

BRAIN NEUROIMAGING HAS A GROWING PLACE IN PSYCHIATRY. FIRST ONLY STRUCTURAL, IT ALLOWS A BETTER UNDERSTANDING IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF PSYCHIATRIC ILLNESSES BY ITS FUNCTIONAL APPLICATIONS. EVEN IF EARLY USE OF BRAIN IMAGING IN PSYCHIATRY WAS CONFINED TO SCIENTIFIC RESEARCH, A LOT OF POTENTIAL ROLES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT EMERGE. IN THIS PAPER WE PRESENT THE DIFFERENT STRUCTURAL AND FUNCTIONAL NEUROIMAGING TOOLS. THEN WE EVOKE THE PLACE OF THESE TOOLS IN PSYCHIATRIC RESEARCH AND CLINIC. FINALLY, WE DESCRIBE BRIEFLY BRAIN AREAS INVOLVED AND CLINICAL ILLUSTRATIONS OF BRAIN NEUROIMAGING IN FIVE FREQUENT PSYCHIATRIC ILLNESSES (ATTENTIONAL DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER, DEPRESSION, OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER, POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER AND SCHIZOPHRENIA).

Key words : Neuroimaging, Psychiatry

INTRODUCTION

La neuroimagerie occupe une place de plus en plus importante en psychiatrie. Au départ uniquement structurelle, elle a permis ensuite par son versant fonctionnel une utilisation de plus en plus importante dans la compréhension des maladies psychiatriques. Actuellement, bien que l'utilisation de la neuroimagerie en psychiatrie soit surtout confinée à la recherche scientifique, les rôles potentiels en clinique pour le diagnostic ou le traitement semblent être de plus en plus nombreux.

La neuroimagerie structurelle, qui permet une analyse anatomique du cerveau, comprend la Tomodensitométrie Computérisée (TDC) et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). La neuroimagerie fonctionnelle, qui permet une mesure de l'activité cérébrale, comprend l'IRM fonctionnelle (IRMf), la Tomographie par Émission de Positons (TEP), la Tomographie par Émission Simple de Photons (SPECT), la Spectroscopie IRM (spIRM) et la Spectrométrie proche de l'infrarouge (NIRS). D'autres examens, qui ne sont pas à proprement parler des examens d'imagerie, permettent également une analyse du fonctionnement cérébral avec une grande précision temporelle. Il s'agit des Potentiels évoqués (PE), de l'Electroencéphalogramme (EEG) et de la Magnétoencéphalographie (MEG).

Nous présentons d'abord les différents outils d'imagerie structurelle et fonctionnelle. Ensuite, nous évoquons la place de ces outils en psychiatrie que se soit en recherche ou en clinique (outil diagnostique ou de validation d'un traitement). Enfin nous passons brièvement en revue cinq maladies psychiatriques fréquentes (le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité, la dépression, le trouble obsessionnel compulsif, le stress post-traumatique et la schizophrénie) en précisant (i) les régions cérébrales concernées, (ii) les fonctions cognitives impliquées et (iii) les applications cliniques de la neuroimagerie.

OUTILS EN NEUROIMAGERIE CÉRÉBRALE

De plus en plus de techniques de neuroimagerie (Laureys et al., 2002 ; Mazziota et Frackowiak, 2000 ; Shulman, 2001) sont utilisées, certaines couramment, d'autres dans des situations spécifiques ou dans le cadre de recherches. On peut classer ces techniques selon différents critères : utilisation structurelle ou fonctionnelle et résolution spatiale ou temporelle. Ainsi, certaines techniques ont une très grande résolution temporelle et une faible résolution spatiale (EEG, MEG, PE) et d'autres une bonne résolution spatiale et par contre une résolution temporelle plus faible (TEP, SPECT, fIRM) ou nulle (TDC, IRM). L'association de ces différents types d'examen chez un même sujet permet d'obtenir simultanément une analyse spatiale et temporelle (par exemple IRM+EEG) ou fonctionnelle et structurelle à la fois (par exemple TEP+TDC), ou encore structurelle, fonctionnelle et temporelle (par exemple IRM+IRMf+EEG).

