparellades. Així mateix hem afegit una gràfica corresponent a les dosis

mitjanes de sertralina a les setmanes 4, 8 i 12 (figura 52). Tot i que es permetia prendre benzodiacepines de forma puntual i només en cas de crisi d'angoixa, en general el consum d'aquests fàrmacs es produí tan sols a les primeres setmanes i de manera molt escadussera. Com ja s'ha comentat al capítol dedicat al desenvolupament de l'estudi, va caldre reclutar 23 malalts ja que 6 casos van demanar sortir-ne (4 casos per mala tolerància al tractament farmacològic als pocs dies/setmanes d'instaurar-lo, i 2 casos per la manca total de resposta al mes/mes i mig de tractament). En cap d'aquests 6 casos es va repetir l'espectroscopia.

% de pacients

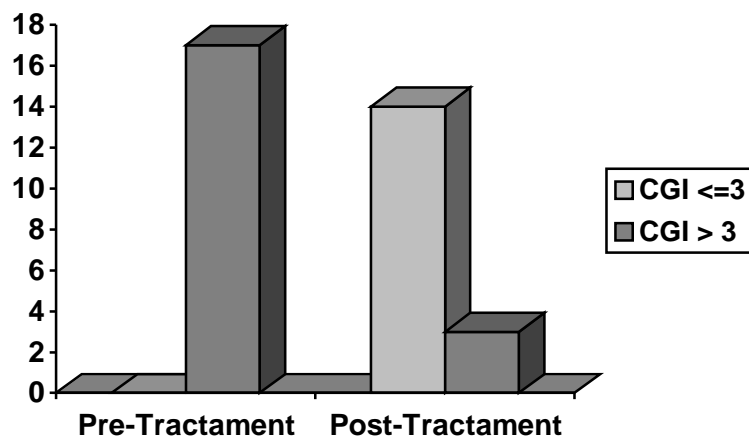
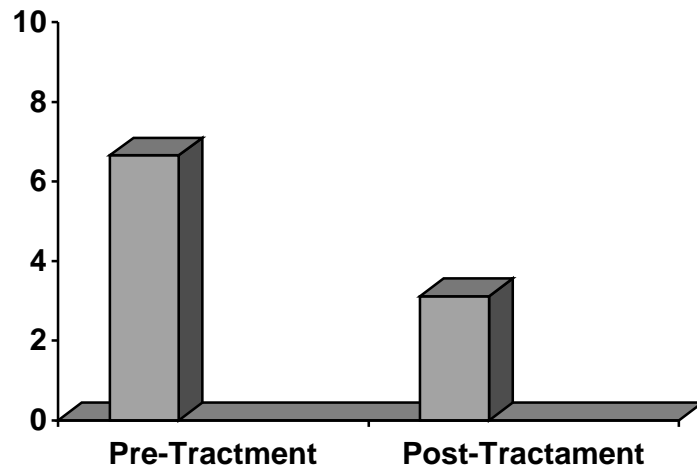
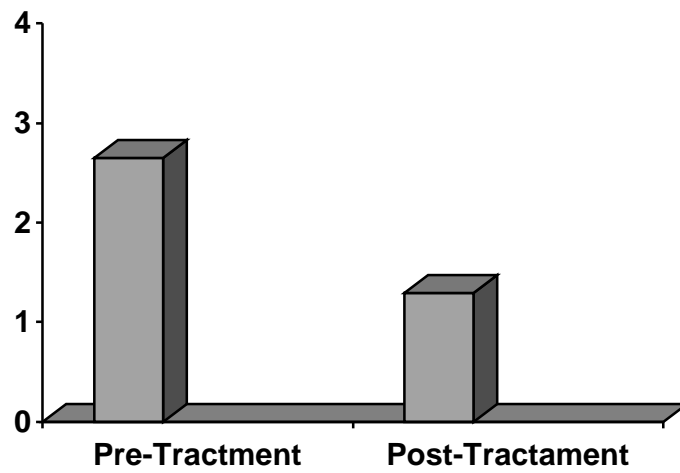


Figura 38. Impressió clínica global (CGI) abans i després del tractament



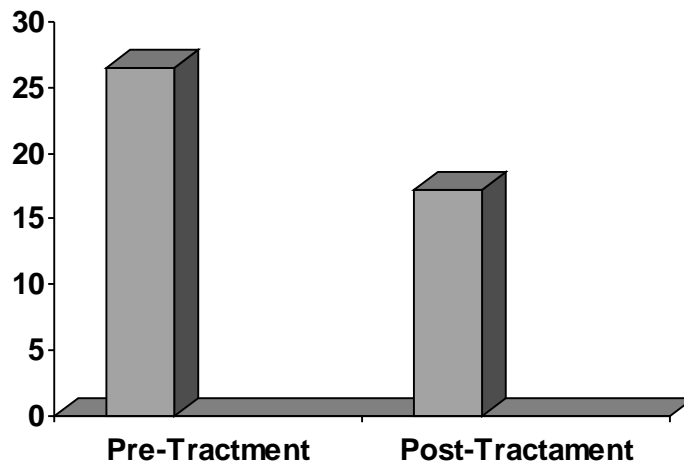
(valor t = 6.34; graus de llibertat = 16, p=.000)

Figura 39. Escala analògica de por abans i després del tractament



(valor t = 5.28; graus de llibertat = 16, p=.000)

Figura 40. Escala analògica d'evitació abans i després del tractament



(valor t = 5.93; graus de llibertat = 16, p=.000)

Figura 41. Escala d'ansietat de Hamilton abans i després del tractament

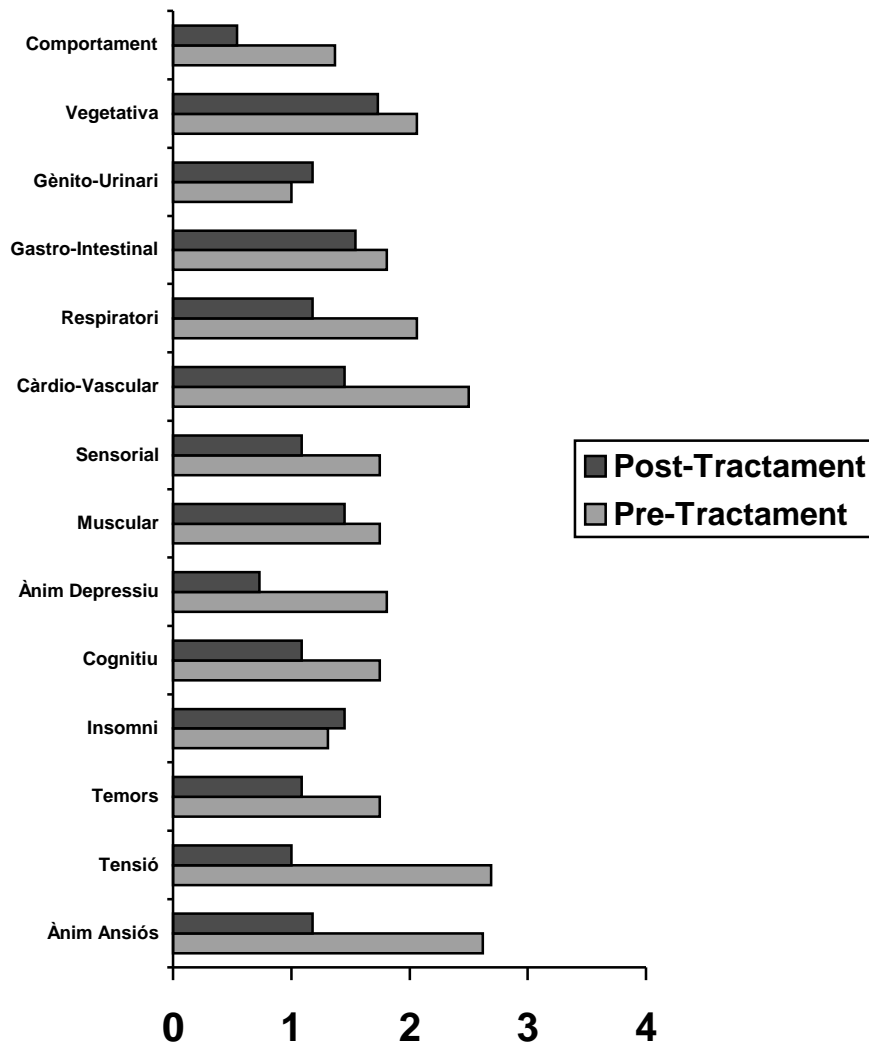
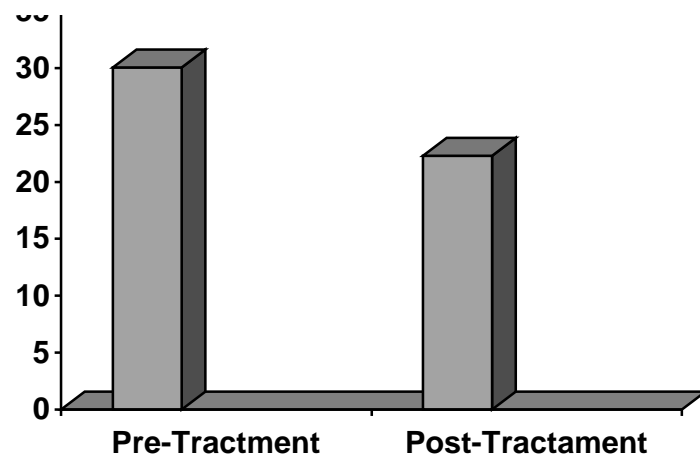


Figura 42. Escala d'ansietat de Hamilton ítem per ítem abans i després del tractament



(valor t = 6.80; graus de llibertat = 16, p=.000)

Figura 43. Qüestionari de cognicions agorafòbiques abans i després del tractament

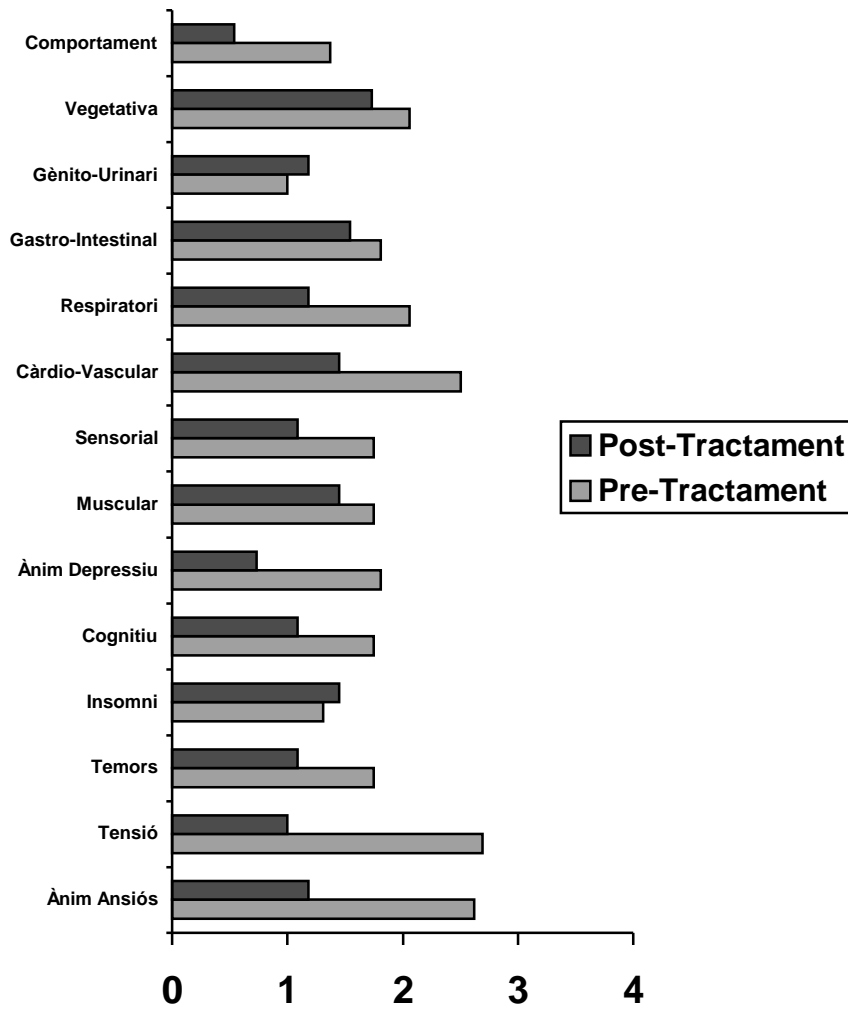
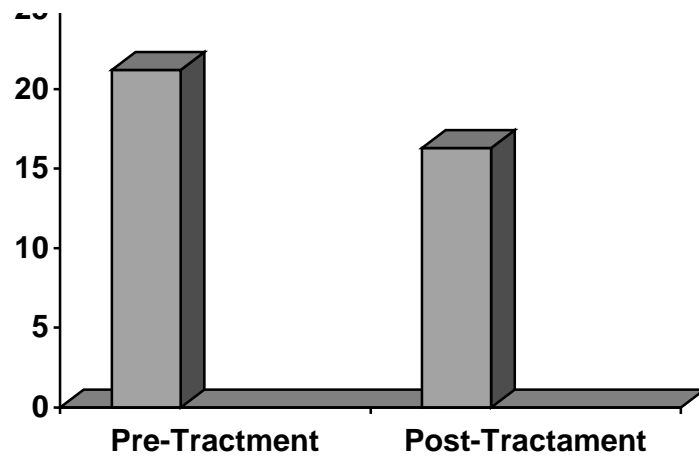


Figura 44. Qüestionari de cognicions agorafòbiques ítem per ítem abans i després del tractament



(valor t = 2.77; graus de llibertat = 16, p=.014)

Figura 45. Inventari de mobilitat per l'agorafòbia (acompanyat) abans i després del tractament

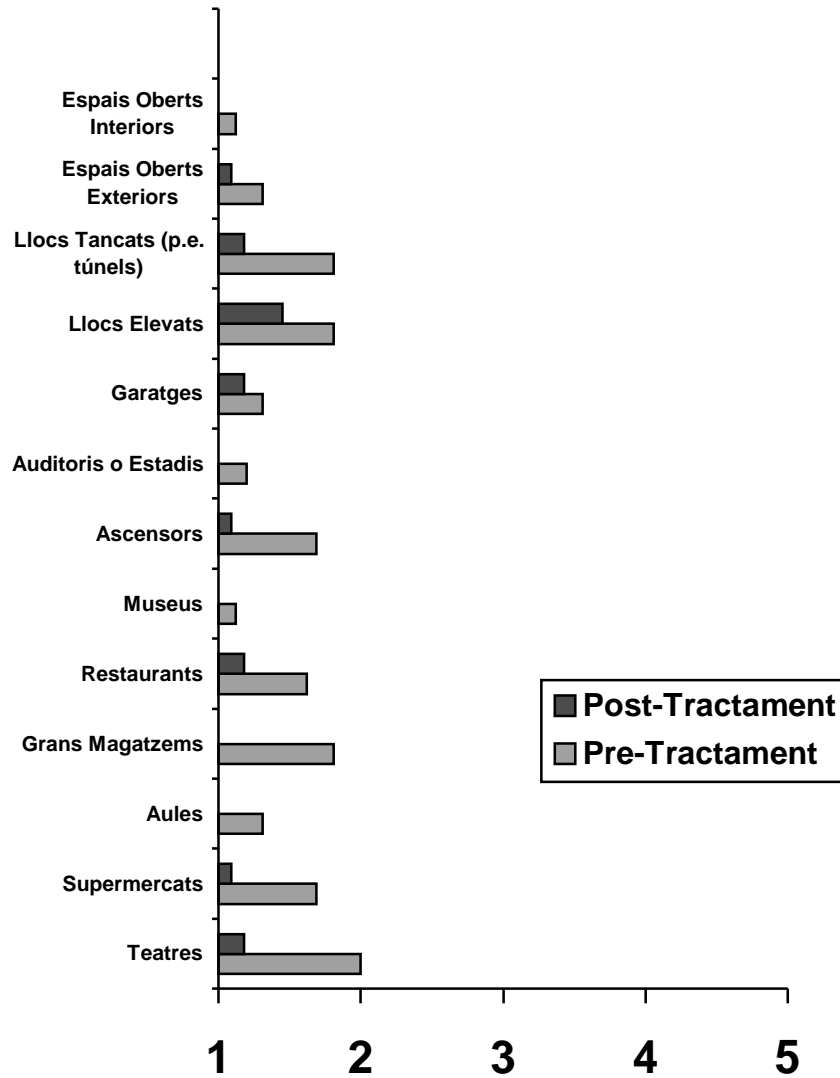
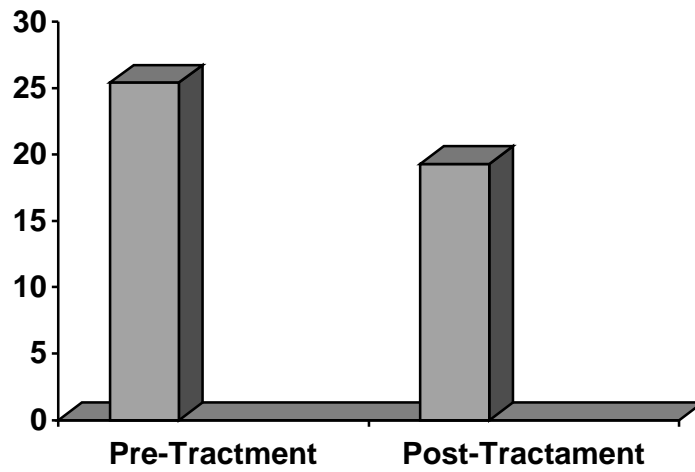


Figura 46. Inventari de mobilitat per l'agorafòbia (acompanyat) ítem per ítem abans i després del tractament



(valor t = 2.54; graus de llibertat = 16, p=.022)

Figura 47. Inventari de mobilitat per l'agorafòbia (sol) abans i després del tractament

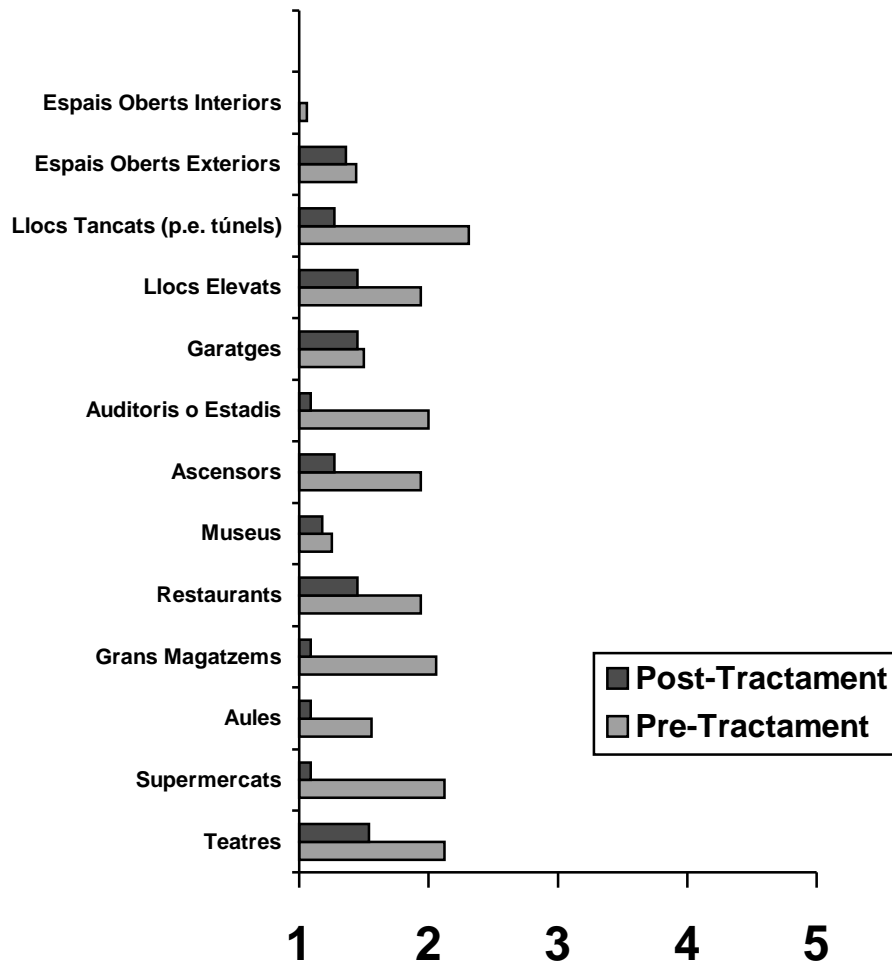
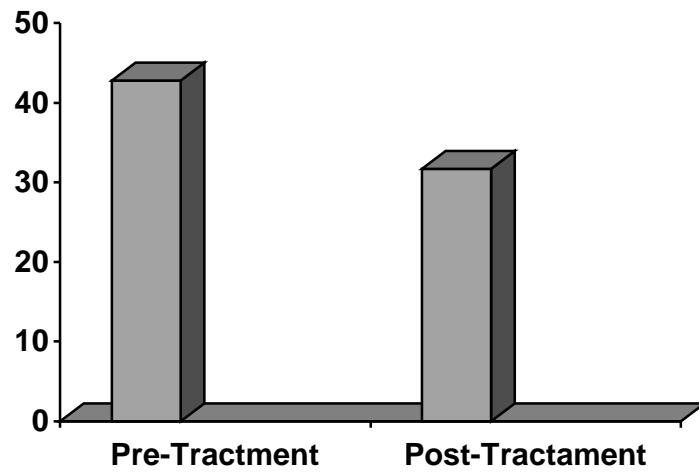


Figura 48. Inventari de mobilitat per l'agorafòbia (sol) ítem per ítem abans i després del tractament



(valor t = 4.75; graus de llibertat = 16, p=.000)