LA TOMODENSITOMÉTRIE COMPUTÉRISÉE (TDC)

La TDC cérébrale est basée sur l'absorption des rayons X par les structures traversées. Le degré d'absorption, et donc l'image obtenue, dépendra de la densité des structures. La détection se fait grâce à des détecteurs placés autour du crâne. Une reconstruction algorithmique permet d'avoir une image tomographique.

La TDC a pour avantages d'être rapide, d'avoir une grande disponibilité, de permettre une bonne visualisation de l'os et du sang. Elle est pour ces raisons d'une grande utilité en urgence, notamment dans les cas de traumatismes et d'hémorragies intracrâniennes. Par contre, elle présente de la radioactivité et ne permet pas une bonne visualisation des contrastes.

¹ Assistante en psychiatrie, Université de Liège, Centre Hospitalier Chrétien, Liège

² Assistant en psychiatrie, Université de Liège, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège. Emerge au Fonds National de la Recherche Scientifique de Belgique

L'utilisation d'un produit de contraste permet d'améliorer la sensibilité de l'examen, notamment pour une meilleure observation de l'œdème et de l'ischémie.

L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)

L'IRM est basée sur l'observation de la résonance magnétique nucléaire des protons de l'eau. On applique deux champs magnétiques, un premier, statique, qui permet l'orientation des moments magnétiques (spins) des noyaux et un second, sous forme d'impulsions brèves, qui fera passer les noyaux de l'état fondamental à l'état excité. On obtient ainsi la résonance, et le spin passe à un niveau d'énergie supérieur. Lorsque l'on va supprimer le second champ magnétique, les protons auront tendance à revenir à leur alignement initial, c'est la relaxation (T1 et T2), qui engendre un signal. C'est ce signal qui correspond, une fois transformé, au spectre de l'IRM, et qui est défini en terme d'intensité. Les temps de relaxation vont varier selon les tissus. Selon ces variations on pourra différencier les tissus et l'on pourra, voir dans un tissu les modifications liées à la présence d'une lésion. Le rôle des agents de contraste va être de diminuer ce temps de relaxation afin d'augmenter l'intensité des signaux.

Il existe différentes méthodes d'IRM qui permettent une analyse structurelle plus fine des structures cérébrales. La morphométrie voxel par voxel (Voxel Based Morphometry, VBM) mesure la concentration des différentes matières cérébrales. Il s'agit d'une analyse de la substance grise. L'imagerie par tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging, DTI) va, quant à elle, étudier la substance blanche. Cette technique est basée sur l'étude de la diffusion des molécules d'eau, qui est favorisée dans le sens des fibres et nulle perpendiculairement aux fibres (anisotropie). Grâce à cette propriété, on peut obtenir des images des fibres de la substance blanche : il s'agit de la fraction d'anisotropie (analyses locales de la substance blanche) et de la tractographie (analyse régionale des grands faisceaux de substance blanche).

L'IRM ne soumet pas le patient à la radioactivité mais à un champ électromagnétique, et présente une meilleure résolution et une meilleure visualisation des contrastes que le CT scan.

D'un autre côté, il est moins disponible, plus coûteux et demande plus de temps que le CT scan. Il ne permet pas l'analyse des tissus osseux. De plus il présente plusieurs contre-indications : la claustrophobie, la présence de prothèse et de matériel ferromagnétique, la présence de dispositifs tels un pace-maker.

L'IRM FONCTIONNELLE (IRMf)

L'IRM fonctionnelle se base sur l'observation des variations de l'oxygène dans le sang. Cette observation est réalisée grâce à la différence entre l'oxyhémoglobine et la déoxyhémoglobine. En effet, si l'oxyhémoglobine n'a pas d'influence sur le champ magnétique, la déoxyhémoglobine, quant à elle, va modifier le

champ. En libérant l'oxygène, le fer ferrique de l'hémoglobine se transforme en fer ferreux. Deux électrons non appariés vont donc apparaître dans l'hémoglobine et ceux-ci vont conférer à la déoxyhémoglobine ses propriétés paramagnétiques. Lors de l'acquisition des images IRM, les champs à proximité de l'oxyhémoglobine et de la déoxyhémoglobine sont donc différents, ce qui provoque l'hétérogénéité magnétique. Grâce à cela, au cours de l'activation de certaines régions cérébrales, et donc au cours de l'apport en oxygène de ces régions, on pourra enregistrer un signal.

L'IRM fonctionnelle permet donc une analyse du métabolisme cérébral. Ses inconvénients sont ceux de l'IRM.

LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS (TEP)

Il s'agit d'un examen de médecine nucléaire. Il est basé sur l'injection d'un traceur radioactif qui sera soit distribué dans la circulation sanguine, soit utilisé en intracellulaire, soit fixé sur un récepteur spécifique. Un métabolite cellulaire souvent utilisé est le déoxyglucose lié à un traceur radioactif, le fluor-18 (18-FDG). Le 18-FDG va participer au processus cellulaire et sera détecté. Par exemple, dans un tissu tumoral, la glycolyse est augmentée, le transporteur GLUT 1 est produit en excès et le 18-FDG qui ne peut être transformé par les étapes de la glycolyse va s'accumuler en intracellulaire et il y aura un hyper-signal lors de sa désintégration.

La TEP permet donc une analyse fonctionnelle. La résolution spatiale est moins bonne que celle de l'IRM, cependant l'évolution rapide des techniques réduit de plus en plus ce déficit. Par ailleurs, la résolution spatiale est uniforme. La résolution temporelle quant à elle est assez faible. L'avantage de la TEP, par rapport à l'IRMf, est qu'elle permet l'analyse de certains neuro-récepteurs afin d'étudier la physiologie de leurs ligands (par exemple dopamine, sérotonine, noradrénaline, benzodiazépines, acide gamma-aminobutyrique, ...) en utilisant des radioligands (traceurs radioactifs) spécifiques.

Enfin, elle expose le patient à une radioactivité, présente un coût important et est peu disponible à l'heure actuelle.

LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION SIMPLE DE PHOTONS (SPECT)

Le principe est similaire à celui de la TEP, c'est-à-dire l'utilisation d'un radiotraceur. Mais dans le cas de la SPECT, il s'agit d'une émission monophotonique. Les images sont des projections qui seront ensuite reconstruites pour obtenir des images en trois dimensions.

L'examen est moins cher et plus disponible que la TEP. De plus, les traceurs utilisés ont une demi-vie plus longue, cela permet un intervalle entre l'injection et l'acquisition de l'image.

Cependant cet examen présente aussi quelques inconvénients : il est moins sensible, la résolution spatiale n'est pas uniforme et les traceurs disponibles sont moins nombreux.

LA SPECTROSCOPIE IRM

Il s'agit au départ d'une technique qui permet l'étude de la structure de molécules chimiques. Comme l'IRM, elle utilise un champ magnétique pour activer les noyaux, mais la mesure n'est pas, pour la spectroscopie, uniquement celle de H⁺, mais celle de tous les noyaux (31P, 13C, 19F, etc.).

La spIRM permet une analyse fonctionnelle cérébrale par l'observation du métabolisme et cela sans avoir recours à des radiotraceurs. Par exemple, la spIRM du proton (H⁺) permet l'identification de marqueurs de viabilité neuronale (N-acétyl-aspartate) et la spIRM du phosphore (31P) permet une analyse du métabolisme énergétique cellulaire (phosphocréatine, phosphate inorganique, ATP). La spIRM est, à l'heure actuelle, utilisée uniquement en recherche.

LA SPECTROMÉTRIE PROCHE DE L'INFRAROUGE (NIRS)

La spectrométrie proche de l'infrarouge se base sur l'absorption des rayonnements électromagnétiques par la matière. L'oxygénation et l'hémodynamique d'un tissu sont évaluées grâce à la différence d'absorption des rayons selon l'oxygénation de l'hémoglobine et de la myoglobine.