Figura 49. Qüestionari de sensacions corporals abans i després del tractament

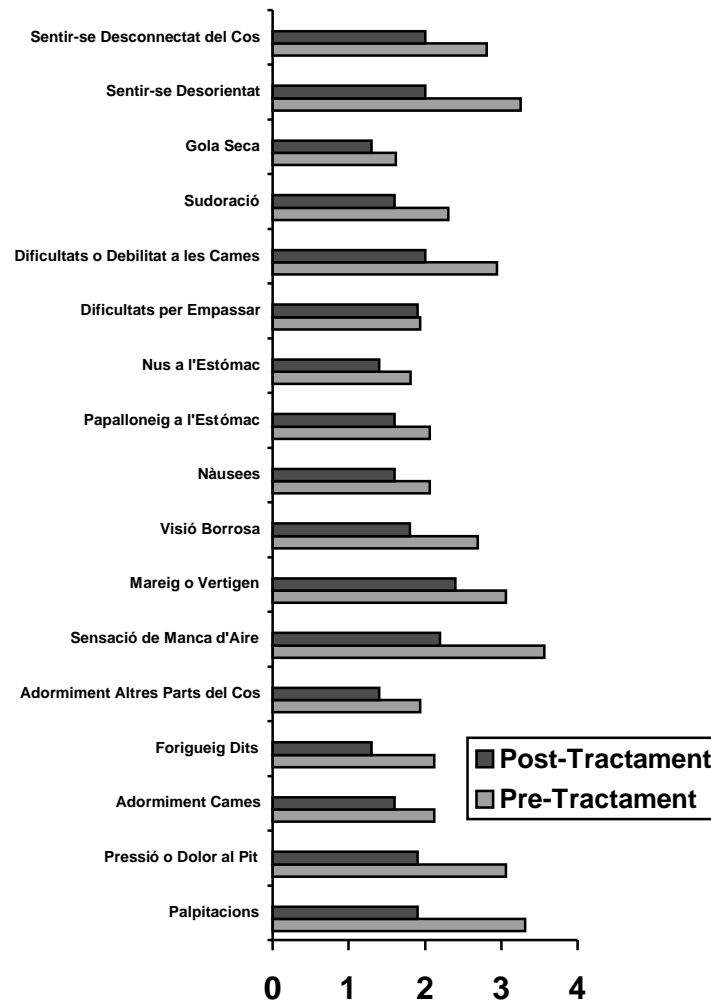
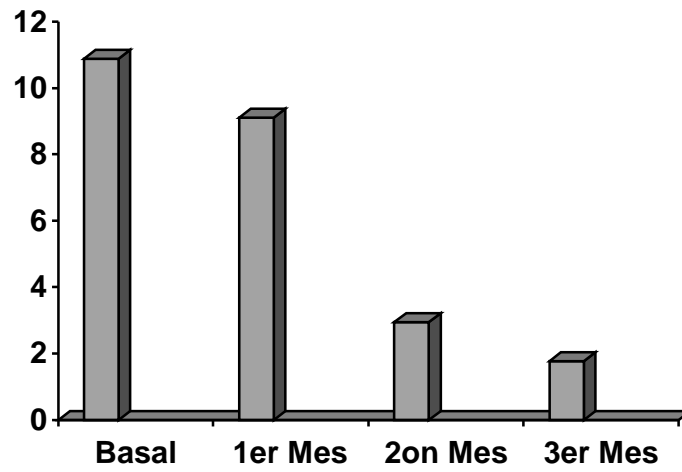


Figura 50. Qüestionari de sensacions corporals ítem per ítem abans i després del tractament



(2on mes: valor $t = 5.11$; graus de llibertat = 16, $p = .000$ (comparació versus situació basal))
 (3er mes: valor $t = 4.40$; graus de llibertat = 16, $p = .000$ (comparació versus situació basal))

Figura 51. N° de crisis d'angoixa mensuals abans, durant, i després del tractament

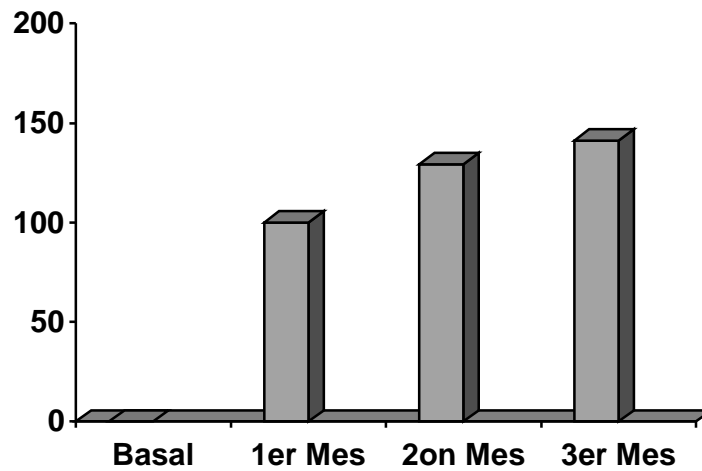


Figura 52. Dosi de sertralina (en mg) abans, durant i després del tractament

2.2. Resultats espectroscòpics

2.2.1. Còrtex prefrontal medial I

A la taula 3 es mostren els resultats de les espectroscopies al còrtex prefrontal medial dels 17 malalts amb trastorn d'angoixa efectuades abans i després del tractament. Podem observar com a diferència del que succeïa en el cas de la primera part de l'estudi, on els equivalents de concentració i les ratios de metabòlits de malalts i subjectes sans no diferien en absolut, en aquest cas obtenim augments estadísticament significatius dels equivalents de concentració de N-acetil-aspartat i mio-Inositol i de la ratio mio-Inositol/Creatina després del tractament. La prova estadística utilitzada ha estat el T-test per a dades aparellades.

TAULA 3. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits al còrtex prefrontal medial de malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

	Abans tractament (n=17)		Després tractament (n=17)		p
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Còrtex prefrontal medial					
Equivalents de concentració					
NAA	104.18	29.8	117.88	36.9	$p=0.038^1$
Cho	79.53	15.9	79.53	15.1	$p=1.000$
Cr	87.06	19.3	87.23	20.0	$p=0.976$
mI	65.29	14.2	78.94	16.9	$p=0.026^2$
Ratios					
NAA/Cr	1.20	0.24	1.35	0.32	$p=0.104$
Cho/Cr	0.93	0.17	0.93	0.14	$p=0.958$
mI/Cr	0.77	0.18	0.92	0.17	$p=0.008^3$

DE: Desviació estàndar; NAA: N-acetylaspartat; Cho: Colina; Cr: Creatina; mI: mio-inositol

¹ valor t = -2.26, graus de llibertat=16

² valor t = -2.46, graus de llibertat=16

³ valor t = -3.04, graus de llibertat=16

Així mateix, a les figures (53-56) mostrem en diagrames de caixes la distribució dels resultats per als equivalents de concentració.

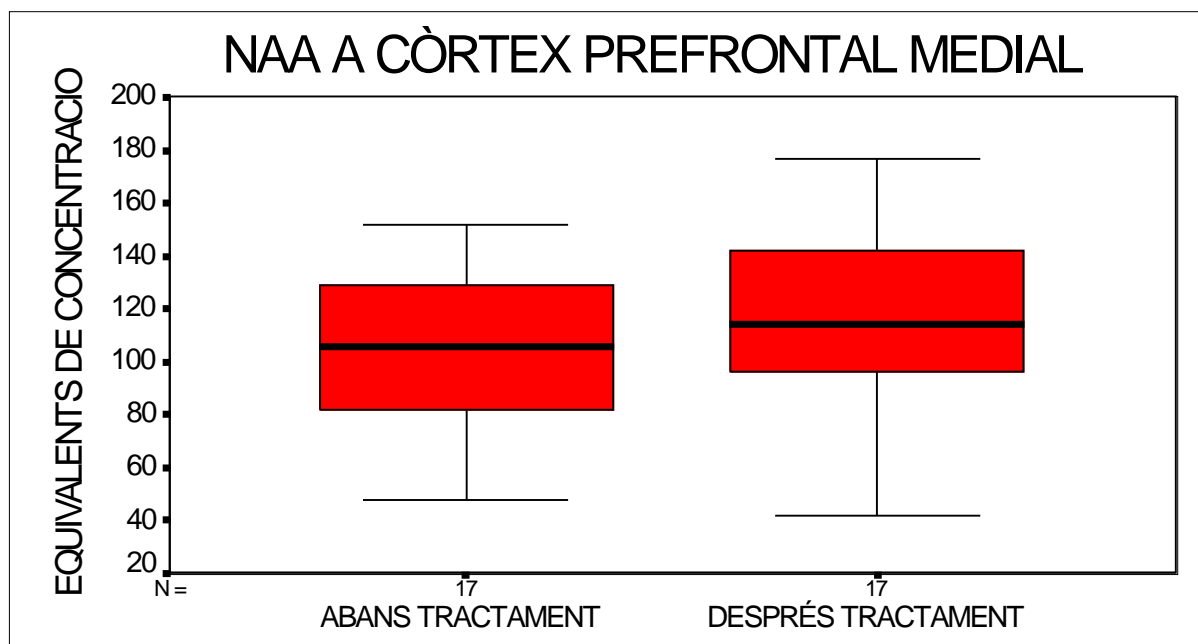


Figura 53. Diagrama de caixes de la distribució de N-acetil-aspartat a còrtex prefrontal medial en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

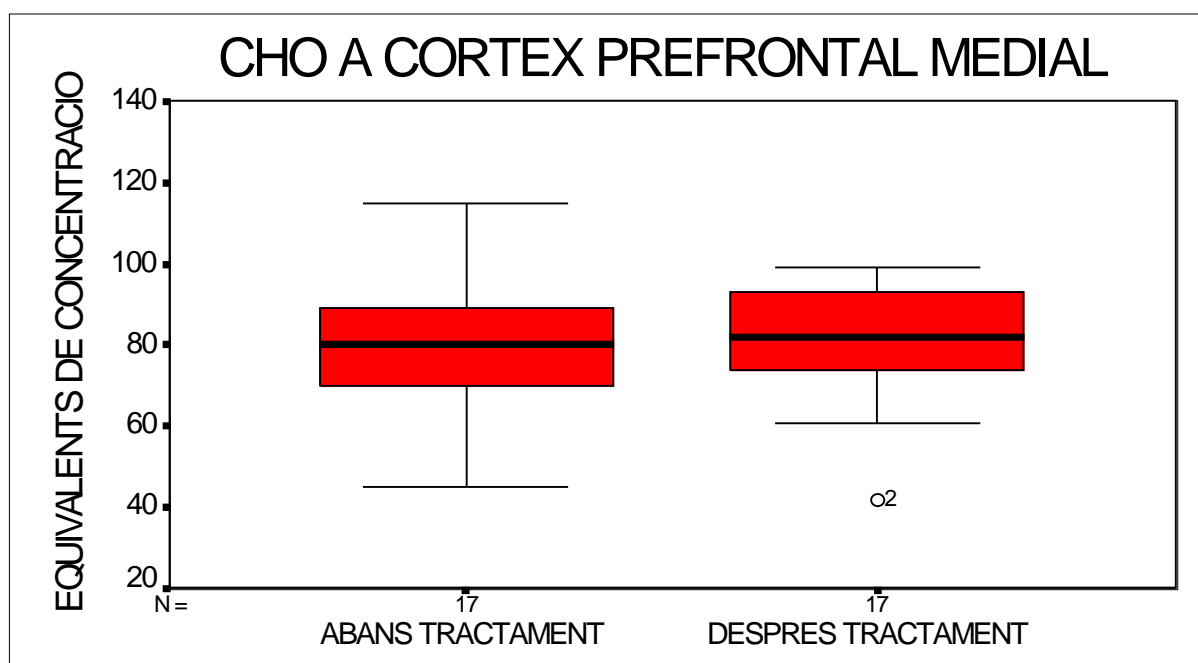


Figura 54. Diagrama de caixes de la distribució de Colina a còrtex prefrontal medial en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

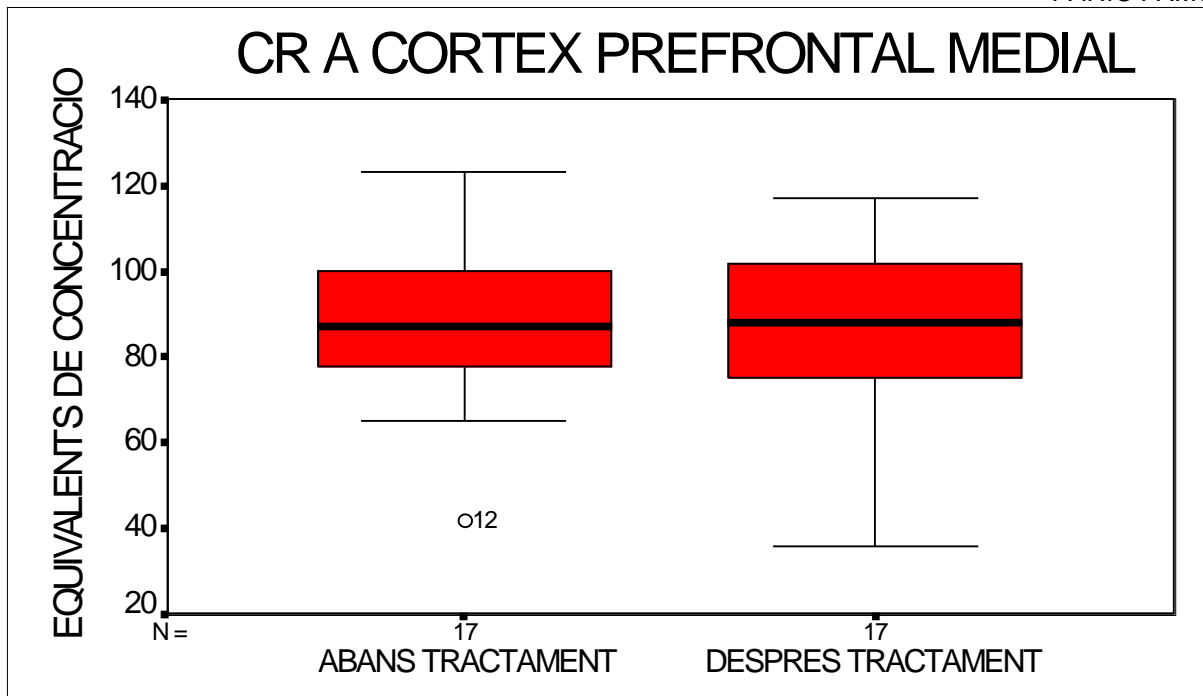


Figura 55. Diagrama de caixes de la distribució de Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

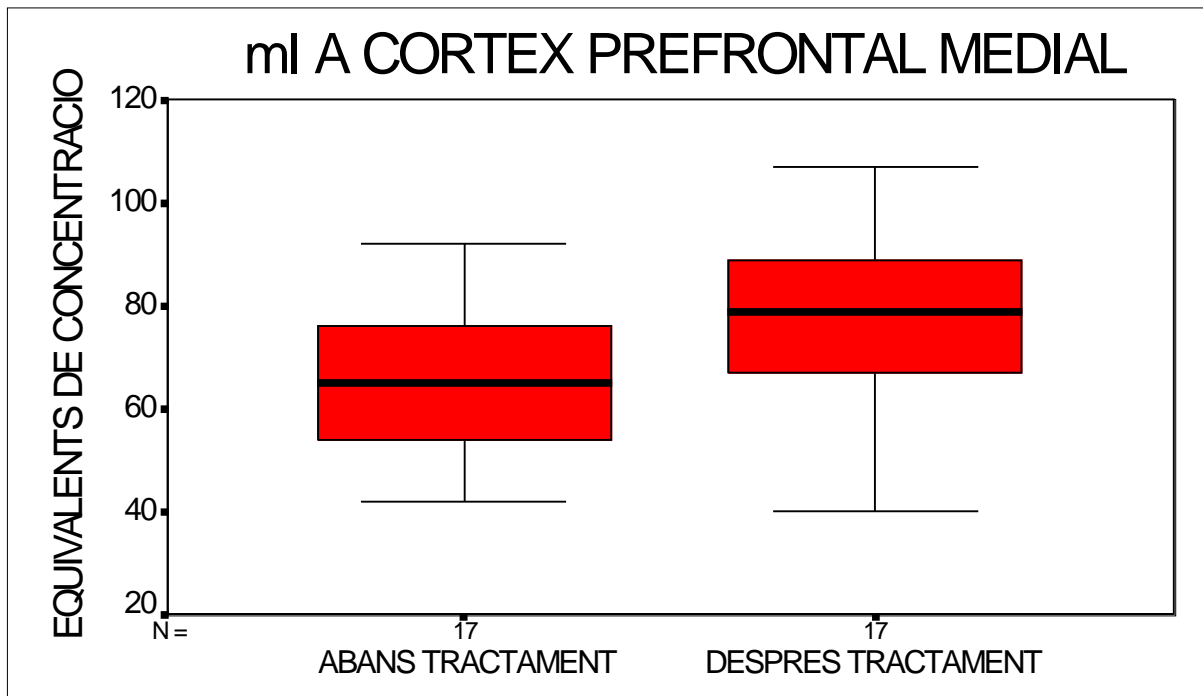


Figura 56. Diagrama de caixes de la distribució de mio-Inositol a còrtex prefrontal medial en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

A continuació (figures 57-63), es detallen els resultats espectroscòpics cas per cas.

Figura 57. Nivells de N-acetil-aspartat a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA abans i després del tractament

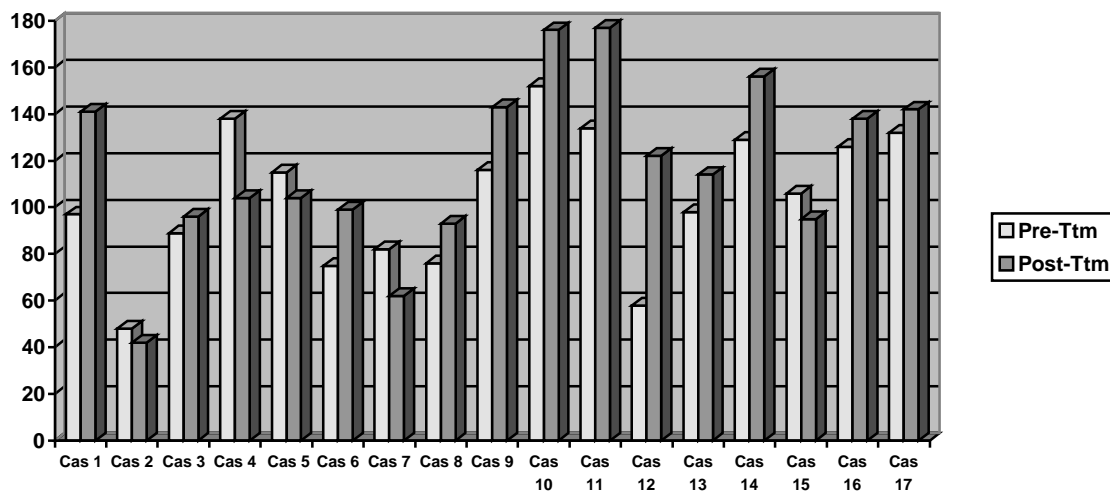


Figura 58. Nivells de Colina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA abans i després del tractament

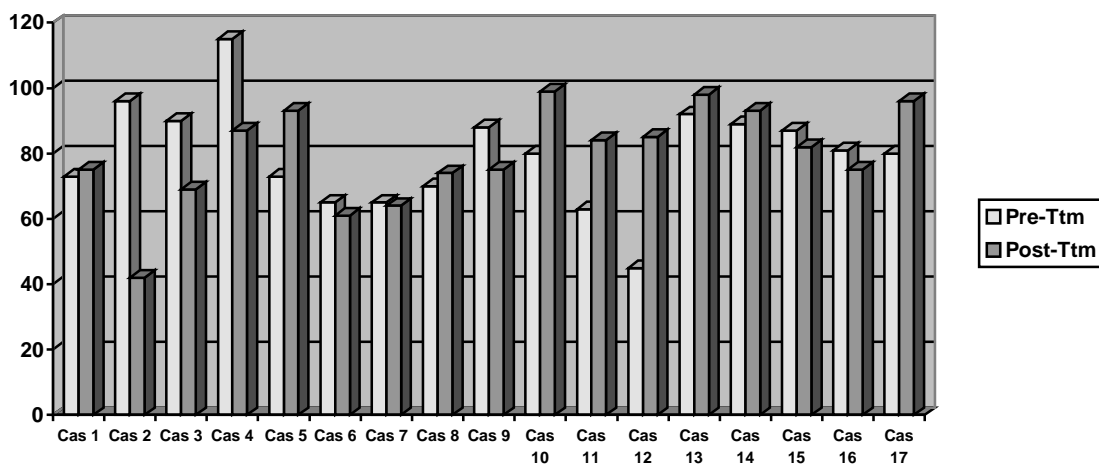


Figura 59. Nivells de Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb

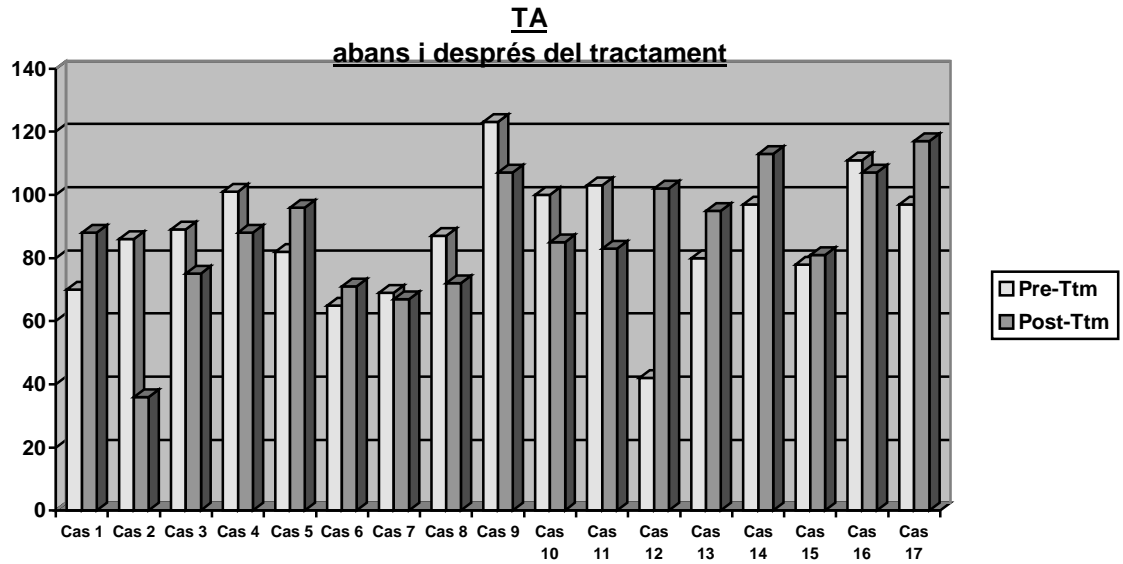


Figura 60. Nivells de Mio-inositol a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA abans i després del tractament