On obtient donc une image de l'activité cérébrale. Cette technique est aussi, pour l'instant, un outil de recherche.

LES POTENTIELS ÉVOQUÉS (PE)

Cette technique a pour principe l'enregistrement des ondes électriques perçues au niveau du système nerveux central. Les PE exogènes enregistrent les réponses des voies nerveuses à des stimuli spécifiques (auditifs, visuels ou somesthésiques). Les PE endogènes ou PE cognitifs sont, quant à eux, l'observation de certaines ondes au moment de la réalisation de tâches cognitives.

Pour les PE exogènes, on distinguera (i) les PEV ou potentiels évoqués visuels étudiant les voies visuelles, de l'œil aux aires visuelles ; (ii) les PEA ou potentiels évoqués auditifs étudiant les voies auditives, de la cochlée aux aires auditives et (iii) les PES ou potentiels évoqués somesthésiques étudiant les voies sensitives, des récepteurs sensitifs périphériques aux aires sensitives. Pour les PE endogènes on distinguera (i) le P300 ou onde ayant une déflexion positive survenant après 300 millisecondes lors d'une tâche cognitive comme la détection de stimuli ; (ii) la VCN ou Variation Contingente Négative, liée à l'anticipation d'un stimulus et la MMN (Mismatch negativity) ou négativité de discordance, traduisant un changement de stimulus.

La résolution temporelle des PE est très bonne, et ils permettent également une analyse précise des voies nerveuses. Un autre avantage est qu'il s'agit d'une technique peu coûteuse et très disponible.

ELECTROENCÉPHALOGRAPHIE

L'EEG permet la mesure de l'activité corticale au cours du temps grâce aux électrodes qui enregistrent l'activité électrique. L'examen est surtout utilisé en neurologie, notamment

dans le diagnostic de l'épilepsie, mais il a aussi un rôle en psychiatrie, en association par exemple avec la mesure des PE cognitifs.

Le tracé montre différents rythmes (rythme alpha : 8-13 Hz, bêta : 18-30 Hz, gamma : 30-200 Hz, delta : 0.5-4 Hz, thêta : 5-8 Hz, mu : 7-11 Hz) en fonction de l'activité cérébrale sous-jacente. Ces ondes, corrélées à l'activité cérébrale sous-jacente des sujets, représentent une imagerie cérébrale à haute résolution temporelle.

Elle a comme les PE un coût peu élevé et une très bonne disponibilité.

LA MAGNÉTOENCÉPHALOGRAPHIE

Technique proche de l'EEG, la MEG est basée sur la mesure des champs magnétiques créés par les flux électriques. Elle permet de la même façon que l'EEG d'avoir une image de l'activité cérébrale, avec une haute résolution temporelle. Cependant, l'analyse est plus fine et permet des mesures cognitives plus complexes qu'avec l'EEG. Elle a aussi une meilleure résolution spatiale que l'EEG.

Par contre, le dispositif et l'équipement nécessaires à cet examen sont plus coûteux et moins disponibles que pour l'EEG.

UTILISATION DE LA NEUROIMAGERIE EN PSYCHIATRIE

INTRODUCTION

La neuroimagerie structurale sert au diagnostic différentiel en clinique psychiatrique afin d'exclure un trouble dit neurologique (par exemple, scanner cérébral en urgence permettant d'exclure une hémorragie cérébrale). La neuroimagerie fonctionnelle est quant à elle un outil de recherche en psychiatrie alors qu'elle est utilisée en clinique neurologique notamment pour les maladies dégénératives de type maladie d'Alzheimer. Pourtant, la neuroimagerie cérébrale fonctionnelle permet de faire le lien entre de multiples pathologies psychiatriques et leurs substrats neuroanatomiques. Plusieurs circuits ont déjà été mis en évidence comme dans les troubles de l'attention, la dépression, le trouble obsessionnel compulsif, la schizophrénie et le stress post-traumatique. Dans certaines pathologies on peut aussi mettre en évidence des liens plus précis, non plus seulement entre la pathologie générale et le changement d'activité cérébrale, mais, plus spécifiquement, entre un symptôme de cette pathologie et un changement d'activité au niveau d'un site particulier cérébral. Cela a été étudié notamment dans le trouble obsessionnel compulsif et la dépression.