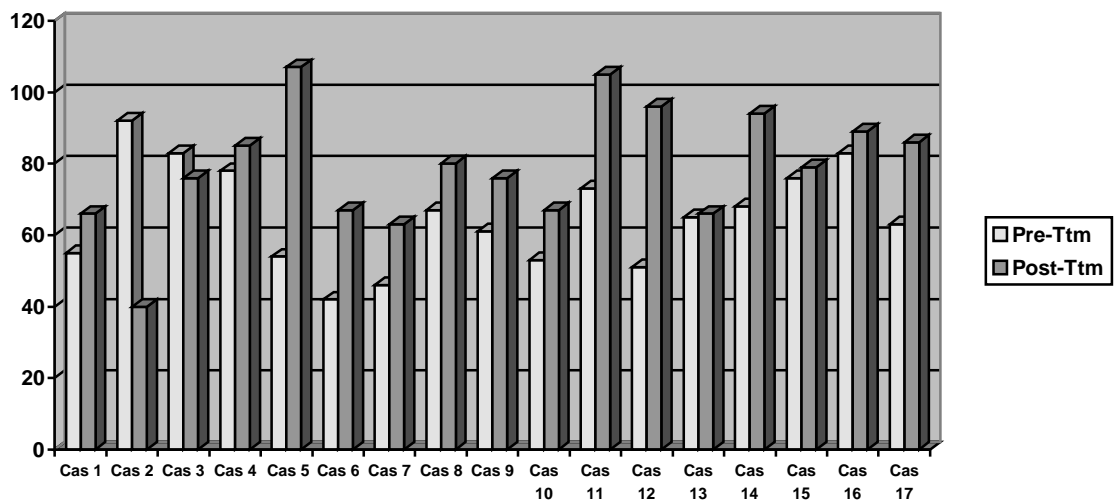


Figura 61. Ratio N-acetil-aspartat / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA abans i després del tractament

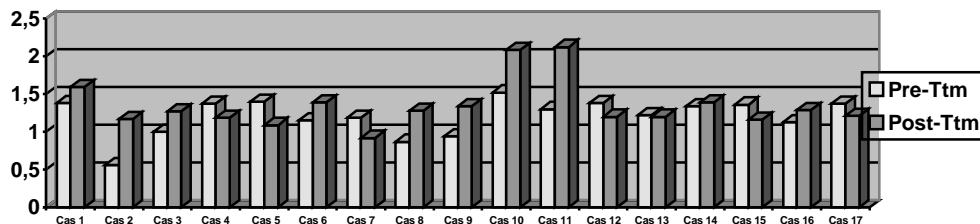


Figura 62. Ratio Colina / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA abans i després del tractament

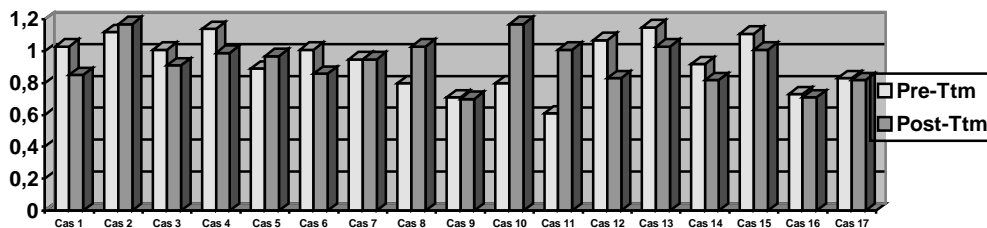
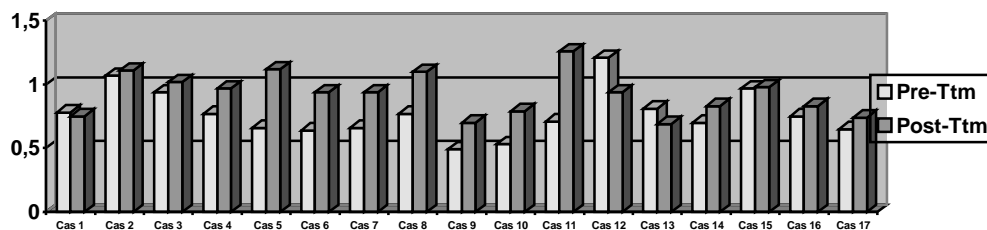
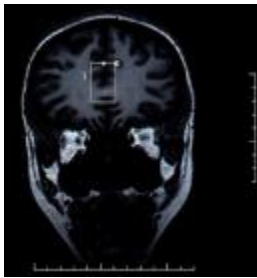


Figura 63. Ratio Mio-inositol / Creatina a còrtex prefrontal medial en malalts amb TA abans i després del tractament

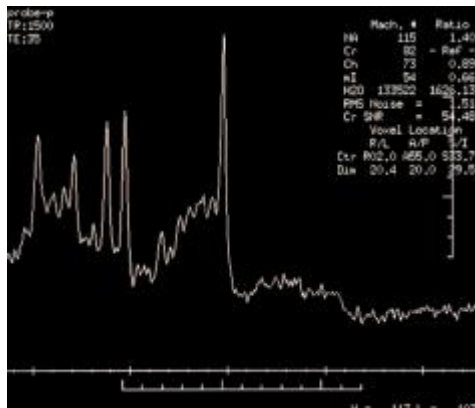


Finalment, s'adjunten imatges fotogràfiques originals de l'espectroscopia del còrtex prefrontal medial d'un malalt abans i després del tractament.

Còrtex prefrontal medial



Malalt amb TA pre-tractament



Malalt amb TA post-tractament

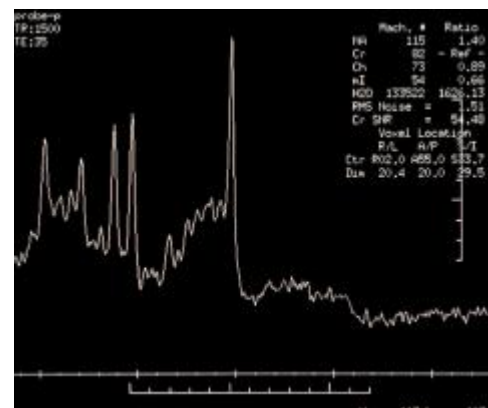


Figura 64. Espectroscopies del còrtex prefrontal medial d'un malalt amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

2.2.2. Còrtex prefrontal medial II

Atès que 9 dels 17 malalts d'aquesta segona part de l'estudi formaven part al mateix temps de la primera part, de tal manera que disposem dels resultats espectroscòpics per a sans, malalts abans del tractament, i malalts després del tractament, ens ha semblat interessant reflectir aquests resultats a la taula 4. Les p obtingudes corresponen a les proves T per a dades aparellades entre els equivalents de concentració i les ratios de metabòlits dels 9 malalts després del tractament i els seus subjectes sans de comparació. Com es pot veure, no hi ha diferències estadísticament significatives entre els resultats espectroscòpics dels subjectes sans i dels malalts amb trastorn d'angoixa després del tractament. Alhora, i per fer més comparables els resultats, adjuntem de nou la taula 3 per als 17 malalts abans i després del tractament. Finalment, s'adjunten imatges fotogràfiques originals de l'espectroscopia del còrtex prefrontal medial d'un malalt abans i després del tractament amb la del seu corresponent subjecte sa de comparació.

TAULA 4. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits al còrtex prefrontal medial d'individus sans i malalts amb trastorn d'angoixa (TA) abans i després del tractament

	Individus Sans (n=9)		Malalts amb TA abans Ttm (n=9)		Malalts amb TA després del Ttm (n=9)		p
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Còrtex prefrontal medial							
Equivalents de concentració							
NAA	109.33	37.4	100.89	23.6	118.56	35.0	p=0.670
Cho	85.67	22.7	75.22	15.8	82.56	11.5	p=0.651
Cr	85.33	21.5	78.89	17.9	88.89	14.2	p=0.633
mI	79.22	24.9	63.44	12.6	83.56	17.3	p=0.691
Ratios							
NAA/Cr	1.29	0.36	1.29	0.13	1.33	0.35	p=0.860
Cho/Cr	1.02	0.14	0.97	0.16	0.93	0.08	p=0.194
mI/Cr	0.96	0.30	0.83	0.18	0.83	0.18	p=0.934

DE: Desviació estàndar; NAA: *N*-acetylaspartat; Cho: Colina; Cr: Creatina; mI: *mio*-inositol

TAULA 3. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits al còrtex prefrontal medial de malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

	Abans tractament (n=17)		Després tractament (n=17)		p
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Còrtex prefrontal medial					
Equivalents de concentració					
NAA	104.18	29.8	117.88	36.9	p=0.038 ¹
Cho	79.53	15.9	79.53	15.1	p=1.000
Cr	87.06	19.3	87.23	20.0	p=0.976
mI	65.29	14.2	78.94	16.9	p=0.026 ²
Ratios					
NAA/Cr	1.20	0.24	1.35	0.32	p=0.104
Cho/Cr	0.93	0.17	0.93	0.14	p=0.958
mI/Cr	0.77	0.18	0.92	0.17	p=0.008 ³

DE: Desviació estàndar; NAA: *N*-acetylaspartat; Cho: Colina; Cr: Creatina; mI: *mio*-inositol

¹ valor t = -2.26, graus de llibertat=16

² valor t = -2.46, graus de llibertat=16

³ valor t = -3.04, graus de llibertat=16

Figura 65. Espectroscopies del còrtex prefrontal medial d'un malalt amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament i el seu subjecte sa de comparació

2.2.3. Regió amígdala-hipocampal dreta I

A la taula 5 es mostren els resultats de les espectroscopies a la regió amígdala-hipocampal dreta dels 17 malalts amb trastorn d'angoixa efectuades abans i després del tractament. Podem observar com exceptuant la colina la resta d'equivalents de metabòlits experimenten un augment que és estadísticament significatiu, mentre que les ratios romanen inalterades. La prova estadística utilitzada ha estat el T-test per a dades aparellades.

TAULA 5. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits a la regió amígdala-hipocampal dreta de malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

	Abans tractament (n=17)		Després tractament (n=17)		<i>p</i>
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Regió amígdalo-hipocampal dreta					
Equivalents de concentració					
NAA	68.88	18.4	84.88	26.0	<i>p</i> =0.032 ¹
Cho	50.88	14.8	58.88	15.0	<i>p</i> =0.054
Cr	48.59	10.3	59.59	19.1	<i>p</i> =0.022 ²
mI	41.59	7.9	51.71	15.5	<i>p</i> =0.010 ³
Ratios					
NAA/Cr	1.42	0.21	1.45	0.30	<i>p</i> =0.661
Cho/Cr	1.04	0.17	1.02	0.18	<i>p</i> =0.686
mI/Cr	0.87	0.14	0.89	0.16	<i>p</i> =0.651

DE: Desviació estàndar; NAA: *N*-acetylaspartat; Cho: Colina; Cr: Creatina; mI: *mio*-inositol

¹ valor *t* = -2.35, graus de llibertat=16

² valor *t* = -2.54, graus de llibertat=16

³ valor *t* = -2.92, graus de llibertat=16

Així mateix, a les figures (66-69) mostrem en diagrames de caixes la distribució dels resultats per als equivalents de concentració.

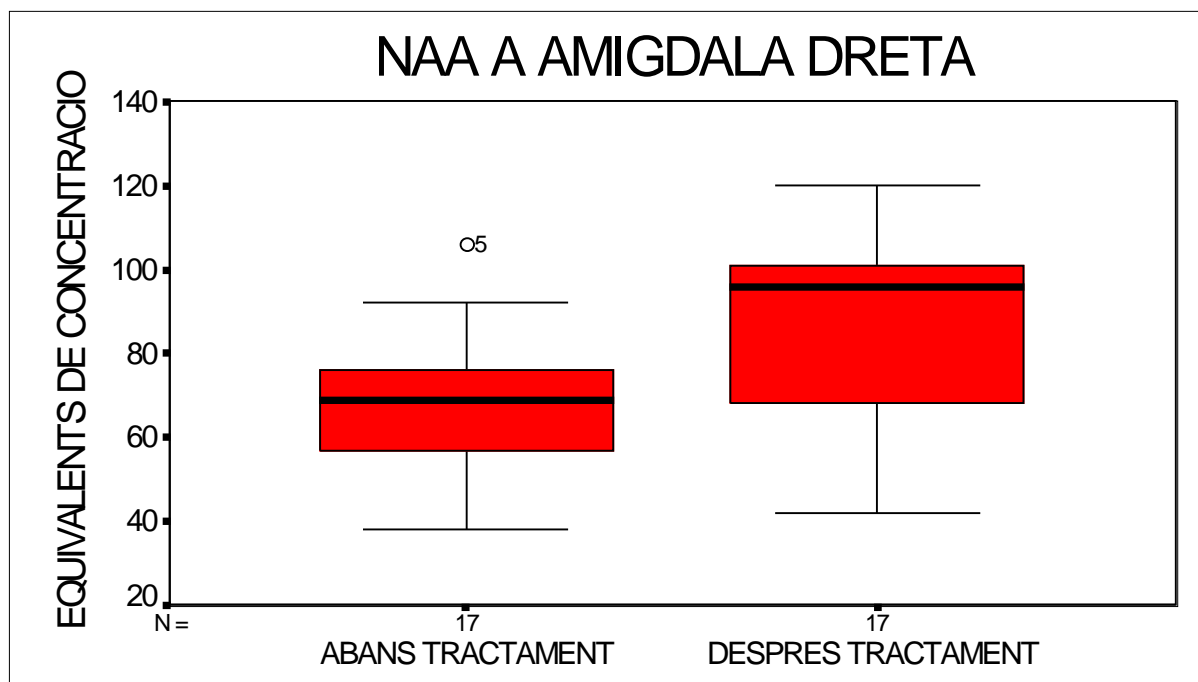


Figura 66. Diagrama de caixes de la distribució de N-acetil-aspartat a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

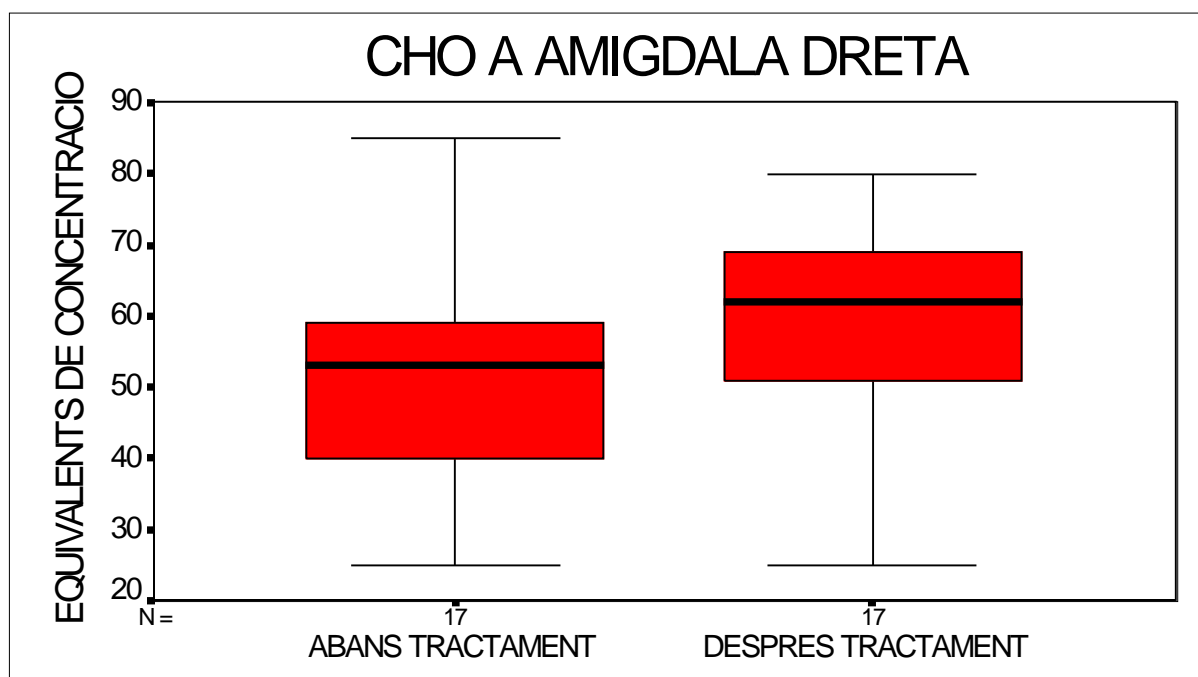


Figura 67. Diagrama de caixes de la distribució de Colina a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

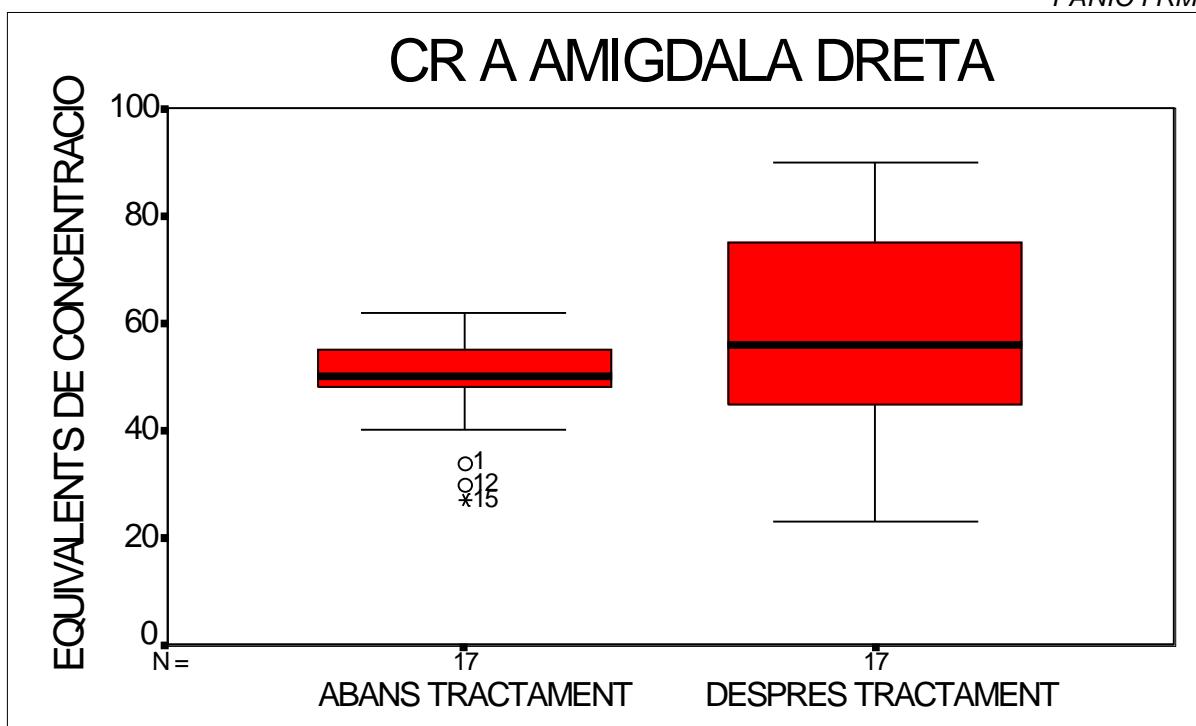


Figura 68. Diagrama de caixes de la distribució de Creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

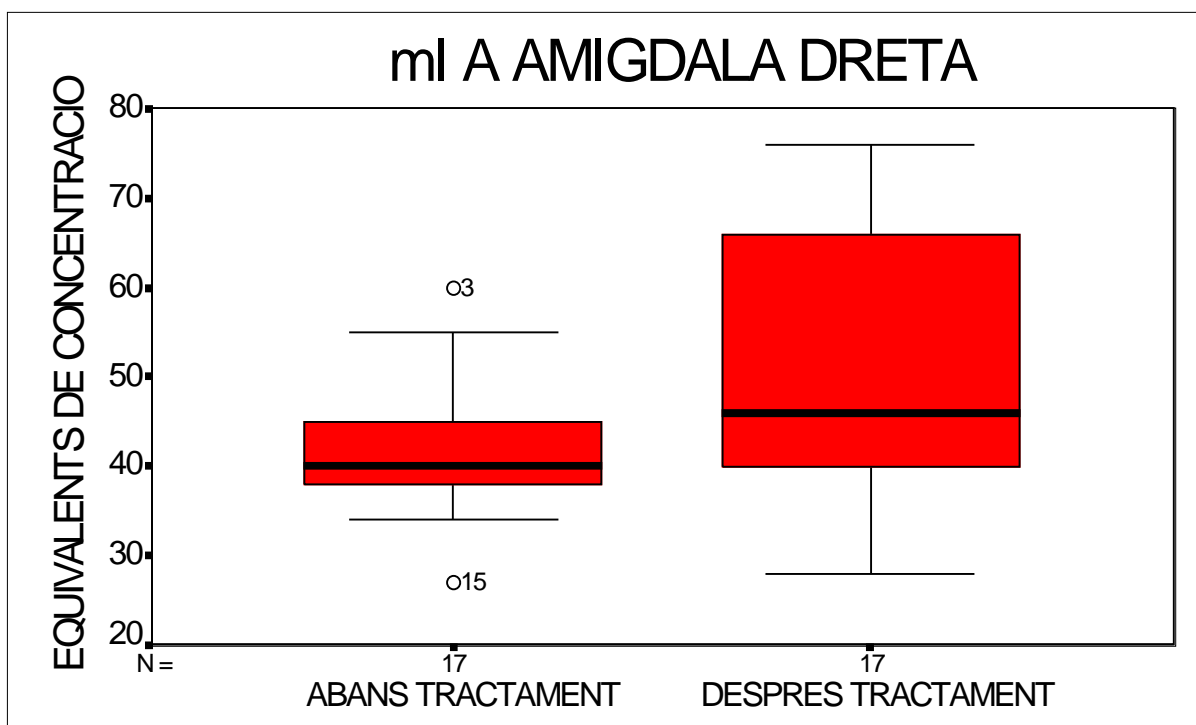


Figura 69. Diagrama de caixes de la distribució de mio-Inositol a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

A les figures que segueixen (70-76), es detallen els resultats espectroscòpics cas per cas.