Certaines études ont analysé l'activité cérébrale (1) au repos, (2) d'autres au cours de tâches (i) exécutives, mnésiques ou cognitives (ii) constituées de stimuli externes comme des images de visages ou des sons, ou de stimuli internes comme des images mentales (iii) spécifiques ou non à la pathologie

observée, par exemple en induisant des symptômes spécifiques (tristesse, obsession, etc.). Ces différents modèles permettent de différencier une anomalie présente au repos d'une anomalie, déficit ou hyperactivation, se déclarant lors d'activités cérébrales précises, ce qui permet souvent une définition plus précise des anomalies décelées (Remijnse et al., 2006).

La difficulté en psychiatrie vient de la grande hétérogénéité des pathologies, de la grande variabilité (i) interindividuelle pour une même pathologie (comme la dépression) et (ii) intraindividuelle, au cours du temps, pour un même patient. Cela engendre une faible reproductibilité des études réalisées et nécessite de la part des chercheurs une bonne description des échantillons cliniques afin de mieux interpréter les résultats observés.

ENDOPHÉNOTYPE

Le génotype spécifique des pathologies psychiatriques est difficile à mettre en évidence. Par contre, le phénotype des pathologies psychiatriques est bien connu, ce sont les troubles psychiques rapportés et les comportements observés tant par le patient que par les spécialistes. Pour tenter d'approcher le génotype, le concept d'endophénotype ou phénotype intermédiaire a été proposé. L'endophénotype n'est pas directement observable -contrairement au phénotype- mais est plus facilement quantifiable et est plus proche du génotype que le phénotype. Un endophénotype doit être (i) associé à la maladie, (ii) contrôlé au moins partiellement par la génétique, (iii) objectivement mesurable et (iv) plus simple à étudier que le phénotype (Bigos et Hariri, 2007 ; Hariri et Weinberger, 2003 ; Mitterschiffthaler et al., 2006).

Le fait que certaines pathologies ont un caractère génétique est communément admis. La question reste cependant de savoir quelle est l'anomalie transmise génétiquement. Dans le but d'une meilleure compréhension des maladies psychiatriques et de cette transmission génétique, la neuroimagerie peut permettre de faire un lien avec la génétique et servir à mettre en évidence des endophénotypes liés à une pathologie. Il s'agit de faire le lien entre certains polymorphismes génétiques et des circuits nerveux liés directement à des pathologies psychiatriques. L'imagerie cérébrale a déjà permis de faire ce lien dans différentes pathologies. Dans la schizophrénie par exemple, on a mis en évidence un lien entre le polymorphisme du gène de la catécholamine O-méthyltransférase (COMT) et des différences en IRMf au niveau du cortex préfrontal durant des tâches mnésiques, alors que la tâche en elle-même (phénotype) n'était pas différemment réalisée (Mitterschiffthaler et al., 2006).

Le fait d'utiliser la neuroimagerie pour mettre en évidence des endophénotypes permet d'être plus précis, plus sensible, plus objectif et plus proche de la génétique. Grâce à cela on pourrait mettre en évidence des sous-groupes à l'intérieur des pathologies et ainsi de cibler des traitements appropriés.

DIAGNOSTIC

En dehors de la psychiatrie, la neuroimagerie possède un rôle diagnostique primordial. La neuroimagerie structurelle peut

permettre, entre autres, la mise en évidence de tumeurs cérébrales, de certains foyers épileptogènes et de certains accidents vasculaires cérébraux. La neuroimagerie fonctionnelle quant à elle peut apporter des arguments en faveur d'un diagnostic de dégénérescence cérébrale, telle la maladie d'Alzheimer.