Figura 70. Nivells de N-acetil-aspartat a amígdala-hipocamp dret en malats amb TA abans i després del tractament

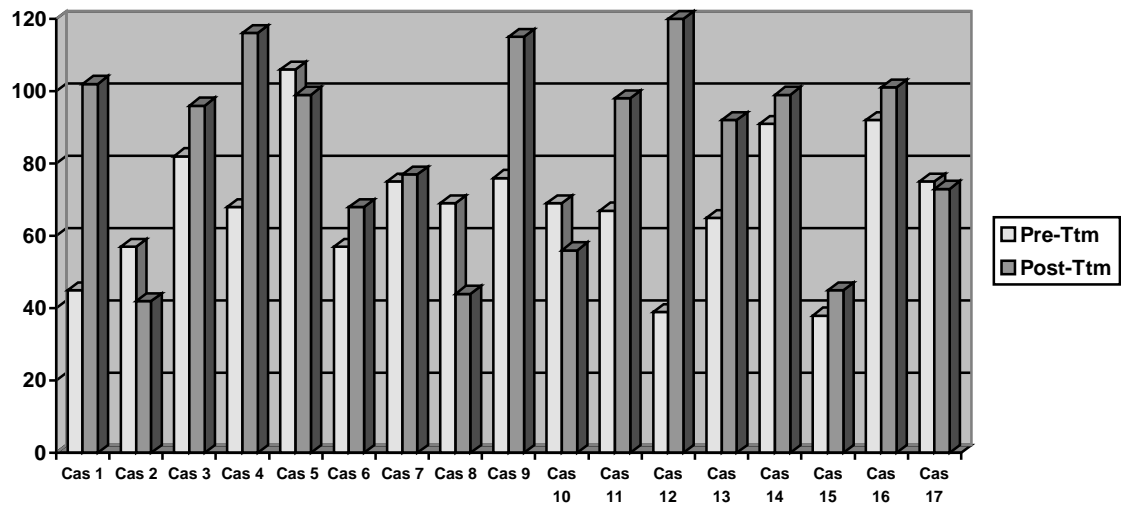


Figura 71. Nivells de Colina a amígdala-hipocamp dret en malats amb TA abans i després del tractament

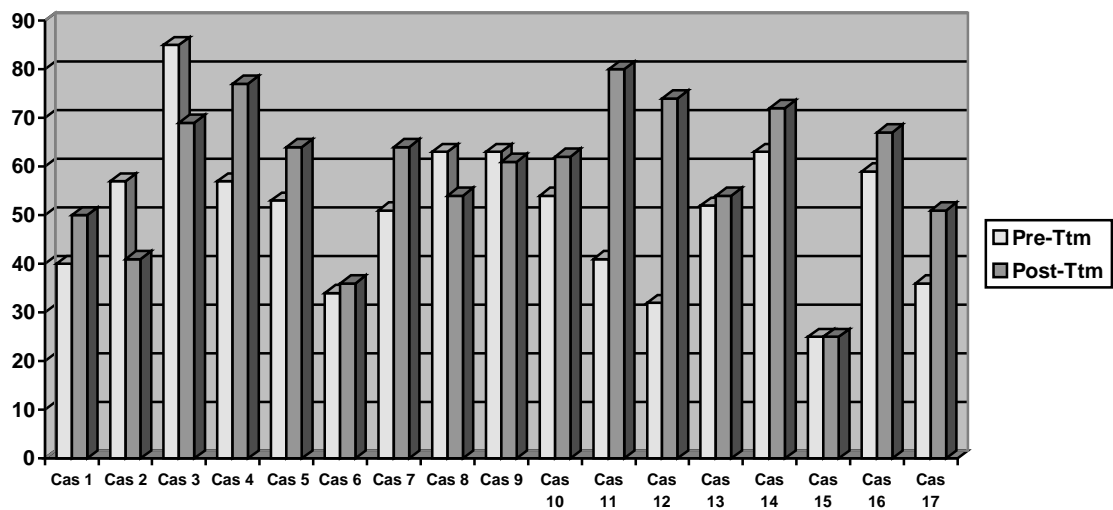


Figura 72. Nivells de Creatina a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA abans i després del tractament

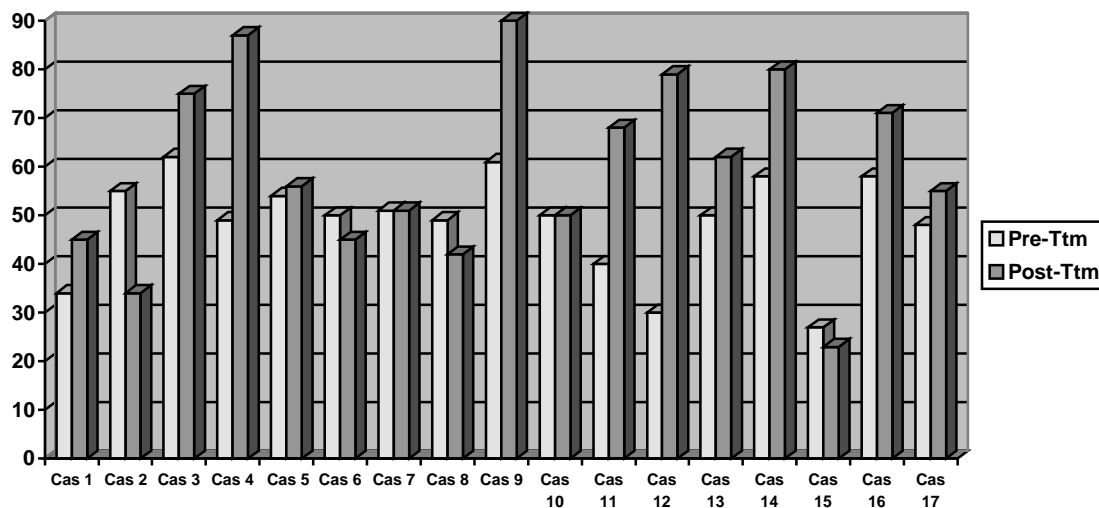


Figura 73. Nivells de Mio-inositol a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA abans i després del tractament

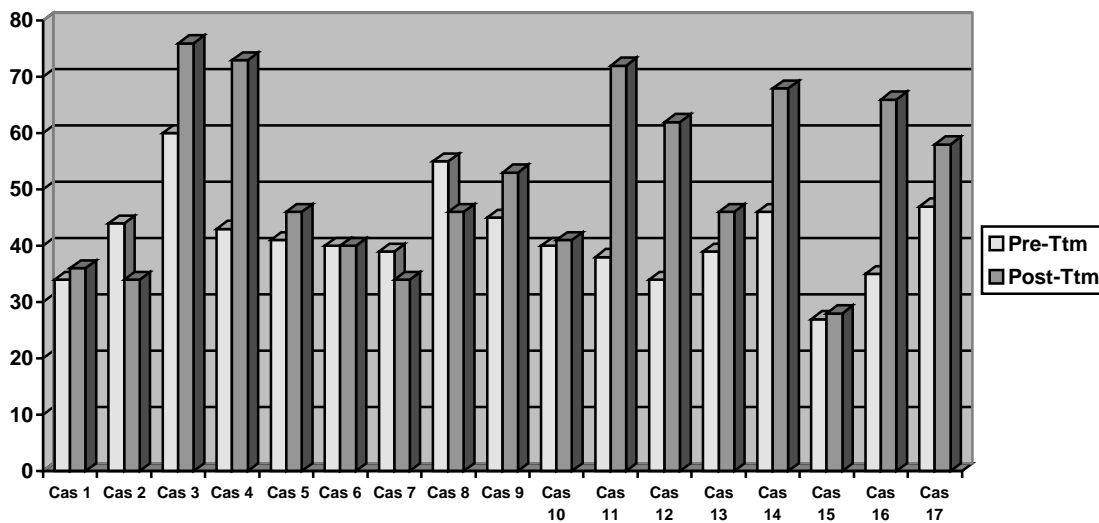


Figura 74. Ratio N-acetil-aspartat / Creatina a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA abans i després del tractament

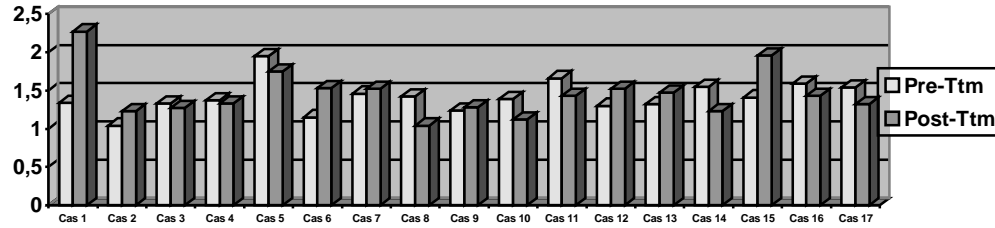


Figura 75. Ratio Colina / Creatina a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA abans i després del tractament

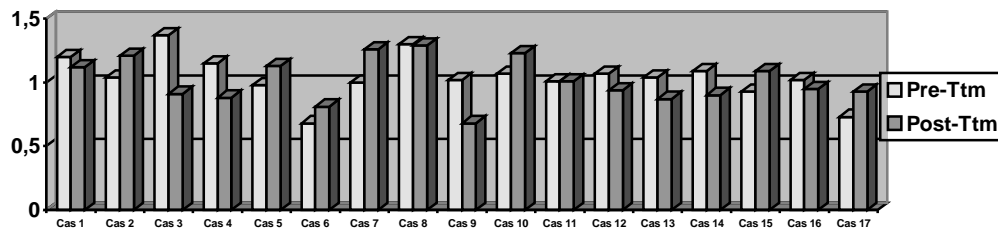
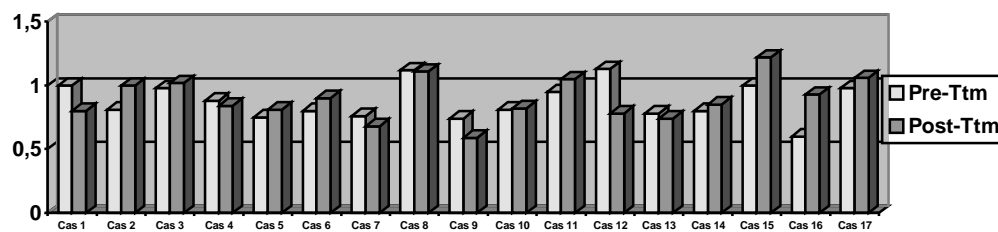
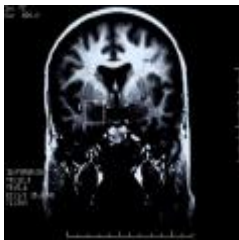


Figura 76. Ratio Mio-inositol / Creatina a amígdala-hipocamp dret en malalts amb TA abans i després del tractament



Finalment, s'adjunten imatges fotogràfiques originals de l'espectroscopia de la regió amígdala-hipocampal dreta d'un malalt abans i després del tractament.

Amígdala-hipocamp dret



Malalt amb TA pre-tractament

Malalt amb TA post-tractament

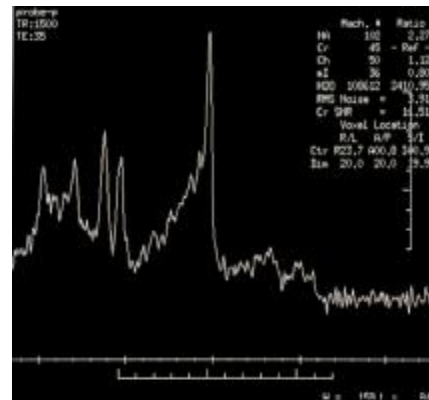
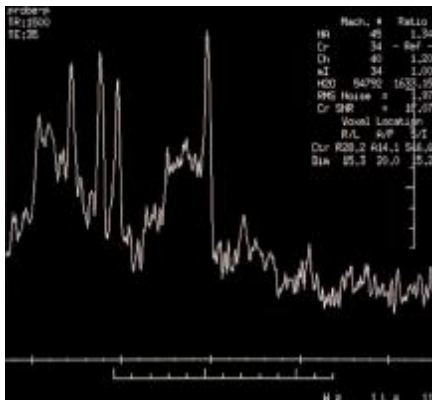


Figura 77. Espectroscopies de la regió amígdala-hipocampal dreta d'un malalt amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

2.2.4. Regió amígdala-hipocampal dreta II

Com en el cas del còrtex prefrontal medial, 9 dels 17 malalts d'aquesta segona part de l'estudi formaven part al mateix temps de la primera part, de tal manera que disposem dels resultats espectroscòpics per a sans, malalts abans del tractament, i malalts després del tractament. Aquests resultats poden veure's a la taula 6. Les p obtingudes corresponen a les proves T per a dades aparellades entre els equivalents de concentració i les ratios de metabòlits dels 9 malalts després del tractament i els seus subjectes sans de comparació. Com es pot veure, no hi ha diferències estadísticament significatives entre els resultats espectroscòpics dels subjectes sans i dels malalts amb trastorn d'angoixa després del tractament. Alhora, i per fer més comparables els resultats, adjuntem de nou la taula 5 per als 17 malalts abans i després del tractament. Finalment, s'adjunten imatges fotogràfiques originals de l'espectroscopia de la regió amígdala-hipocampal dreta d'un malalt abans i després del tractament amb la del seu corresponent subjecte sa de comparació.

TAULA 6. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits a la regió amígdalo-hipocampal dreta d'individus sans i malalts amb trastorn d'angoixa (TA) abans i després del tractament

	Individus Sans (n=9)		Malalts amb TA abans Ttm (n=9)		Malalts amb TA després del Ttm (n=9)		p
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Regió amígdalo-hipocampal dreta							
Equivalents de concentració							
NAA	78.78	15.2	67.56	23.7	92.00	20.8	p=0.186
Cho	60.11	5.9	49.11	17.8	61.33	16.6	p=0.826
Cr	60.44	10.2	45.11	12.7	59.89	18.5	p=0.932
mI	52.33	11.8	39.78	9.2	52.00	17.9	p=0.962
Ratios							
NAA/Cr	1.31	0.21	1.48	0.22	1.61	0.33	p=0.021*
Cho/Cr	1.01	0.15	1.08	0.13	1.04	0.14	p=0.661
mI/Cr	0.87	0.15	0.90	0.13	0.88	0.18	p=0.771

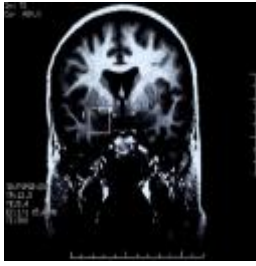
DE: Desviació estàndar; NAA: *N*-acetylaspartat; Cho: Colina; Cr: Creatina; mI: *mio*-inositol

* valor t = -2.85, graus de llibertat=8

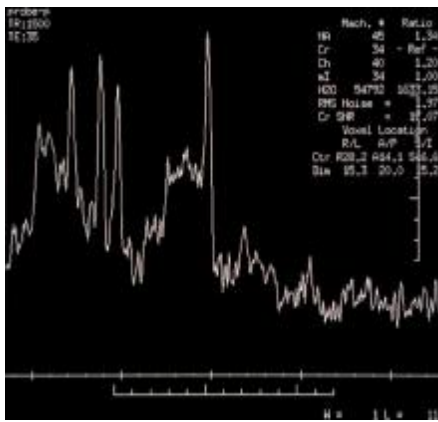
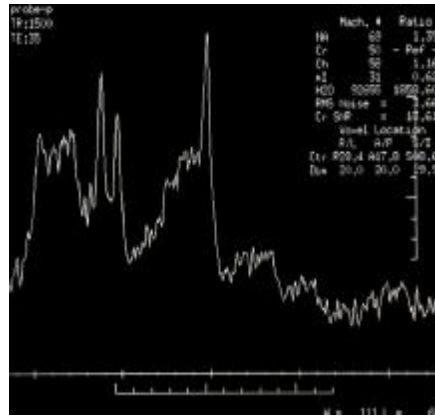
TAULA 5. Equivalents de concentració i ratios de metabòlits a la regió amígdala-hipocampal dreta de malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament

	Abans tractament (n=17)		Després tractament (n=17)		p
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
Regió amígdalo-hipocampal dreta					
Equivalents de concentració					
NAA	68.88	18.4	84.88	26.0	p=0.032 ¹
Cho	50.88	14.8	58.88	15.0	p=0.054
Cr	48.59	10.3	59.59	19.1	p=0.022 ²
mI	41.59	7.9	51.71	15.5	p=0.010 ³
Ratios					
NAA/Cr	1.42	0.21	1.45	0.30	p=0.661
Cho/Cr	1.04	0.17	1.02	0.18	p=0.686
mI/Cr	0.87	0.14	0.89	0.16	p=0.651

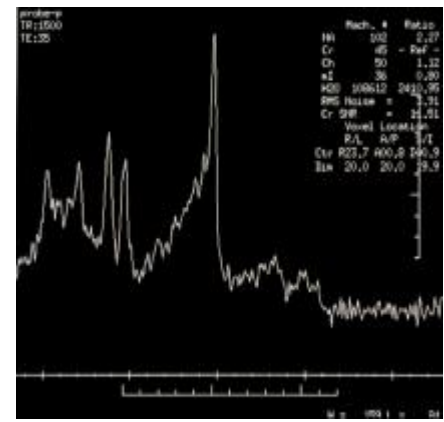
DE: Desviació estàndar; NAA: *N*-acetylaspartat; Cho: Colina; Cr: Creatina; mI: *mio*-inositol¹ valor t = -2.35, graus de llibertat=16² valor t = -2.54, graus de llibertat=16³ valor t = -2.92, graus de llibertat=16



Amígdala-hipocamp dret



Malalt amb TA pre-tractament



Malalt amb TA post-tractament

Figura 78. Espectroscopies de la regió amígdala-hipocampal dreta d'un malalt amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament i el seu subjecte sa de comparació

2.3 Patrons de correlació

2.3.1. Còrtex prefrontal medial

2.3.1.1. *Gravetat clínica i espectroscopia abans del tractament*

Després de realitzar correlacions bivariades entre les variables clíniques quantitatives (escales i diari de crisis d'angoixa) i els equivalents de concentració i ratios de metabòlits dels 17 malalts abans del tractament, tan sols hem obtingut una correlació lineal significativa, en aquest cas negativa, entre mio-Inositol a còrtex prefrontal medial i el qüestionari de cognicions agorafòbiques (ACQ): és a dir, com més alta és la puntuació del qüestionari més baixos són els equivalents de concentració de mio-Inositol (figura 79) (Coeficient de Pearson=-0.6019, N=17, $p=0.011$). Recordem que aquests equivalents de concentració, com s'ha comentat anteriorment, augmenten de forma significativa després del tractament farmacològic amb sertralina.

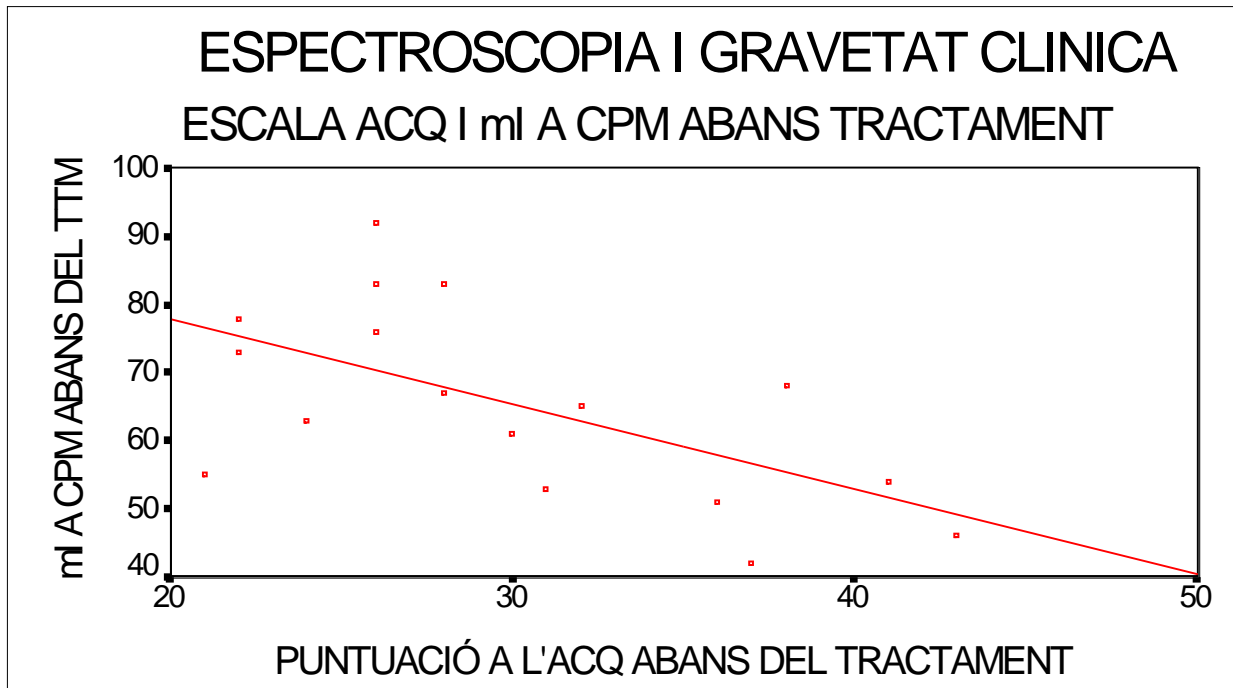


Figura 79. Correlació entre la puntuació al Qüestionari de Cognicions Agorafòbiques (ACQ) i els nivells de mio-Inositol al còrtex prefrontal medial abans del tractament

A partir d'aquests resultats, hem procedit a realitzar un test de regressió lineal, ja que aquest millora els defectes que tenen les correlacions aïllades respecte la causalitat. Com es pot veure a continuació, com els equivalents de concentració de mio-Inositol a còrtex prefrontal medial, tot i correlacionar negativament amb la puntuació a l'ACQ, no n'expliquen cap percentatge significatiu de la seva variances.

```

* * * *  M U L T I P L E  R E G R E S S I O N  * * * *

Listwise Deletion of Missing Data

Equation Number 1    Dependent Variable..  ACQ1

Block Number 1.  Method:  Enter
    NAPREF1;CHPREF1;CRPREF1;MIPREF1;NAAMI1;CHAMI1,CRAMI1;MIAMI1

Variable(s) Entered on Step Number
1..  MIAMI1
2..  NAPREF1
3..  MIPREF1
4..  NAAMI1
5..  CHPREF1
6..  CRPREF1
7..  CHAMI1
8..  CRAMI1

Multiple R          ,88596
R Square           ,78493
Adjusted R Square  ,56986
Standard Error     4,47513

Analysis of Variance
                DF          Sum of Squares      Mean Square
Regression        8          584,72662          73,09083
Residual          8          160,21455          20,02682

F =          3,64965      Signif F =  ,0427
----- Variables in the Equation -----

Variable          B          SE B          Beta          T      Sig T
NAPREF1          -,048486      ,097623      -,211633      -,497    ,6328
CHPREF1          ,019261      ,126362      ,045067      ,152    ,8826
CRPREF1          -,177019      ,154865      -,501333     -1,143   ,2861
MIPREF1          -,231181      ,148380      -,480156     -1,558   ,1578
NAAMI1           ,194578      ,152564      ,524738      1,275   ,2380
CHAMI1           ,050755      ,171675      ,110167      ,296    ,7750
CRAMI1           ,240919      ,382603      ,363100      ,630    ,5465
MIAMI1           -,292280      ,231418      -,336963     -1,263   ,2422
(Constant)      48,548009    10,728059      4,525      ,0019
End Block Number 1  All requested variables entered.

```


2.3.1.2. Resposta clínica i espectroscopia abans i després del tractament

Després de realitzar correlacions bivariades entre les diferències de puntuació abans i després del tractament de totes les variables clíniques quantitatives i les diferències dels equivalents de concentració i ratios de metabòlits a còrtex prefrontal medial també abans i després del tractament, hem obtingut correlacions lineals negatives estadísticament significatives pel que fa a mio-Inositol (Coeficient de Pearson=-0.520, N=17, p=0.033) i Creatina (Coeficient de Pearson=-0.517, N=17, p=0.034) i qüestionari de cognicions agorafòbiques (ACQ) (veure figures 80-81). És a dir, com més disminueix la puntuació a l'ACQ (i per tant, més milloria experimenta el malalt) més negativa es fa la diferència entre mio-Inositol abans i després del tractament i Creatina abans i després del tractament, o dit d'una altra forma, més augmenten aquests metabòlits. No ha estat així pel N-acetil-aspartat (p=0.358) i la colina (p=0.131) (veure figures 82-83). Tampoc no hem trobat cap correlació significativa entre la dosi de sertralina al final del tractament i la diferència dels equivalents de concentració dels metabòlits estudiats a còrtex prefrontal medial abans i després del tractament.

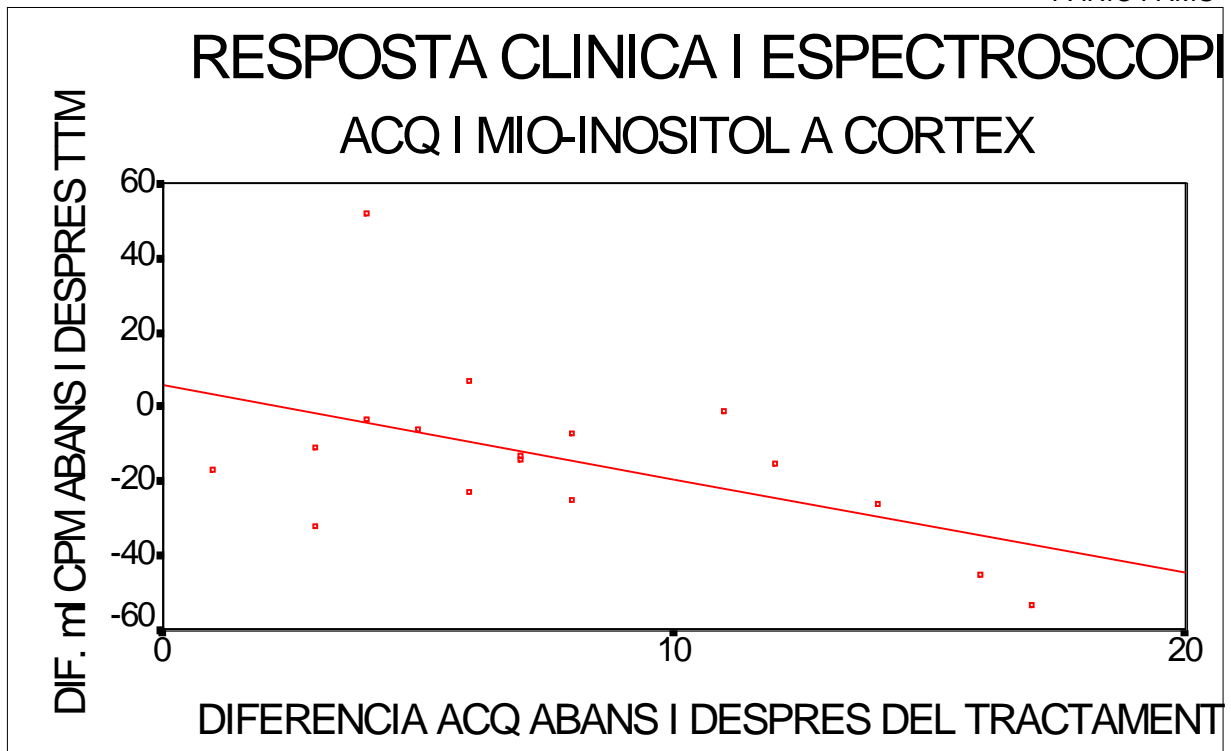


Figura 80. Correlació entre les diferències de puntuació al Qüestionari de Cognicions Agorafòbiques (ACQ) abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de mio-Inositol a còrtex prefrontal medial abans i després del tractament

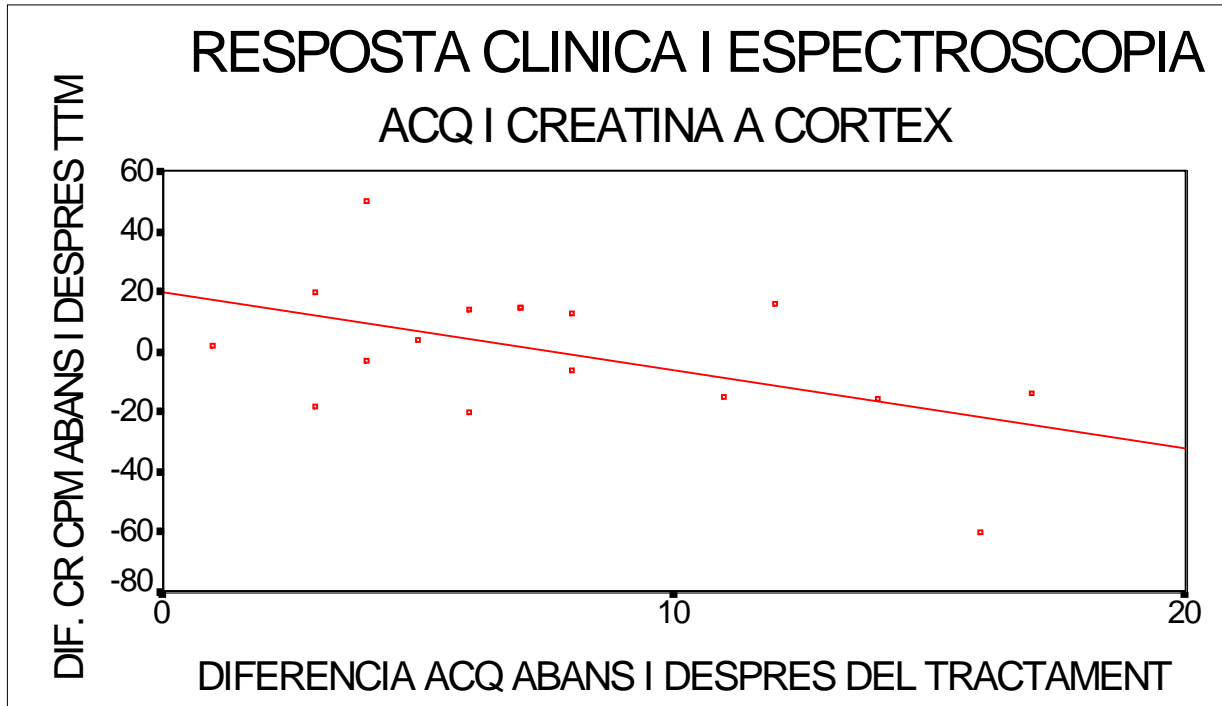


Figura 81. Correlació entre les diferències de puntuació al Qüestionari de Cognicions Agorafòbiques (ACQ) abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de Creatina a còrtex prefrontal medial abans i després del tractament

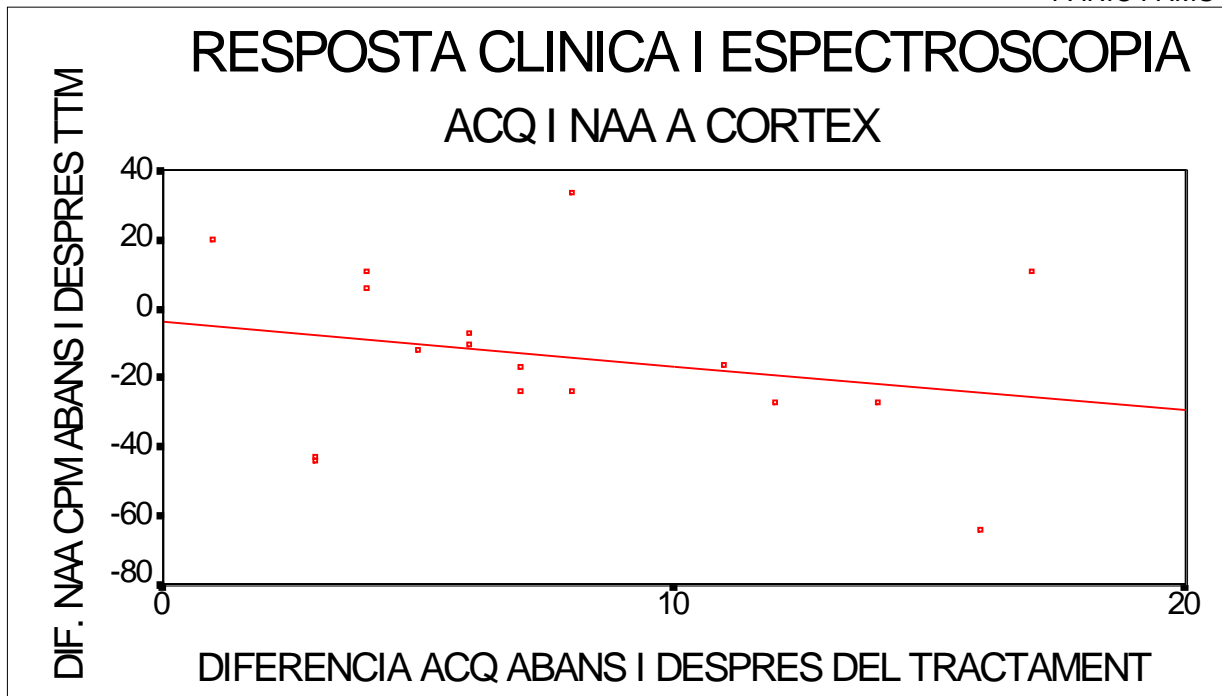


Figura 82. Correlació entre les diferències de puntuació al Qüestionari de Cognicions Agorafòbiques (ACQ) abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de N-acetil-aspartat a còrtex prefrontal medial abans i després del tractament

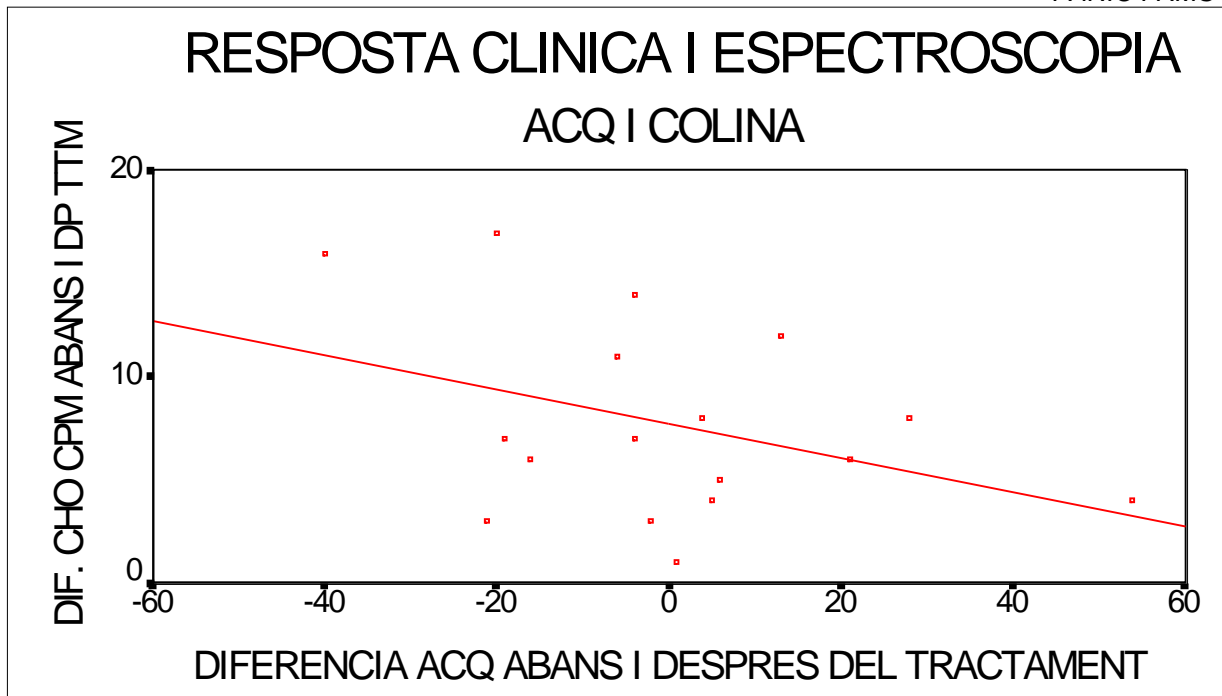


Figura 83. Correlació entre les diferències de puntuació al Qüestionari de Cognicions Agorafòbiques (ACQ) abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de Colina a còrtex prefrontal medial abans i després del tractament

Com en el cas anterior, hem procedit a realitzar un test de regressió lineal, que es mostra a continuació. Com es pot veure, ni la diferència entre els equivalents de concentració de mio-Inositol ni de Creatina expliquen de forma significativa la variança de la variable diferència entre puntuacions a l'ACQ.

```

* * * *  M U L T I P L E  R E G R E S S I O N  * * * *

Listwise Deletion of Missing Data

Equation Number 1    Dependent Variable..  DIFACQ

Block Number  1.  Method:  Enter
    DIFNAPR;DIFCHPR;DIFCRPR;DIFMIPR;DIFNAAM;DIFCHAM;DIFCRAM;DIFMIAM

Variable(s) Entered on Step Number
    1..  DIFMIAM
    2..  DIFNAPR
    3..  DIFMIPR
    4..  DIFNAAM
    5..  DIFCRPR
    6..  DIFCHAM
    7..  DIFCRAM
    8..  DIFCHPR

Multiple R           ,76592
R Square            ,58663
Adjusted R Square   ,17325
Standard Error      4,28328

Analysis of Variance
                    DF          Sum of Squares      Mean Square
Regression          8           208,28672         26,03584
Residual            8           146,77211         18,34651

F =          1,41912      Signif F =   ,3161

----- Variables in the Equation -----

Variable            B            SE B            Beta            T      Sig T
DIFNAPR             -,042565      ,071284      -,225548      -,597   ,5669
DIFCHPR              ,123054      ,169257      ,566237       ,727   ,4879
DIFCRPR             -,121755      ,091551      -,614237     -1,330   ,2202
DIFMIPR             -,102028      ,105255      -,495370      -,969   ,3608
DIFNAAM              ,133189      ,115186      ,792163       1,156   ,2809
DIFCHAM              ,085627      ,157987      ,288334       ,542   ,6026
DIFCRAM             -,310210      ,195515     -1,173837     -1,587   ,1513
DIFMIAM              ,119743      ,164337      ,363488       ,729   ,4870
(Constant)          6,382699      2,078031          3,072   ,0153

End Block Number  1  All requested variables entered.

```

2.3.2. Regió amígdala-hipocampal dreta

2.3.2.1. Gravetat clínica i espectroscopia abans del tractament

Després de realitzar correlacions bivariades entre les variables clíniques quantitatives (escales i diari de crisis d'angoixa) i els equivalents de concentració i ratios de metabòlits a regió amígdala-hipocampal dreta dels 17 malalts abans del tractament, no hem obtingut cap correlació lineal estadísticament significativa.

2.3.2.2. Resposta clínica i espectroscopia abans i després del tractament

Després de realitzar correlacions bivariades entre les diferències de puntuació abans i després del tractament de totes les variables clíniques quantitatives i les diferències dels equivalents de concentració i ratios de metabòlits a la regió amígdala-hipocampal dreta també abans i després del tractament, hem obtingut correlacions lineals negatives estadísticament significatives pel que fa a mio-Inositol (Coeficient de Pearson=-0.501, N=17, p=0.040) i Creatina (Coeficient de Pearson=-0.564, N=17, p=0.018) i l'escala analògica de conductes evitatives (veure figures 84-85). És a dir, com més disminueix la puntuació d'aquesta escala (i per tant, més milloria experimenta el malalt) més negativa es fa la diferència entre mio-Inositol abans i després del tractament i Creatina abans i després del tractament, o dit d'una altra forma, més augmenten aquests metabòlits. Recordem que, com s'ha comentat anteriorment, tant el mio-Inositol com la Creatina augmenten a la regió amígdala-hipocampal dreta en els 17 malalts després del tractament farmacològic. No ha estat així pel N-acetil-aspartat (p=0.088) i la colina (p=0.910) (veure figures 86-87). Tampoc no hem trobat cap correlació significativa entre la dosi de sertralina al final del tractament i la diferència dels equivalents de concentració dels metabòlits

estudiats a la regió amígdala-hipocampal dreta abans i després del tractament. Sí que hem trobat, en canvi, una correlació lineal negativa significativa entre la diferència de puntuacions a l'escala d'Impressió Clínica Global i les diferències entre els equivalents de concentració de N-acetil-aspartat, Creatina i mio-Inositol a la regió amígdala-hipocampal dreta abans i després del tractament (és a dir, com més disminueix la puntuació a l'escala CGI un cop passades les 12 setmanes de tractament, més augmenten els nivells de N-acetil-aspartat, Creatina i mio-Inositol a la regió amígdala-hipocampal dreta, mentre que els de colina no mostren cap canvi). De tota manera, com que l'escala CGI no pot considerar-se pròpiament una variable quantitativa, metodològicament no sembla correcte utilitzar-la per a fer tests de correlació i hem decidit no incloure-ho als resultats.

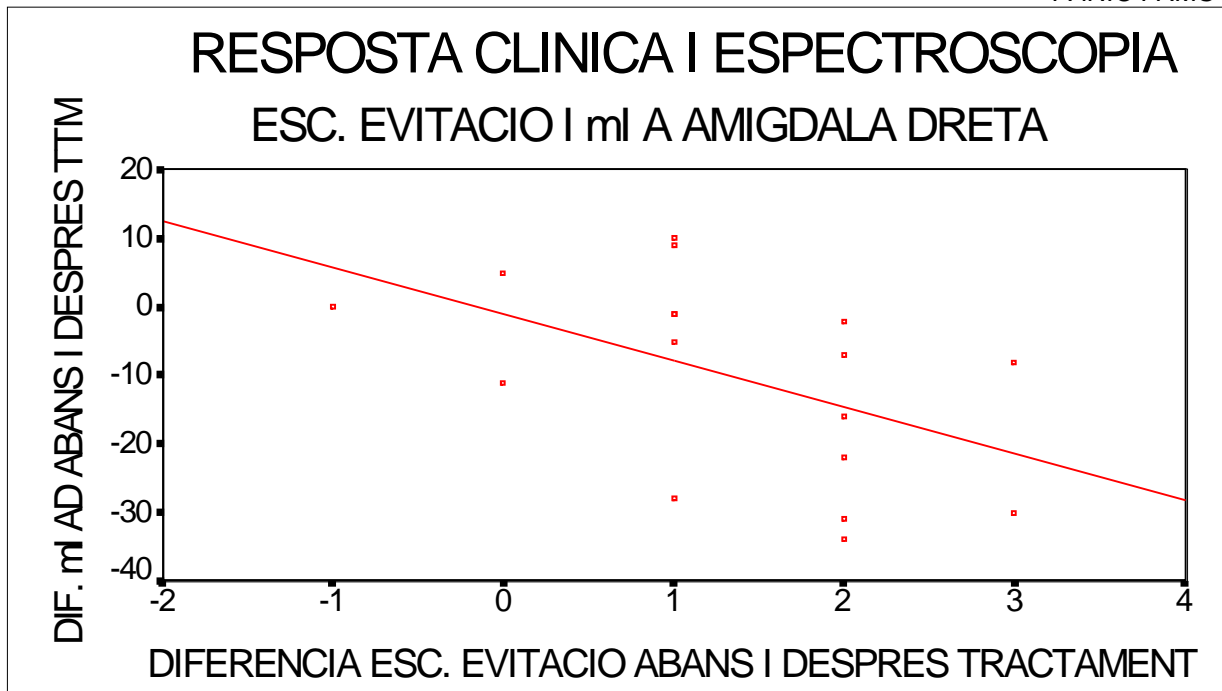


Figura 84. Correlació entre les diferències de puntuació a l'Escola Analògica d'Evitació abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de mio-Inositol a la regió amígdala-hipocampal dreta abans i després del tractament

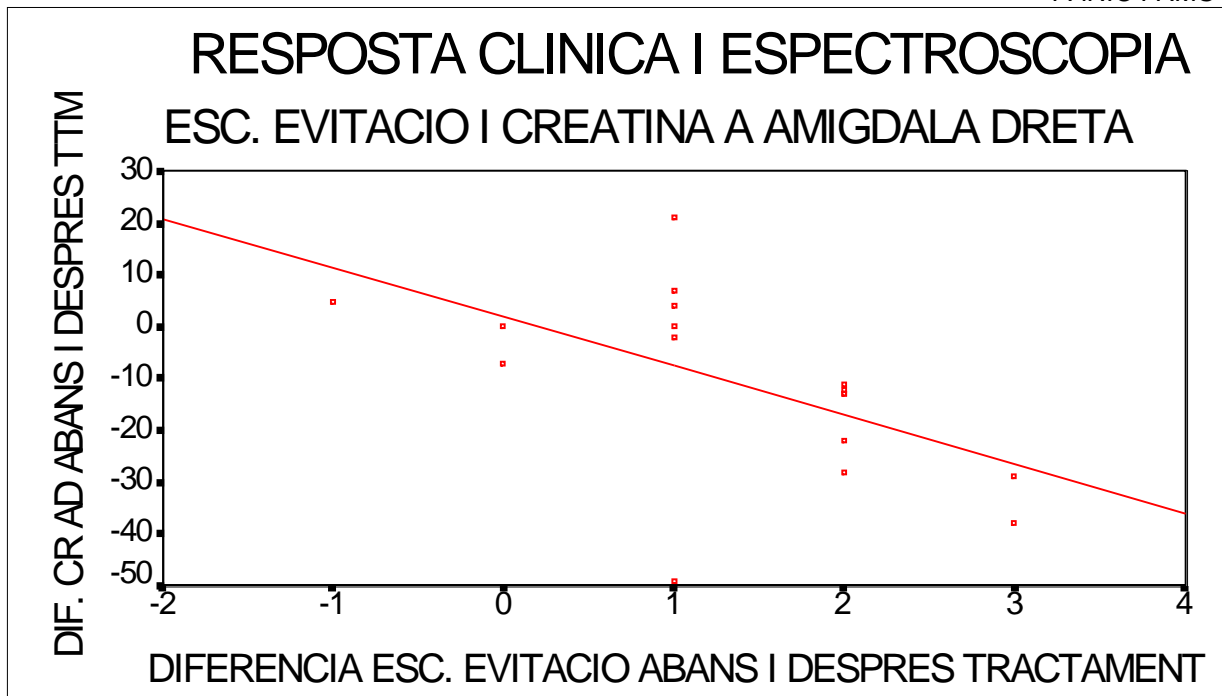


Figura 85. Correlació entre les diferències de puntuació a l'Escala Analògica d'Evitació abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de Creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta abans i després del tractament