En psychiatrie, la neuroimagerie n'est pas utilisée pour le diagnostic précoce de pathologie, car la clinique prime de manière générale pour le diagnostic. Cependant, elle peut avoir une utilité dans certains troubles complexes où le diagnostic n'est pas clair cliniquement, ou lorsque le patient répond mal à un traitement. Dans de telles situations, une imagerie fonctionnelle peut mettre en évidence des anomalies de l'activité cérébrale, pouvant se révéler typiques d'une pathologie. Par exemple, dans le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), on retrouve des anomalies qui seraient spécifiques du trouble (Rubia et al., 1999 ; Rubia et al., 2005) et qui pourraient se révéler utiles devant une interrogation diagnostique chez un enfant.

Grâce aux techniques de neuroimagerie fonctionnelle, on peut aussi tenter de subdiviser les maladies psychiatriques en sous-types, selon les symptômes et leur corrélation en imagerie (Gustafsson et al., 2000).

Actuellement, les techniques de neuroimagerie ne sont pas utilisées dans la pratique habituelle de la psychiatrie, mais l'expansion de ces techniques et la compréhension grandissante des substrats neuroanatomophysiologiques des maladies psychiatriques pourraient, dans le futur, conférer un rôle diagnostique de plus en plus important à ces techniques.

TRAITEMENT

La neuroimagerie pourrait aussi devenir un outil important dans le traitement des maladies psychiatriques.

L'activité cérébrale observée avant traitement chez les patients qui sont par la suite de bons répondeurs au traitement pourrait être utilisée comme standard prédictif d'une bonne réponse à ce traitement. Ceci a été réalisé pour comparer des traitements pharmacologiques, mais aussi d'autres comme la thérapie comportementale dans le Trouble Obsessionnel Compulsif (Evans et al., 2006 ; Kobayashi et al., 2007).

On peut aussi comparer l'activité cérébrale de différentes pathologies qui sont traitées avec la même molécule chimique. Ces comparaisons permettent d'avoir une meilleure compréhension du mécanisme des médicaments utilisés. Ainsi par exemple, on a pu déterminer que, si la fluoxétine était active dans la dépression et dans les TOC, ce n'était cependant pas par le même mécanisme d'action. En effet, les patterns d'activité pré- et post- traitement, et donc l'action du médicament, ne sont pas du tout les mêmes dans les deux pathologies (Evans et al., 2006).

La neuroimagerie peut s'avérer également utile dans la neurochirurgie des troubles psychiatriques. Tout d'abord elle permet une visualisation précise en préopératoire, ainsi qu'un contrôle postopératoire. Mais elle peut aussi, comme pour les

traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques, apporter un indice prédictif de la réponse au traitement chirurgical.

Grâce aux valeurs prédictives obtenues par la neuroimagerie, il serait alors possible de préconiser un traitement plutôt qu'un autre selon la prédiction d'efficacité. Cela pourrait être particulièrement intéressant dans les cas où le traitement est onéreux, ou dans les cas où le traitement présente des risques d'effets secondaires ou des risques de complications, comme c'est le cas en neurochirurgie.

ILLUSTRATIONS CLINIQUES DE L'INTÉRÊT DE L'IMAGERIE CÉRÉBRALE EN PSYCHIATRIE

Nous allons discuter de cinq pathologies psychiatriques pour lesquelles plusieurs études utilisant la neuroimagerie fonctionnelle ont été réalisées. Il ne s'agit bien sûr pas d'une revue exhaustive de ce qui a été étudié par la neuroimagerie en psychiatrie, mais bien d'illustrations d'application en recherche et en clinique. Pour chacune des pathologies présentées, nous allons préciser (i) les aires cérébrales impliquées, (ii) les fonctions cognitives perturbées et (iii) les applications cliniques qui en découlent.