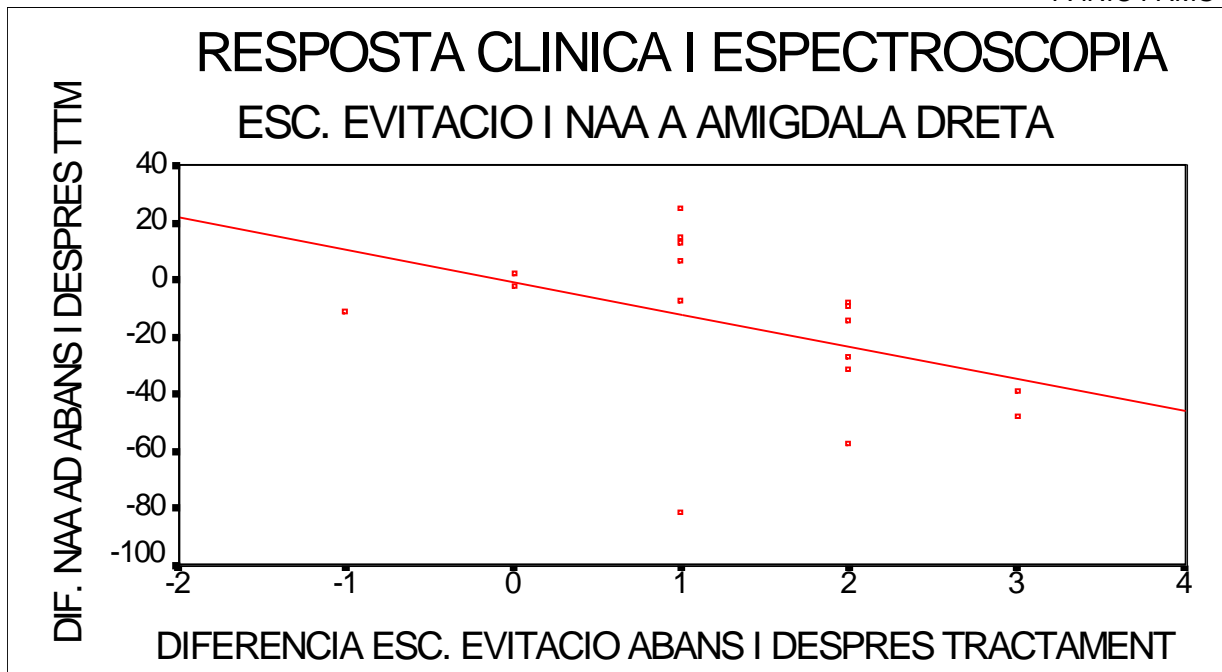


Figura 86. Correlació entre les diferències de puntuació a l'Escala Analògica d'Evitació abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de N-acetil-aspartat a la regió amígdala-hipocampal dreta abans i després del tractament

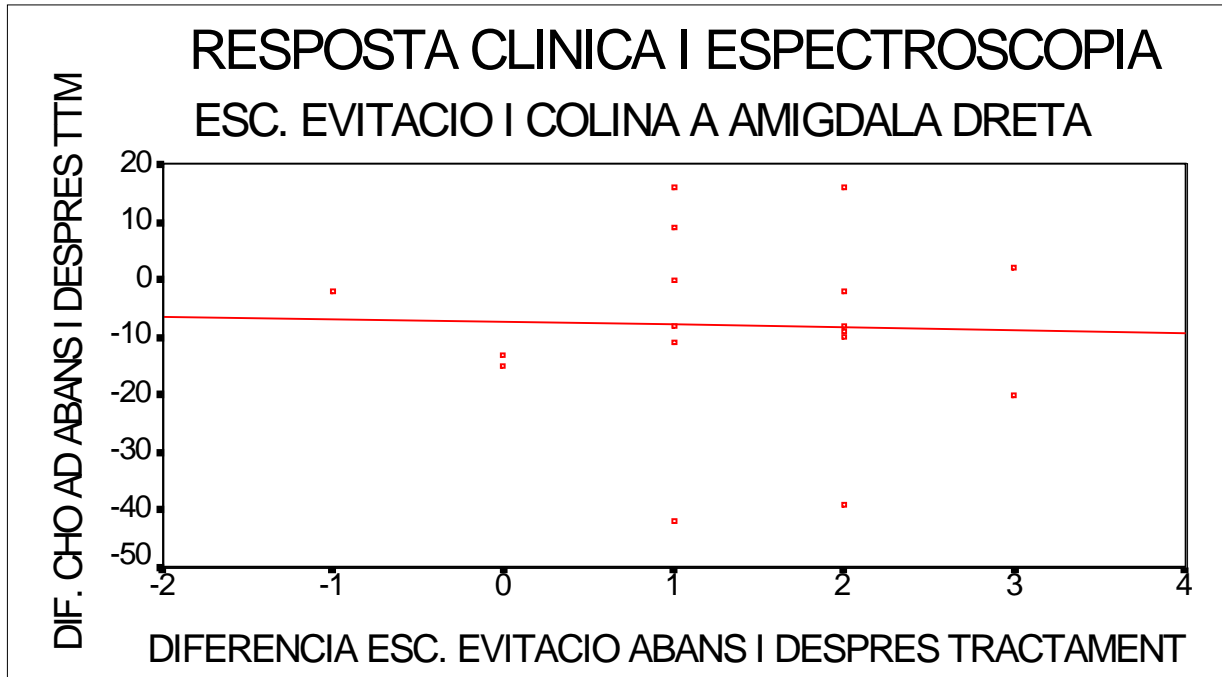


Figura 87. Correlació entre les diferències de puntuació a l'Escaleta Analògica d'Evitació abans i després del tractament i la diferència entre els nivells de Colina a la regió amígdala-hipocampal dreta abans i després del tractament

En aquest cas també hem dut a terme una prova de regressió lineal, que es mostra a continuació. Ni la diferència entre els equivalents de concentració de mio-Inositol ni de Creatina expliquen de forma significativa la varianza de la variable diferència entre les puntuacions a l'escala analògica d'evitació.

```

* * * *  M U L T I P L E  R E G R E S S I O N  * * * *

Listwise Deletion of Missing Data
Equation Number 1   Dependent Variable..  DIFEVITA
Block Number 1.  Method:  Enter
      DIFNAPR;DIFCHPR;DIFCRPR;DIFMIPR;DIFNAAM;DIFCHAM;DIFCRAM;DIFMIAM

Variable(s) Entered on Step Number
  1..  DIFMIAM
  2..  DIFNAPR
  3..  DIFMIPR
  4..  DIFNAAM
  5..  DIFCRPR
  6..  DIFCHAM
  7..  DIFCRAM
  8..  DIFCHPR

Multiple R           ,86746
R Square            ,75249
Adjusted R Square   ,50497
Standard Error      ,74382

Analysis of Variance
                   DF          Sum of Squares      Mean Square
Regression          8             13,45622          1,68203
Residual            8             4,42613           ,55327

F =          3,04017      Signif F =  ,0683

----- Variables in the Equation -----

Variable           B           SE B           Beta           T     Sig T

DIFNAPR           ,012095     ,012379     ,285590         ,977   ,3571
DIFCHPR          -,036910     ,029393    -,756803        -1,256 ,2446
DIFCRPR           ,030293     ,015898     ,680975         1,905 ,0932
DIFMIPR           ,013068     ,018278     ,282711         ,715   ,4950
DIFNAAM          -,019183     ,020003    -,508396        -,959   ,3656
DIFCHAM           ,053863     ,027435     ,808196         1,963 ,0852
DIFCRAM          -,045028     ,033952    -,759222        -1,326 ,2214
DIFMIAM          -,020326     ,028538    -,274940        -,712   ,4966
(Constant)       1,125416     ,360863           3,119   ,0143

End Block Number 1  All requested variables entered.

```

2.4. Relació entre milloria global i espectroscopia

Tal i com estableix el protocol, vam decidir en plantejar-lo que utilitzaríem una variable qualitativa ('resposta clínica de remissió') de caire dicotòmic basada en la presència de crisis d'angoixa: és a dir, els malalts que en acabar les 12 setmanes de tractament no presentessin cap crisi d'angoixa se'ls consideraria 'en remissió' (tot i que això no és exactament cert perquè sovint el malalt deixa de patir crisis però manté nivells més o menys alts d'agorafòbia o ansietat anticipatòria), mentre que els que encara patissin crisis, encara que en menor freqüència que al principi del tractament, se'ls consideraria 'sense remissió'. Els motius per a fer-nos un plantejament d'aquesta mena van ser, d'una banda, l'heterogeneïtat simptomàtica del trastorn i, de l'altra, el fet que després de 12 setmanes de tractament és difícil que un malalt amb aquest trastorn no millori com a mínim un 50% (de fet, si ens atenem a les escales clíniques utilitzades, tots els pacients que han acabat l'estudi han millorat sensiblement). Volíem, senzillament, una variable que discriminés 'una mica més'.

Així doncs, hem dividit la mostra de pacients entre els que havien assolit la 'remissió' i els que no (sempre parlant en termes de patiment, o no, de crisis d'angoixa) i hem comparat, tant a còrtex prefrontal medial i regió amígdala-hipocampal dreta, i mitjançant proves de comparació de mitjanes per a mostres independents (T test):

- els equivalents de concentració dels metabòlits al final del tractament
- les diferències d'equivalents de concentració de metabòlits abans i després del tractament

2.4.1. Còrtex prefrontal medial

(per a abreviatures de les variables veure Annex II)

A còrtex prefrontal medial no s'han trobat diferències estadísticament significatives entre el grup de malalts que 'remeten' i el grup de malalts que 'no remeten' en cap dels equivalents de metabòlits estudiats ni a les diferències d'aquests. A la taula 7 es mostren aquests resultats.

Taula 7. Equivalents de concentració i diferència d'equivalents de concentració abans i després del tractament al còrtex prefrontal medial en malalts amb Trastorn d'Angoixa que 'remeten' i que 'no remeten'

	Remeten (n=13)		No Remeten (n=4)		p
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
<i>Equivalents de concentració al final del tractament</i>					
NAA	120.54	34.7	109.25	48.0	0.609
Cho	78.00	15.3	84.50	15.4	0.470
Cr	88.77	22.1	82.25	12.0	0.586
mI	78.92	16.8	79.00	19.9	0.994
<i>Diferència d'equivalents de concentració abans i després del tractament</i>					
NAA	-19.31	24.3	4.50	19.5	0.096
Cho	2.54	23.5	-8.25	13.1	0.401
Cr	-0.23	26.8	0.00	12.0	0.987
mI	-11.15	23.5	-21.75	21.7	0.436

NAA:N-Acetil-Aspartat; Cho:Colina; Cr:Creatina; mI:mio-Inositol; DE:Desviació Estàndar

2.4.2. Regió amígdala-hipocampal dreta (per a abreviatures de les variables veure Annex II)

A la regió amígdala-hipocampal dreta s'han trobat diferències estadísticament significatives entre els equivalents de concentració de mio-Inositol ($p=0.028$) al final del tractament entre els malalts que 'remeten' i els que 'no remeten' (en el cas de la Creatina les diferències s'apropen a la significació (0.08), però no en el cas del N-acetil-aspartat (0.177) ni en el de la Colina (0.45).

Alhora s'han trobat diferències estadísticament significatives entre la diferència abans i després del tractament d'equivalents de concentració de mio-Inositol ($p=0.017$) i de Creatina ($p=0.016$), però no de N-acetil-aspartat ($p=0.130$) i de Colina ($p=1.000$) entre els malalts que 'remeten' i els que 'no remeten'. A la taula 8 es mostren aquests resultats.

Taula 8. Equivalents de concentració i diferència d'equivalents de concentració abans i després del tractament a la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb Trastorn d'Angoixa que 'remeten' i que 'no remeten'

	Remeten (n=13)		No Remeten (n=4)		p
	Mitjana	DE	Mitjana	DE	
<i>Equivalents de concentració al final del tractament</i>					
NAA	89.69	25.6	69.25	23.9	0.177
Cho	60.46	14.0	53.75	19.2	0.451
Cr	64.08	18.4	45.00	14.9	0.080
mI	56.15	14.7	37.25	7.9	0.028 ¹
<i>Diferència d'equivalents de concentració abans i després del tractament</i>					
NAA	-21.77	29.6	2.75	9.0	0.130
Cho	-8.00	18.1	-8.00	5.7	1.000
Cr	-14.54	19.1	0.50	2.5	0.016 ²
mI	-13.08	15.1	-0.50	4.1	0.017 ³

NAA:N-Acetil-Aspartat; Cho:Colina; Cr:Creatina; mI:mio-Inositol; DE:Desviació Estàndar

¹:valor t = 2.44; graus de llibertat = 15

²:valor t = -2.76; graus de llibertat = 13.23

³:valor t = -2.69; graus de llibertat = 15.00

DISCUSIÓ

1. Primera part de l'estudi
2. Segona part de l'estudi

1. PRIMERA PART DE L'ESTUDI

(resultats espectroscòpics d'un grup de malalts amb trastorn d'angoixa comparats amb els d'un grup de subjectes sans aparellats quant a l'edat i el sexe)

Es fa certament difícil fer la discussió d'uns resultats obtinguts amb una prova de neuroimatge com és l'espectroscopia per ressonància magnètica (ERM) de protons, atès que, com s'ha comentat a la Introducció, són ben pocs encara els treballs de recerca sobre el trastorn d'angoixa (TA) realitzats amb aquesta tècnica novedosa. 'Hi ha poc amb què comparar'.

En qualsevol cas, el nostre no deixa de ser el primer treball de recerca que demostra l'existència de nivells de Creatina (Cr) disminuïts de forma estadísticament significativa a la regió amígdala-hipocampal dreta d'un grup de malalts amb TA respecte d'un grup de subjectes sans aparellats quant al sexe i l'edat (taula 2). Cap dels pacients estudiats va presentar una crisi d'angoixa durant l'ERM de protons, motiu pel qual podem afirmar que la nostra troballa fa referència a malalts amb TA en estat 'de repòs', és a dir, sense crisi. Això resulta interessant perquè a la literatura trobem estudis de neuroimatge en el TA que tant utilitzen mostres de malalts amb TA en estat de repòs com amb crisis d'angoixa provocades artificialment mitjançant les diferents substàncies panicogèniques descobertes fins a la data. Com ja hem comentat a la Introducció (apartat de Plantejaments Previs al Projecte de Tesi Doctoral), vàrem creure ja de bon principi que seria més interessant treballar amb malalts en repòs atès que l'objectiu era estudiar una malaltia com el TA, amb tot el complex simptomàtic que comporta, i no tan sols una síndrome com les crisis d'angoixa.

Tot i que el significat biològic dels metabòlits que detecta l'ERM de protons encara resta per aclarir per complet (Pettegrew i cols, 1993; Maier, 1995), el pic de Cr sembla jugar un paper important en el manteniment dels sistemes energètics del cervell humà (Kreiss i cols, 1993). Tot i que en general els seus nivells romanen estables (Keshavan i cols, 1991), se sap que augmenten en estats hipometabòlics i disminueixen en situacions d'hipermetabolisme (Castillo i cols, 1996). És a dir, la nostra troballa de nivells disminuïts de Cr sembla estar indicant una situació d'hipermetabolisme i, per tant, d'hiperactivitat de la regió amígdala-hipocampal dreta en malalts amb TA en estat 'de repòs' (=sense crisi d'angoixa al moment de l'estudi espectroscòpic), **la qual cosa confirmaria la primera hipòtesi del treball** a la regió amígdala-hipocampal dreta. Aquest resultat és congruent amb els resultats d'un dels principals i pioners estudis de neuroimatge en el TA (Reiman i cols, 1986), autors que trobaren, mitjançant PET, un augment significatiu del flux sanguini i del metabolisme de la glucosa a la regió parahipocampal dreta de malalts amb TA també en estat de repòs, i d'alguna manera recolza la implicació d'aquesta regió, crítica en l'anomenada 'xarxa de la por' (Gorman i cols, 2000), en la neurobiologia del trastorn d'angoixa. Com s'ha comentat anteriorment, hi ha molts altres treballs que troben alteracions a la zona hipocampal i parahipocampal dretes en aquests malalts (Penfield i Jasper, 1954, Hermann i cols, 1992, Ontiveros i cols, 1989, Fontaine i cols, 1990, Dantendorfer i cols, 1994, Cerisoli i cols, Nordahl i cols, 1990). De tota manera, la nostra és la primera prova d'aquesta hiperactivitat mitjançant una nova tècnica com és l'ERM de protons, la qual cosa no deixa de ser interessant atès que els resultats amb PET Scan i SPECT s'havien criticat en alguna ocasió per alguns autors. Així, Gur

(Gur i cols, 1987) publicaren que l'augment de flux cerebral podria ser degut a la pròpia exploració.

Si bé el nostre estudi sembla posar de manifest una hiperactivitat a la regió amígdala-hipocampal dreta, és evident que no hem estudiat la regió esquerra i, per tant, aquest fet constitueix una limitació important que comentarem més endavant.

De fet, si mirem detingudament els resultats (taula 2), veurem que els altres 3 metabòlits estudiats, és a dir, N-acetil-aspartat (NAA), Colina (Cho) i mio-Inositol (ml) mostren una clara tendència a ser inferiors als malalts amb TA respecte al grup de comparació d'individus sans, si bé les diferències no assoleixen la significació estadística. Això podria ser degut, parcialment, a la petitesa de la mostra i, per tant, a les elevades desviacions estàndar obtingudes. Però en qualsevol cas, aquestes diferències s'apunten i mereixen futurs estudis que acabin o no per confirmar-les. Ho citem perquè a la literatura consten treballs de recerca on es relaciona la disminució simultània de NAA i Cr (els 2 metabòlits que es troben més disminuïts a la nostra mostra de malalts amb TA) en diverses entitats neurològiques que cursen amb pèrdues cel·lulars d'entrada molt subtils (Bruhn i cols, 1991). Tot i que pot semblar temerari parlar de TA i destrucció cel·lular, no oblidem que:

1. S'han trobat alteracions estructurals, mitjançant la volumetria d'imatges de ressonància magnètica, al lòbul temporal dret de malalts amb TA (Ontiveros i cols, 1989, Fontaine i cols, 1990, Dantendorfer i cols, 1994, Vythilingam i cols, 2000).

2. El TA és una malaltia crònica, o més ben dit, 'crònicament episòdica'. Així, rarament es cura i tot sembla indicar que el malalt, tot i posar-se bé amb o sense tractament de l'episodi, conserva una vulnerabilitat a presentar nous episodis durant tota la vida. Aquesta vulnerabilitat, en tot cas, podria estar relacionada amb alteracions estructurals molt subtils d'aquesta regió.

La disminució de tots els metabòlits, alhora, també podria indicar una alteració metabòlica que impliqués tant el component neuronal (NAA, Cho, Cr) com el glial (ml, Cho, Cr).

No s'han trobat diferències, en canvi, a les ratios de NAA, Cho i Cr respecte la Cr. Ja hem comentat al capítol de Desenvolupament de l'Estudi', però, que no té gaire sentit utilitzar aquestes ratios quan els nivells de Cr no són equiparables entre les dues mostres de subjectes que fem a l'estudi. En aquest sentit, i d'alguna manera, els nostres resultats no només resulten transcendentals pel que fa a la neurobiologia del TA, sinó que també aporten una mica més de llum a la pròpia tècnica espectroscòpica ja que van en la línia dels últims articles científics publicats realitzats amb aquesta tècnica: la premisa 'llegendària' que els nivells de Cr romanen estables i són un bon valor de comparació intra- i inter-individus sembla guanyar desmentits a un ritme creixent (Sánchez-Pernaute i cols, 1999); tant és així que avui dia es tendeix clarament a utilitzar valors absoluts i no ratios de metabòlits.

Fins a quin punt la nostra troballa principal, els nivells reduïts de Cr a la regió amígdala-hipocampal dreta de malalts amb TA, pot considerar-se específica del TA o no és una qüestió que deixem per a la discussió dels resultats de la segona part de l'estudi, atès que el disseny utilitzat en aquesta primera part no permet fer cap més inferència de les que s'han comentat.

Pel que fa al còrtex prefrontal medial, no s'han obtingut diferències estadísticament significatives ni veritables tendències en aquest sentit, entre els equivalents de concentració dels 4 metabòlits estudiats a malalts amb TA i sans (potser tan sols el NAA i el ml apunten una certa tendència a mostrar-se inferiors en malalts) (veure taula 1). En aquest punt, cal fer algunes consideracions que obliguen a interpretar de forma cautelosa aquests resultats:

1. En primer lloc, el fet de triar un únic voxel a còrtex prefrontal medial que inclogués tant l'hemisferi dret com l'esquerre, ha provocat que incloguéssim alhora una quantitat significativa de líquid cèfalo-raquidi, fet que dificulta enormement la interpretació dels resultats, i que, en qualsevol dels casos, fa impossible trobar assimetries dreta-esquerra
2. En segon lloc, un voxel encara més petit (de moment impossible) centrat al cíngol anterior, podria haver donat lloc a resultats diferents si tenim en compte els antecedents de la literatura (Nordahl i cols, 1990).

De tota manera, no hi ha dubte que els nostres resultats no recolzen en absolut les troballes prèvies que hom pot trobar a la literatura. Així, dos estudis amb SPECT han trobat canvis als lòbuls frontals de malalts amb TA. Un d'ells mostrava assimetries dreta-esquerra estadísticament significatives al flux sanguini cerebral al còrtex prefrontal inferior (De Cristofaro i cols, 1993). L'altre trobava reduccions frontals bilaterals del flux sanguini entre els malalts amb TA després de rebre una dosi de iohimbina, mentre que això no succeïa entre els controls sans després de prendre la mateixa substància (Woods i cols, 1988). Un altre estudi (Shioiri, 1996) emprant espectroscopia de fósfor 31, assenyala una assimetria (esquerra>dreta) en la concentració de fosfocreatina als lòbuls frontals de malalts amb TA. També podem citar el treball de Davidson (1992), mitjançant EEG, el qual demostrà que l'increment d'activitat a l'àrea frontal dreta s'associava a un augment de la vulnerabilitat a l'ansietat i la depressió, mentre que un increment de l'activitat a l'hemisferi esquerre s'associava a una disminució d'aquesta vulnerabilitat. En resum, cal citar aquests estudis perquè tots ells apunten que als malalts amb TA, l'hemisferi dret sembla exhibir patologia amb força més freqüència que l'esquerre.

En qualsevol cas, els nostres resultats no demostren una alteració del metabolisme al còrtex prefrontal medial i per tant **no confirmen la primera hipòtesi del treball** pel que fa a còrtex prefrontal medial.

2. SEGONA PART DE L'ESTUDI

(resultats espectroscòpics d'un grup de malalts amb trastorn d'angoixa abans i després del tractament farmacològic amb sertralina)

En primer lloc, i abans de discutir els resultats de l'espectroscopia tant a la regió amígdala-hipocampal dreta com al còrtex prefrontal medial, hem de deixar clar que els 17 malalts que han acabat l'estudi, globalment i com a grup, han presentat una milloria estadísticament significativa en totes les variables clíniques quantitatives que hem utilitzat (veure Annex I i figures 40-50). Tot i que no hem reproduït els resultats clínics cas per cas per no fer aquesta tesi encara més tediosa pel lector, voldríem explicar que només 4 dels 17 malalts continuava tenient crisis al final del de les 12 setmanes de tractament i que, tot i això, en els 4 casos el número de crisis d'angoixa mensuals havia disminuït força i tant l'ansietat anticipatòria com les limitacions fòbico-evitatives pròpies de l'agorafòbia també s'havien atenuat de forma notable. Volem deixar clar aquest punt no per remarcar les habilitats terapèutiques del doctorand (ja s'ha comentat que va caldre reclutar fins a 23 malalts per a obtenir la mostra final de 17 establerta pel protocol, ja que 6 van abandonar voluntàriament l'estudi per intolerància al tractament farmacològic o manca de resposta o 'imperiositat' per la milloria clínica), sinó perquè degut a aquest fet la mostra pot considerar-se esbiaixada. Això resultaria metodològicament inacceptable si del que es tractés fos de demostrar l'eficàcia de la sertralina al TA, però no és el nostre cas i a més aquest punt ja està ben documentat a la literatura (Londborg i cols, 1998; Pollack i cols, 1998; Pohl i cols,

1998; Rapaport i cols, 1998). Però sí que ens planteja algunes dificultats alhora de discutir els resultats, atès que, com que tots els malalts milloren, ens trobem en una situació en què hem de comparar 'èxits' quan no disposem de 'fracassos'.

Entrant ja a la discussió dels resultats, la primera dada a destacar (veure taula 5) és sens dubte l'augment dels equivalents de concentració de Cr a la regió amígdala-hipocampal dreta dels malalts amb TA després del tractament farmacològic. Malalts que, com acabem de comentar, presenten com a grup una milloria important de la simptomatologia. Recordem que, a la primera part de l'estudi, hem demostrat que els malalts amb TA, comparats amb individus sans aparellats quant a sexe i edat, presenten de forma estadísticament significativa nivells inferiors de Cr en aquesta mateixa regió cerebral, i que s'ha comentat, alhora, les implicacions d'aquesta troballa per als models fisiopatològics que involucren l'amígdala en aquest trastorn. No hi ha dubte que el fet de trobar que aquests nivells inicialment disminuïts de Cr tornen a augmentar després d'un tractament farmacològic efectiu, és un d'aquells resultats que agrada als que fan l'estudi tot i que això pugui considerar-se científicament reprovable.

Alhora, a la taula 5 també podem veure com de forma estadísticament significativa també augmenten els nivells de NAA i de ml, quan de fet, també a la primera part de l'estudi, ja s'apuntaven reduccions d'aquests 2 metabòlits (taula 2) sense ser, però, estadísticament significatives. El fet que aquests 2 metabòlits augmentin després del tractament fa poc probable la idea que proposàvem a la discussió de la primera part de l'estudi, en el sentit que aquesta reducció podria indicar alteracions estructurals subtils ja apuntades a la literatura (Ontiveros i cols,

1989, Fontaine i cols, 1990, Dantendorfer i cols, 1994, Vythilingam i cols, 2000).

Tot i que el laboratori farmacèutic que fabrica la sertralina estaria entusiasmat si es confirmés que aquest fàrmac és en realitat un 'regenerador 'neuronal', és força improbable, per no dir utòpic o descabellat, que un inhibidor sel·lectiu de la recaptació de serotonina com la sertralina, i només en 12 setmanes de tractament, aconseguixi revertir danys neuronals quan ningú no ho ha aconseguit mai amb cap mena de fàrmac i el teixit neuronal és conegut per la seva pràctica incapacitat per a regenerar-se. Per tant, els nivells reduïts de NAA, Cr i ml a la regió amígdala-hipocampal dreta de malalts amb TA respecte a subjectes sans, i l'augment estadísticament significatiu d'aquests 3 metabòlits després d'un tractament farmacològic efectiu, indica probablement l'existència d'anomalies metabòliques tant al compartiment neuronal com al glial, anomalies que semblen revertir després del tractament.

Per a confirmar més aquesta idea, hem portat a la pràctica un petit arabesc metodològic i, aprofitant que 9 dels 11 malalts participants en la primera part de l'estudi també participaren en la segona part, hem mostrat a la taula 6 els resultats abans i després del tractament i els dels individus sans de comparació. Com es pot veure, els nivells de NAA, Cr i ml es 'normalitzen' després del tractament (no hi ha diferències estadísticament significatives entre individus sans i malalts després del tractament).

Cenyint-nos als resultats de la Cr, que és el metabòlit més relacionat, com s'ha comentat, en l'estatus energètic del cervell, i l'únic que mostra diferències estadísticament significatives tant a la primera com a la segona part de l'estudi,

cal preguntar-se fins a quin punt estem trobant alteracions específiques del TA o no. En aquest sentit, cal fer algunes consideracions:

1. Si ho fossin, seríem davant d'un marcador d' 'estat' de la malaltia i no de 'tret', ja que es reverteixen després d'un tractament farmacològic efectiu.
2. Podria, en canvi, tractar-se d'un marcador d' 'estat' de l'ansietat inespecífica que acompanya qualsevol trastorn d'ansietat i de fet qualsevol trastorn psiquiàtric.
3. Podria també tractar-se d'un marcador de tractament farmacològic. És a dir, potser la sertralina té la capacitat d'augmentar els nivells de Cr a la regió amígdala-hipocampal dreta no només en malalts amb TA, sinó en qualsevol malalt psiquiàtric o no psiquiàtric. Com que no disposem de malalts que no millorin, també podria ser que la sertralina augmentés els nivells de Cr només en malalts amb TA, però independentment que millorin o no.

De tota manera, el fet que:

1. La Cr està disminuïda en malalts amb TA respecte a individus sans aparellats
2. La Cr augmenta en malalts amb TA que sabem que milloren

ens fan pensar que aquesta troballa, i l'hipermetabolisme amígdala-hipocampal dret que implica, o bé són un marcador d'estat del TA o com a mínim ho són d'ansietat inespecífica o d'estrès, **confirmant-se, parcialment, la segona hipòtesi del treball.**

Potser el ml i sobretot el NAA sí podrien constituir un marcador de tractament, atès que augmenten molt més del que disminueixen, tant a amígdala dreta com a còrtex prefrontal medial (com veurem més endavant), però en no disposar de ressonàncies dels malalts que van abandonar el tractament aquest punt es fa difícil de discutir. De tota manera, no hi ha correlació entre diferència de metabòlits i dosis de sertralina al final del tractament.

En tot cas, per mirar d'aclarir si els canvis als nivells de Cr constitueixen un marcador d'estat del TA, hem procedit a intentar trobar patrons de correlació entre canvis espectroscòpics abans i després del tractament i resposta terapèutica expressada en les variables clíniques quantitatives utilitzades (veure Annex I i figures 40-50).

De fet, tal i com es pot observar al capítol de Resultats, no hem obtingut cap correlació lineal significativa entre els equivalents de concentració dels 4 metabòlits estudiats abans del tractament i les puntuacions basals a les escales clíniques, pel que fa a regió amígdala-hipocampal dreta. És a dir, els nivells de Cr no corelacionen significativament amb la gravetat del malalt.

Sí que hem trobat, en canvi, correlacions significatives entre la diferència d'equivalents de concentració de Cr i ml abans i després del tractament i la diferència de puntuacions a l'escala d'evitació abans i després del tractament. És

a dir, els malalts que milloren més pel que fa a conductes evitatives experimenten un major increment dels nivells de Cr i ml després del tractament (veure figures 85 i 85). Com que dels patrons de correlació no se'n poden inferir relacions causals, s'ha procedit a realitzar un test de regressió lineal: ni la diferència entre els equivalents de concentració de mio-Inositol ni de Creatina expliquen de forma significativa la variança de la variable diferència entre les puntuacions a l'escala analògica d'evitació.

També hem trobat les mateixes correlacions (Cr i ml) amb la diferència de puntuació a l'impressió clínica global (CGI), però com aquesta escala no pot considerar-se exactament quantitativa no pot aplicar-se a l'estudi.

Per últim, com que la freqüència de crisis d'angoixa no és un marcador de gravetat de la malaltia, vàrem decidir, en plantejar l'estudi (veure capítol de Subjectes i Mètode), utilitzar una variable categòrica dicotòmica que anomenàrem 'Resposta Clínica de Remissió' (desaparició total de les crisis d'angoixa al final del tractament o no). Veiem com, en aquest cas, hi ha diferències estadísticament significatives entre la disminució dels equivalents de concentració de Cr i ml entre els malalts que 'remeten' i els que 'no remeten'.

Finalment, el fet que tant la Cr com el ml correlacionin amb la puntuació a l'escala d'evitació, i el fet que siguien estadísticament diferents entre els malalts que remeten i no remeten, recolza una mica més que podrien constituir un marcador d'estat de la malaltia (especialment la Cr perquè es troba alterada, també, a la primera part de l'estudi). Si fos així, aniria en contra de l'únic treball a la literatura que estudia malalts amb TA després d'un tractament farmacològic, en aquest cas imipramina (Nordahl i cols, 1998). Aquest autor troba assimetries del flux sanguini

cerebral a la zona hipocampal en malalts compensats tractats amb imipramina, i especula en què poden constituir marcadors de 'tret' (no disposa, però, d'espectroscopies d'aquests mateixos malalts abans del tractament, mentre que el nostre estudi sí.

No hi ha dubte que per confirmar això caldria que féssim estudis similars en tots els malalts amb altres trastorns d'ansietat i de fet amb tots els altres trastorns psiquiàtrics.

Respecte al còrtex prefrontal medial, ja s'ha comentat la dificultat per a interpretar les dades ateses les evidents limitacions metodològiques i la necessitat de triar el vòxel amb més cura (més centrat al cíngol anterior i un vòxel diferent per a cada hemisferi, evitant la presència de líquid cèfalo-raquidi i obrint la possibilitat de comparar hemisferis esquerre i dret). En tot cas, en aquesta segona part del treball sí hem trobat diferències estadísticament significatives (veure taula 3) en el sentit que NAA i ml augmenten després del tractament farmacològic.

Es fa difícil interpretar aquestes dades ja que, en el cas de la primera part de l'estudi, no hi havia diferències en cap metabòlit estudiat (potser s'apuntaven precisament en el cas de la NAA i el ml, però no eren estadísticament significatives (veure taula 1)). A més, no hi ha a la literatura estudis amb aquesta tècnica que trobin augments o disminucions aparellats de NAA i ml amb Cho i Cr estables, si bé ja hem dit que el NAA és un marcador neuronal i el ml ho és glial.

Ja hem comentat també que podria ser un efecte inespecífic del tractament (tot i que no hi ha correlacions amb la dosi final de sertralina).

No podem deixar de comentar, però, que hem trobat una correlació lineal significativa entre ml abans del tractament i puntuació basal al Qüestionari de Cognicions Agorafòbiques (veure Annex I i figura 79), i alhora entre la diferència de ml i Cr abans i després del tractament i la diferència de puntuació en aquest mateix qüestionari també abans i després del tractament (figures 80 i 81. És curiós que trobem correlacions al còrtex prefrontal medial i precisament amb el més cognitiu dels qüestionaris utilitzats. Els test de regressió lineal són, com en el cas anterior, negatius, i per tant no se'n poden inferir relacions causals de cap mena. No hem trobat relació, en canvi, pel que fa a l'escala de Resposta Clínica de Remissió (malalts que remeten i no remeten) i nivells dels metabòlits estudiats.

En resum, i pel que fa al còrtex prefrontal medial, les limitacions de la tècnica i el procediment han estat prou importants i els resultats prou dispars com perquè poguem parlar de marcadors d' 'estat' de la malaltia: **no es confirma, doncs, la segona hipòtesi del treball.**

LIMITACIONS

1. De la tècnica
2. Del disseny

1. De la tècnica

Entre les limitacions del nostre estudi, hem de començar citant les de la pròpia tècnica. Com s'ha comentat, l'espectroscopia per ressonància magnètica (ERM) de protons és una tècnica relativament nova i les dades que n'obtenim encara avui cal interpretar-les amb certa cautela. Així, s'intueix el significat o traducció fisiològica d'alguns dels metabòlits estudiats però en molts casos es peca d'excessiva especulació.

2. Del disseny

En segon lloc voldríem esmentar limitacions pròpies del nostre disseny. No cal dir que la principal és el fet d'haver triat per a estudiar el còrtex prefrontal medial un voxel que incloïa ambdós hemisferis i, per tant, líquid cèfalo-raquidi, fet que dificulta encara més la interpretació de les dades obtingudes. A més, tenint en compte els antecedents de la literatura (no tan evidents com a la regió amígdala-hipocampal en tot cas), però suggestius d'anomalies o assimetries dreta-esquerra, hagués estat potser més productiu triar un voxel a cada hemisferi. Amb les dades de la literatura a la mà, a més, caldria haver centrat més el voxel a la zona del cíngol anterior.

Alhora, ja hem comentat a la discussió la dificultat en saber si obtenim dades específiques del trastorn d'angoixa o inespecífiques d'ansietat. Tot i la correlació significativa amb els instruments clínics utilitzats per a mesurar símptomes relativament exclusius del trastorn d'angoixa, com les conductes evitatives, i les diferències entre malalts que 'remeten' i que 'no remetent',

aquest extrem no es pot aclarir si no s'estudia alhora malalts amb altres trastorns d'ansietat i altres trastorns psiquiàtrics (depressió, esquizofrènia...).

Al mateix temps, una altra limitació important és el fet de no disposar de malalts que hagin acabat el tractament i no hagin millorat gens. Com s'ha dir, és difícil comparar 'èxits' quan no es disposa de 'fracassos'. Potser haguéssim hagut de fer servir un grup de malalts control als quals se'ls hagués repetit l'espectroscopia després de 12 setmanes de no-tractament. Ja hem comentat que 6 casos van abandonar el protocol abans d'hora. No vam considerar oportú repetir-los l'espectroscopia perquè vam pensar que hagués estat metodològicament incorrecte. Ja no prenen medicació (els 17 malalts sí) i cap d'ells havia sobrepassat les 6 setmanes de tractament).

Una altra limitació podria ser el fet de si la nostra mostra resulta esbiaixada en el sentit que només han participat pacients a qui d'entrada no els feia por fer-se una ressonància. Tot i que la claustrofòbia no és un component prínceps de l'agorafòbia (etimològicament segur que no), molts malalts agorafòbics rebutgen romandre 1 hora dins un aparell d'aquestes característiques.

No podem deixar de comentar, com en el cas del còrtex prefrontal medial, l'haver triat tan sols una regió amígdala-hipocampal, en aquest cas la dreta. Tot i que la literatura sembla recolzar aquest plantejament, i empesos a més per la necessitat d'escurçar al màxim el temps de duració de la ressonància, vam decidir-nos per estudiar tan sols un hemisferi. De cara a futurs estudis, però, valdria la pena estudiar ambdues regions amígdala-hipocampal.

Finalment, i de cara a controlar l'estabilitat de les mesures espectroscòpiques, també hagués estat addient repetir les espectroscopies dels controls sans.

CONCLUSIONS

1. Els malalts amb trastorn d'angoixa presenten, respecte a individus sans aparellats quant al sexe i l'edat, equivalents de concentració de Creatina inferiors a la regió amígdala-hipocampal dreta que poden ser atribuïbles a una alteració del metabolisme en aquesta zona, i que suggereixen un estat d'hipermetabolisme. Aquests resultats recolzen els antecedents de la literatura amb altres tècniques de neuroimatge.
2. També s'obtenen, en aquesta regió amígdala-hipocampal dreta, equivalents de concentració inferiors de Colina i sobretot de N-acetil-aspartat i mio-Inositol en malalts respecte de subjectes sans. Aquestes diferències són marcades però no assolixen la significació estadística.
3. Els malalts amb trastorn d'angoixa no presenten, respecte a individus sans aparellats quant al sexe i l'edat, diferències d'equivalents de concentració de cap dels quatre metabòlits estudiats al còrtex prefrontal medial. Aquests resultats no recolzen els antecedents de la literatura però cal interpretar-los amb cautela ateses les limitacions ja comentades.
4. Els equivalents de concentració de Creatina dels malalts amb trastorn d'angoixa a la regió amígdala-hipocampal dreta augmenten de forma estadísticament significativa després d'un tractament amb sertralina de 12 setmanes de duració. Aquest resultat, junt amb el fet que el grup de malalts, globalment, presenta una milloria clínica significativa en tots els instruments clínics utilitzats, va a favor que els equivalents de concentració de Creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta puguin considerar-se un marcador d'estat del trastorn d'angoixa.

5. La diferència abans i després del tractament dels nivells de Creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta correlacionen de forma lineal amb les diferències de puntuació a l'Escala d'Evitació, de tal manera que els malalts que més milloren en base a aquesta escala presenten augments més importants de Creatina.
6. La diferència abans i després del tractament dels nivells de Creatina a la regió amígdala-hipocampal dreta és, de forma estadísticament significativa diferent, entre els malalts que deixen de tenir crisis al final del tractament i els que no, de tal manera que els primers són els que presenten major augment de Creatina.
7. A part de la Creatina, els equivalents de concentració de N-acetil-aspartat i de mio-Inositol a la regió amígdala-hipocampal dreta dels malalts amb trastorn d'angoixa també augmenten de forma estadísticament significativa després del tractament farmacològic. Aquests resultats són difícils d'interpretar perquè no apareixien a la comparació entre malalts i individus sans, i tant podrien correspondre a un efecte del tractament com a una alteració metabòlica que impliqués tan el compartiment neuronal com el glial.
8. Els equivalents de concentració de N-acetil-aspartat i mio-Inositol dels malalts amb trastorn d'angoixa al còrtex prefrontal medial augmenten de forma estadísticament significativa després d'un tractament amb sertralina de 12 setmanes de duració. Aquest fet és difícil d'interpretar ateses les limitacions metodològiques que hem comentat per a l'estudi del còrtex prefrontal medial. En no aparèixer en la comparació entre sans i malalts, no es poden considerar marcadors d'estat de la malaltia.

9. La utilització de ratios de metabòlits referides a la Creatina és metodològicament qüestionable atès que hem demostrat en el nostre estudi que aquest metabòlit no es comporta de forma estable ni intra- ni interindividualment.

BIBLIOGRAFIA

Adolphs R, Tranel D, Damasio H 1994. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 372: 669-72

Alheid GF, Heimer L 1988. New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders. The striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. *Neuroscience* 27: 1-39

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994

Barsky AJ, Barnett MC, Cleary PD 1994. Hypochondriasis and panic disorder: Boundary and overlap. *Arch Gen Psychiatry* 51:918-925

Battaglia M, Bertella S, Bajo S, Binaghi F, Bellodi L 1998. Anticipation at age of onset in panic disorder. *Am J Psychiatry* 155(5): 590-5

Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C, Damasio AR 1995. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 269: 1115-8

Bellodi L, Perna G, Caldirola D, Arancio C, Bertani A, Di Bella D 1998. CO₂-induced panic attacks: a twin study. *Am J Psychiatry* 155(9): 1184-8

Birken DL, Oldendorf WH 1989. N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in H1 NMR spectroscopic studies of brain. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews* 13: 23-31

Bisaga A, Katz JL, Antonini A, Wright CE, Margouleff C, Gorman JM, Eidelberg D 1998. Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry* 155(9): 1178-83

Boulenger J, Jerabek I, et al. 1991. Elevated plasma levels of neuropeptide Y in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 48:603-610

Boulenger JP, Uhde TW, Wolff EA et al 1984. Increased sensitivity to caffeine in patients with panic disorders: Preliminary evidence. *Arch Gen Psychiatry* 41:1067-1071

Bradweyn J, Koszycki D, et al. 1991. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 48:603-610

Brandt CA, Meller J, Keweloh L, Hoschel K, Staedt J, Munz D, Stoppe G 1998. Increased benzodiazepine receptor density in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *J Neural Transm* 105(10-12): 1325-33

Bremmer JD, Innis RB, White T, Fujita M, Silbersweig D, Goddard AW, Staib L, Stern E, Capiello A, Woods S, Baldwin R, Charney DS 2000. SPECT [¹²³I]iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* 47(2): 96-106

Bruhn H, Weber T, Thorwirth V, Frahm J 1991. *In vivo* monitoring of neuronal loss in Creutzfeldt-Jakob disease by proton magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 337: 1610-1611

Carr DB, Sheehan DV, Surman OS et al. 1986. Neuroendocrine correlates of lactate-induced anxiety and their response to chronic alprazolam therapy. *Am J Psychiatry* 143:483-494

Castillo M, Kwock L, Mukherji SK 1996. Clinical Applications of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1-15

Cerisoli M, Amore M, Campanile S et al 1996. Evaluating CBF velocity changes with transcranial Doppler ultrasound. *Am J Psychiatry* 153:477

- Clugnet MC, LeDoux JE 1990. Synaptic plasticity in fear conditioning circuits: Induction of LTP in the lateral nucleus of the amygdala by stimulation of the medial geniculate body. *J Neurosci* 10: 2818-24
- Coplan JD, Lydiard RB 1998. The Neurology of Anxiety Disorders: Brain Circuits in Panic Disorder. *Biol Psychiatry* 44: 1264-76
- Crowe RR, Woyes R, Paule DL, et al. 1983. A family study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 40: 1065-9, 1983
- Crowe RR, Wang Z, Noyes R Jr et al. 1997. Candidate gene study of eight GABAA receptor subunits in panic disorder. *Am J Psychiatry* 154(8):1096-100
- Charney DS, Woods SW. et al. 1992. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder patients. *Acta Psychiatr Scand.* 86: 273-282
- Charney DS, Goodman WK, et al. 1987. Serotonin function in anxiety, II: effects of the serotonin agonist mCPP in panic disorder patients and healthy subjects. *Psychopharmacology* 92:14-24
- Charney DS, Heninger GR. 1986a. Serotonin function in panic disorder: the effects of intravenous tryptophan in healthy subjects and patients with panic disorder before and during alprazolam treatment. *Arch Gen Psychiatry* 43:1059-1065
- Charney DS, Heninger GR. 1986b. Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorders: effects of clonidine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 43:1042-1054
- Dager SR, Strauss WL et al. 1995. Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of hyperventilation in subjects with panic disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry* 152: 666-672
- Dager SR, Marro KI, Richards TL, Metzger GD 1994. Preliminary application of magnetic resonance spectroscopy to investigate lactate-induced panic. *Am J Psychiatry* 151: 57-63
- Dantendorfer K, Prayer D, Kramer J, Amering M, Baischer W, Berger P, Schoder M, Steinberger K, Windhaber J, Imhof H, Katschnig H 1996. High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder. *Psychiatry Res* 68(1): 41-53
- Davis M 1992. The role of the amygdala in conditioned fear. En: Aggleton JP, editor. *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss, 255-305
- Davis M 1994. The role of the amygdala in emotional learning. *Int Rev Neurobiol* 36: 225-66
- De Cristofaro MTR, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C 1993: Brain perfusion abnormalities in drug-naive lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry* 33: 505-512
- Deckert J, Catalano M, Heils A et al. 1997. Functional promoter polymorphism of the human serotonin transporter: lack of association with panic disorder. *Psychiatr Genet* 7(1): 45-7
- Deckert J, Catalano M, Syagailo YV et al. 1999. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet* 8(4): 621-4
- Diorio D, Viau V, Meaney MJ 1993. The role of medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci* 13: 3839-47
- Eaton WW, Kessler RC, Wittchen H-U et al 1994. Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry* 151:413-420

- Eaton WW, Dryman A, Weissman MM, 1991. Panic and phobia. En: Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study. Eds: LN Robins, DA Regier, pàgs. 155-179, The Free Press, New York
- Eriksson E, Westberg P, Alling C, et al 1991. Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites in panic. *Psychiatry Res* 36:243-251
- Fontaine R, Breton G, Dery R, Fontaine S, Elie R 1990. Temporal lobe abnormalities in panic disorder: An MRI study. *Biol Psychiatry* 27: 304-310
- Gloor P, Olivier A, Quesney LF, et al. 1982. The role of the limbic system in experimental phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 12: 129-44
- Gold P W, Chrousos G, et al. 1984. Psychiatric implications of basic and clinical studies with CRH. *Am J Psychiatry* 141: 619-627
- Goldstein S, Halbreich V, et al. 1987. The hypothalamic pituitary-adrenal system in panic disorder. *Am J Psychiatry* 144:1320-1323
- Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AF et al. 2000. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 146: 148-61
- Graeff FG 1990. Brain defense systems and anxiety. En: Roth M et al., editors. *Handbook of Anxiety*, vol 3. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 307-57
- Gray TS 1989. Autonomic neuropeptide connections of the amygdala. En: Tache Y et al., editors. *Neuropeptides and Stress*. New York: Springer-Verlag, 92-106
- Gray JA 1988. The neuropsychological basis of anxiety. En: Last GC et al., editors. *Handbook of Anxiety Disorder*. New York: Pergamon Press, 10-40
- Griez E, De Loof C, et al. 1990. Specific sensitivity of patients with panic attacks to carbon dioxide inhalation. *Psychiatry Res* 31:193-199
- Grove G, Coplan JD, Hollander E 1997. The neuroanatomy of 5-HT dysregulation and panic disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9: 198-207
- Gur RC, Gur RE, Resnick SM et al. 1987. The effect of anxiety on cortical cerebral blood flow and metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 7: 173-7
- Hamilton SP, Heiman GA, Haghghi F et al. 1999. Lack of genetic linkage or association between a functional serotonin transporter polymorphism and panic disorder. *Psychiatr Genet* 9(1): 1-6
- Hermann BP, Wyler AR, Blumer D, et al 1992. Ictal fear: Lateralizing significance and implications for understanding the neurobiology of pathological fear states. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 5:205-210
- Hsiao JK, Potter WZ 1990. Mechanisms of action of antipanic drugs. En: Ballenger JC, editor. *Clinical Aspects of Panic Disorder*. New York: Alan R Liss, 239-317
- Hyman SE 1998. Brain Neurocircuitry of Anxiety and Fear: Implications for Clinical Research and Practice. *Biol Psychiatry* 44:1201-03
- Kaschka W, Feistel H, Ebert D 1995. Reduced benzodiazepine receptor binding in panic disorders measured by iomazenil SPECT. *J Psychiatr Res* 29: 427-34
- Kennedy JL, Bradwejn J, Koszycki D et al. 1999. Investigation of cholecystokinin system genes in panic disorder. *Mol Psychiatry* 4(3): 284-5

- Keshavan MS, Kapur S, Pettegrew JW 1991. Magnetic resonance spectroscopy in psychiatry: potential, pitfalls, and promise. *Am J Psychiatry* 148: 976-985
- Klein DF 1964. Delineation of two drug-responsive syndromes. *Psychopharmacologia* 53: 397-408
- Klein DF. 1993. False suffocation alarm, spontaneous panics and related conditions: an integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 50: 306-317
- Klerman G, Weissman MM, Ouellette R, et al 1991. Panic attacks in the community: social morbidity and health care utilization. *JAMA* 265: 742-746
- Klüver H, Bucy PC 1937. 'Psychic blindness' and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *American Journal of Physiology* 119: 352-3
- Knowles JA, Fyer AJ, Vieland VJ, et al. 1998. Results of a genome-wide screen genetic screen for panic disorder. *Am J Med Genet* 81(2): 139-47
- Kreis R, Erust T, Ross BD 1993. Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 30: 424-37
- Kuikka JT, Pitkanen A, Lepola U, Partanen K, Vainio P, Bergstrom KA, Wieler HJ, Kaiser KP, Mittelbach L, Koponen H et al. 1995. Abnormal regional benzodiazepine receptor uptake in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *Nucl Med Commun* 16(4): 273-80
- LeDoux JE 1996. *The Emotional Brain*. New York: Simon and Schuster
- LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, et al. 1990. The lateral amygdaloid nucleus: Sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci* 10: 1062-69
- LeDoux JE (1987). Emotion. En: Plum F et al., editors. *Handbook of Physiology, Sec. 1, Neurophysiology: vol 5. Higher Functions of the Brain*. Bethesda, MD: American Psychological Society, 416-59
- Lepola U, Nousiainen U, Puranene M, Riekkinen P, Rimon R 1990. EEG and CT findings in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 28: 721-7
- Lesser IM, Rubin RT, Rifkin RP, et al 1989. Secondary depression in panic disorder and agoraphobia, II: dimensions of depression symptomatology and their response to treatment. *J Affect Disord* 16: 49-58
- Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, Koeppe RA, Fig LM 1999. Brain Activation in PTSD in Response to Trauma-Related Stimuli. *Biol Psychiatry* 45: 817-26
- Londborg PD, Wolkow R, Smith WT, et al. 1998. Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. *Br J Psychiatry* 173: 54-60
- Maier M 1995. In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy. Applications in Psychiatry. *Br J Psychiatry* 167: 299-306
- Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ et al. 1998. Decreased brain GABA-A-benzodiazepine receptor binding in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 55: 715-20
- Markowitz JS, Weissman MM, Ouellette R et al 1989. Quality of life on panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 46: 984-992

Masana J, López-Risueño JA, Masana G, Marcos T, González L, Otero A 2001. Subtyping of Panic Disorder Patients with Bradycardia. *Eur Psychiatry*, 16:109-114

Mclsaac HK, Thordarson DS, Shafraan R, Rachman S, Poole G 1998. Claustrophobia and the magnetic resonance imaging procedure. *J Behav Med* 21(3): 255-68

McLean PD 1952. Some psychiatric implications of physiological studies of frontotemporal portion of the limbic system (visceral brain). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 4: 407-18

McLean PD 1949. Psychosomatic disease and the 'visceral brain': recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine* 11: 338-53

Miller BL 1991. A review of chemical issues in H1 NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR in Biochemistry* 4: 47-52

Moreau D, Weissman MM 1992. Panic disorder in children and adolescents : a review. *Am J Psychiatry* 149: 1306-1314

Morgan M, LeDoux JE 1995. Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear. *Behav Neurosci* 109: 681-8

Morgan MA, Romanski LM, LeDoux JE 1993. Extinction of emotional learning: Contribution of medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 163: 109-13

Nashold BS Jr, Wilson WP, Slaughter G 1974. The midbrain and pain. En: Bonica JJ, editor. *Advances in Neurology*, vol 4: International Symposium on Pain. New York: Raven Press, 191-6

Nordahl TE, Stein MB, Benkelfat C, Semple WE, Andreason P, Zametkin A, Uhde TW, Cohen RM 1998. Regional cerebral metabolic asymmetries replicated in an independent group of patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 44(10): 998-1006

Nordahl TE, Semple WE, et al. 1990. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 3: 261-272

Noyes R, Reich J, Clancy J et al 1986. Reduction in hypochondriasis with treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 149:631-635

Nutt DJ, Glue P. et al. 1990. Flumazenil provocation of panic attacks: evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 47:917-925

Ontiveros A, Fontaine R, Breton G, Elie R, Fontaine S, Dery R 1989. Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1(4): 404-8

Papez JW 1937. A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry* 79: 217-24

Paxinos G 1990. *The Human Nervous System*. San Diego: Academic press, 591-602

Penfield W, Jasper H 1954. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little Brown, Boston

Perna G, Bertani A, Caldirola D, Bellodi L 1996. Family history of panic disorder and hypersensitivity to CO₂ in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 153(8): 1060-4

Pettergrew JW, Keshavan MS, Minshew NJ. 31P Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: neurodevelopmental and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1993; 19:1: 35-53

- Philips RG, LeDoux JE 1992. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 106: 274-85
- Pitkänen A, Stefanacci L, Farb CR et al. 1995. Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: Projections originating in the lateral nucleus. *J Comp Neurol* 356: 288-310
- Pitts FN., McClure JN. 1967. Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N Engl J Med* 277:1329-1336
- Pohl FN Jr, Yeragani VK, et al. 1988. Isoproterenol -induced panic attacks. *Biol Psychiatry* 24:891-902
- Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM 1998. Sertraline in the treatment of panic disorder: a double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry* 155(9): 1189-95
- Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, et al. 1998. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 55(11): 1010-6
- Price JL, Marall DG 1981. An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. *J Neurosci* 1: 1242-59
- Price JL, Russchen FT, Amaral DG 1987. The limbic region. II: The amygdaloid complex. En: Bjorklund A et al. editors. *Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol. 5: Integrated Systems of the CNS.* Amsterdam: Elsevier, 279-388
- Rapaport MH, Wolkow RM, Clary CM 1998. Methodologies and outcomes from the sertraline multicenter flexible-dose trials. *Psychopharmacol Bull* 34(2): 183-9
- Rasmusson AM, Southwick SM, Hauger RL, Charney DS 1998. Plasma neuropeptide Y (NPY) increases in humans in response to the alpha 2 antagonist yohimbine. *Neuropsychopharmacology* 19(1): 95-8
- Redmond DE Jr 1987. Studies of the nucleus locus coeruleus in monkeys and hypotheses for neuropsychopharmacology. En: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress.* New York: Raven Press, 967-75
- Redmond DE Jr, Huang YH 1979. New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life Sci* 25: 2149-62
- Reiman EM 1997. The application of positron emission tomography to the study of normal and pathologic emotions. *J Clin Psychiatry* 58(Supl 16): 4-12
- Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler FK, Herscovitch P, Fox P, Perlmutter J 1986. The Application of Positron Emission Tomography to the Study of Panic Disorder. *Am J Psychiatry* 143(4): 469-77
- Romanski LM, LeDoux JE 1993. Informaetion cascade from primary auditory cortex to the amygdala: Corticocortical and corticoamygdaloid projections of temporal cortex in the rat. *Cereb Cortex* 3: 515-32
- Rouillon F 1996. Epidemiology of panic disorder. *Encéphale* 22(5): 25-34
- Roy-Byrne PP, Uhde TW, et al. 1986. The corticotropin releasing hormone stimulation test in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 143:896-899
- Salvador-Carulla L, Seguí J, Fernandez-Cano P et al 1995. Costs and offset effect in panic disorders. *Br J Psychiatry* 166 (Suppl 27):23-28

Sánchez-Pernaute R, García-Segura JM, Barrio Alba A, Viaño J, Yébenes JG 1999. Clinical correlation of striatal ¹H MRS changes in Huntington's disease. *Neurology* 9:806-812

Sanghera MC, McMillen BA, German DC 1982. Buspirone, a non-benzodiazepine anxiolytic, increases locus coeruleus noradrenergic neuronal activity. *Eur J Pharmacol* 86:107-110

Sapolsky RM 1996. Why stress is bad for your brain. *Science* 273: 749-50

McEwen B, Sapolsky R 1995. Stress and cognitive functioning. *Curr Opin Neurobiol* 5: 205-16

Sarter M, Markowitsch HJ 1985. Involvement of the amygdala in learning and memory: A critical review, with emphasis on anatomical relations. *Behav Neurosci* 99: 342-80

Selden NRW, Everitt BJ, Jarrad LE et al. 1991. Complementary roles for the amygdala and hippocampus in aversive conditioning to explicit and contextual cues. *Neuroscience* 42: 335-50

Shioiri T, Kato T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T, Takahashi S 1996. High-energy phosphate metabolism in the frontal lobes of patients with panic disorder detected by phase-encoded ³¹P-MRS. *Biol Psychiatry* 40:785-93

Smith Y, Paré D 1994. Intra-amygdaloid projections of the lateral nucleus in the cat: PHA-L anterograde labeling combined with postembedding GABA and glutamate immunocytochemistry. *J Comp Neurol* 342: 232-48

Steinlen OK, Deckert J, Nothen MM et al. 1997. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit (CHRNA4) and panic disorder: an association study. *Am J Med Genet* 74(2): 199-201

Targum SD, Marshall LE. 1989. Fenfluramine provocation of anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 28:295-306

Torgersen S 1983. Genetic factors in anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 40: 1085-9

Turner B, Herkenham M 1991. Thalamoamygdaloid projections in the rat: A test of the amygdala's role in sensory processing. *J Comp Neurol* 313: 295

Van Hoesen GW 1982. The parahippocampal gyrus: new observations regarding its cortical connections in the monkey. *Trends in Neuroscience* 345-50

Vythilingam M, Anderson ER, Goddard A, Woods SW, Staib LH, Charney DS, et al 2000. Temporal lobe volume in panic disorder - a quantitative magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 99: 72-82

Weiskrantz L 1956. Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 49: 381-91

Weissman MM, Klerman G, Markowitz JS et al 1989. Suicidal ideation and attempts in panic disorder and attacks. *N Engl J Med* 321: 1209-1214

- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al 1993. The cross-national epidemiology of panic disorder. Arch Gen Psychiatry 54: 305-309
- Wittchen H-U, Essau CA, 1993. Epidemiology of panic disorder: Progress and unresolved issues. J Psychiatr Res 27 (Supl 1):47-68
- Woods SW, Charney DS, McPherson CA et al 1987. Situational panic attacks: Behavioral, physiologic, and biochemical characterization. Arch Gen Psychiatry 44:365-375
- Woods SW, Charney DS, Goodman WK et al 1988. Carbon dioxide-induced anxiety: Behavioral, physiologic, and biochemical effects of carbon dioxide in patients with panic disorders and healthy subjects. Arch Gen Psychiatry 45:43-52
- Woods SW, Koster K, et al. 1988 Yohimbine alters regional cerebral blood flow in panic disorder. Lancet 2:678
- Wurthmann C, Bogerts B, Gregor J, Baumann B, Effenberger O, Dohring W 1997. Frontal CSF enlargement in panic disorder: a qualitative CT-scan study. Psychiatry Res 76(2-3):83-7

ANNEX I

INSTRUMENTS CLÍNICS AUTOADMINISTRATS

ANNEX 2

ABREVIATURES DE LES VARIABLES

NAA: N-acetil-aspartat

Cho: Colina

Cr: Creatina

ml: mio-Inositol

CPM: Còrtex prefrontal medial

AD: Regió amígdala-hipocampal dreta

NAPREFCO: Nivells de NAA a CPM de subjectes sans

NAPREFPA: Nivells de NAA a CPM de malalts

CHPREFCO: Nivells de Cho a CPM de subjectes sans

CHPREFPA: Nivells de Cho a CPF de malalts

CRPREFCO: Nivells de Cr a CPM de subjectes sans

CRPREFPA: Nivells de Cr a CPF de malalts

MIPREFCO: Nivells de ml a CPM de subjectes sans

MIPREFPA: Nivells de ml a CPF de malalts

NACRPREC: Ratio NAA/Cr a CPM de subjectes sans

NACRPREP: Ratio de NAA/Cr a CPM de malalts

CHCRPREC: Ratio Cho/Cr a CPM de subjectes sans

CHCRPREP: Ratio de Cho/Cr a CPM de malalts

MICRPREC: Ratio ml/Cr a CPM de subjectes sans

MICRPREP: Ratio de ml/Cr a CPM de malalts

NAAMICO: Nivells de NAA a AD de subjectes sans

NAAMIPA: Nivells de NAA a AD de malalts

CHAMICO: Nivells de Cho a AD de subjectes sans

CHAMIPA: Nivells de Cho a AD de malalts

CRAMICO: Nivells de Cr a AD de subjectes sans

CRAMIPA: Nivells de Cr a AD de malalts

MIAMICO: Nivells de ml a AD de subjectes sans

MIAMIPA: Nivells de ml a AD de malalts

NACRAMIC: Ratio NAA/Cr a AD de subjectes sans

NACRAMIP: Ratio de NAA/Cr a AD de malalts

CHCRAMIC: Ratio Cho/Cr a AD de subjectes sans

CHCRAMIP: Ratio de Cho/Cr a AD de malalts

MICRAMIC: Ratio ml/Cr a AD de subjectes sans

MICRAMIP: Ratio de ml/Cr a AD de malalts

NAPREF1: Nivells de NAA a CPM abans del tractament

NAPREF2: Nivells de NAA a CPM després del tractament

CHPREF1: Nivells de Cho a CPM abans del tractament
CHPREF2: Nivells de Cho a CPM després del tractament
CRPREF1: Nivells de Cr a CPM abans del tractament
CRPREF2: Nivells de Cr a CPM després del tractament
MIPREF1: Nivells de ml a CPM abans del tractament
MIPREF2: Nivells de ml a CPM després del tractament
NACRPRE1: Ratio NAA/Cr a CPM abans del tractament
NACRPRE2: Ratio NAA/Cr a CPM després del tractament
CHCRPRE1: Ratio Cho/Cr a CPM abans del tractament
CHCRPRE2: Ratio Cho/Cr a CPM després del tractament
MICRPRE1: Ratio ml/Cr a CPM abans del tractament
MICRPRE2: Ratio ml/Cr a CPM després del tractament

NAAMI1: Nivells de NAA a AD abans del tractament
NAAMI2: Nivells de NAA a AD després del tractament
CHAMI1: Nivells de Cho a AD abans del tractament
CHAMI2: Nivells de Cho a AD després del tractament
CRAMI1: Nivells de Cr a AD abans del tractament
CRAMI2: Nivells de Cr a AD després del tractament
MIAMI1: Nivells de ml a AD abans del tractament
MIAMI2: Nivells de ml a AD després del tractament
NACRAMI1: Ratio NAA/Cr a AD abans del tractament
NACRAMI2: Ratio NAA/Cr a AD després del tractament
CHCRAMI1: Ratio Cho/Cr a AD abans del tractament
CHCRAMI2: Ratio Cho/Cr a AD després del tractament
MICRAMI1: Ratio ml/Cr a AD abans del tractament
MICRAMI2: Ratio ml/Cr a AD després del tractament

DIFNAPR: Diferència entre els nivells de NAA a CPF abans i després del tractament
DIFCHPR: Diferència entre els nivells de Cho a CPF abans i després del tractament
DIFCRPR: Diferència entre els nivells de Cr a CPF abans i després del tractament
DIFMIPR: Diferència entre els nivells de ml a CPF abans i després del tractament
DINACRPR: Diferència entre la ratio NAA/Cr a CPF abans i després del tractament
DICHCRPR: Diferència entre la ratio Cho/Cr a CPF abans i després del tractament
DIMICRPR: Diferència entre la ratio ml/Cr a CPF abans i després del tractament

DIFNAAM: Diferència entre els nivells de NAA a AD abans i després del tractament
DIFCHAM: Diferència entre els nivells de Cho a AD abans i després del tractament
DIFCRAM: Diferència entre els nivells de Cr a AD abans i després del tractament
DIFMIAM: Diferència entre els nivells de ml a AD abans i després del tractament

DINACRAM: Diferència entre la ratio NAA/Cr a AD abans i després del tractament

DICHCRAM: Diferència entre la ratio Cho/Cr a AD abans i després del tractament

DIMICRAM: Diferència entre la ratio ml/Cr a AD abans i després del tractament

HAMANS1: Puntuació a l'escala de Hamilton d'ansietat abans del tractament

HAMANS2: Puntuació a l'escala de Hamilton d'ansietat després del tractament

POR1: Puntuació a l'escala de por abans del tractament

POR2: Puntuació a l'escala de por després del tractament

EVITA1: Puntuació a l'escala d'evitació abans del tractament

EVITA2: Puntuació a l'escala d'evitació després del tractament

ACQ1: Puntuació al qüestionari de cognicions agorafòbiques abans del tractament

ACQ2: Puntuació al qüestionari de cognicions agorafòbiques després del tractament

MI_AC_1: Puntuació a l'inventari de mobilitat per l'agorafòbia abans del tractament
(acompanyat)

MI_AC_2: Puntuació a l'inventari de mobilitat per l'agorafòbia després del tractament
(acompanyat)

MI_SO_1: Puntuació a l'inventari de mobilitat per l'agorafòbia abans del tractament
(sol)

MI_SO_2: Puntuació a l'inventari de mobilitat per l'agorafòbia després del tractament
(sol)

BSQ1: Puntuació al qüestionari de sensacions corporals abans del tractament

BSQ2: Puntuació al qüestionari de sensacions corporals després del tractament

DOSI: Dosi de sertralina

DIFPANIC: Diferència entre el número de crisis d'angoixa per mes
abans i després del tractament

DIFPOR: Diferència entre la puntuació a l'escala de por
abans i després del tractament

DIFEVITA: Diferència entre la puntuació a l'escala d'evitació
abans i després del tractament

DIFHAMAN: Diferència entre la puntuació a l'escala de Hamilton
d'ansietat abans i després del tractament

DIFACQ: Diferència entre la puntuació al qüestionari de cognicions
agorafòbiques abans i després del tractament

DIFMIAC: Diferència entre la puntuació a l'inventari de mobilitat per
l'agorafòbia abans i després del tractament (acompanyat)

DIFMISO: Diferència entre la puntuació a l'inventari de mobilitat per
l'agorafòbia abans i després del tractament (sol)

DIFBSQ: Diferència entre la puntuació al qüestionari de sensacions
corporals abans i després del tractament