Il faut signaler que les pathologies étudiées sont très hétérogènes et que les résultats des différentes études réalisées ne sont pas toujours concordants (reproductibilité variable des études). C'est pourquoi il est encore difficile à l'heure actuelle de définir, par des résultats statistiquement significatifs, les sites exacts impliqués et les processus cognitifs perturbés dans ces différentes pathologies. Parfois le nombre de sujets étudiés est faible et il est alors difficile d'obtenir des résultats statistiquement concluants au niveau de la population. Par ailleurs, il faut bien se rendre compte que plus une étude est sélective et contrôlée, plus elle sera reproductible, mais plus on s'éloignera des patients rencontrés en pratique clinique.

DÉPRESSION

Aires cérébrales impliquées. Les anomalies décelées sont un déficit de perfusion au niveau cortical (préfrontal ventromédial, cingulaire et pariétal postérieur), des anomalies au niveau sous-cortical et limbique (région striatale, amygdalienne, hippocampique et thalamique) (Andreasen, 1997 ; Beaugard et al., 1998 ; Drevets, 1998 ; Drevets, 2003 ; Elliott et al., 1997 ; Evans et al., 2006 ; Mitterschiffthaler et al., 2006).

Fonctions cognitives. De nombreux déficits cognitifs (mnésiques, attentionnels ou exécutifs) ont été mis en évidence dans la dépression par l'utilisation de différents tests (Chamberlain et Sahakian, 2006). De plus, certaines caractéristiques de la dépression ont été étudiées (exemple : l'humeur dépressive, l'attention spécifique pour des stimuli négatifs, les ruminations, l'agressivité liée à la dépression) (Dougherty et al., 2004 ; Mitterschiffthaler et al., 2006).

Implications générales et applications cliniques. La neuroimagerie permet une meilleure compréhension de la maladie en faisant le lien entre la neurophysiologie et certaines caractéristiques de la dépression (Mitterschiffthaler et al., 2006). Ainsi, différentes études ont cherché à subdiviser la dépression en plusieurs sous-types et à voir quels étaient les corrélats cérébraux des différents symptômes du syndrome dépressif. Par exemple, Dougherty et al. ont comparé, en utilisant la TEP, (i) les épisodes dépressifs majeurs avec crise d'agressivité (MDD+A), (ii) les épisodes dépressifs majeurs sans crise d'agressivité (MDD-A) et (iii) des sujets contrôles au cours de l'induction de la colère (Dougherty et al., 2004). Ils ont ainsi vu que l'induction de la colère induisait une hyperactivation au niveau ventromédial du cortex préfrontal. Cette hyperactivation était significativement moins importante chez les sujets MDD+A. De plus, chez le sujet contrôle l'hyperactivation est associée à un déficit d'activation au niveau de l'amygdale, alors que chez le sujet MDD+A les variations préfrontales et amygdaliennes vont dans le même sens. Comme on connaît par ailleurs les liens entre le cortex ventromédial préfrontal et l'activité de l'amygdale (Johnstone et al., 2007), on comprend mieux que la régulation émotionnelle perturbée chez les patients déprimés est le résultat d'une dysconnectivité dans un réseau cortical et sous-cortical (Greicius et al., 2007 ; Seminowicz et al., 2004).

Par ailleurs, l'IRM fonctionnelle permet d'obtenir des images prédictives de l'efficacité d'un traitement (Evans et al., 2006 ; Kobayashi et al., 2007), grâce aux patterns d'activité cérébrale en pré-traitement qui varient selon qu'il s'agit d'un bon répondant ou non. Au niveau thérapeutique, signalons aussi l'utilisation de la neuroimagerie en neurochirurgie fonctionnelle (cingulotomie) dans les cas de dépressions sévères et réfractaires aux thérapeutiques habituelles. Celle-ci permettrait une visualisation préalable des sites à atteindre en chirurgie, une visualisation durant l'opération (système de neuronavigation), une visualisation ultérieure de l'acte réalisé, mais aussi peut-être une valeur prédictive de la neurochirurgie tout comme dans les traitements médicamenteux.

TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF (TOC)

Aires cérébrales impliquées. Une hyperactivation a été observée au niveau cortical (orbitofrontal et cingulaire antérieur), ainsi qu'au niveau sous-cortical (région striatale et thalamique) (Evans et al., 2006 ; Menzies et al., 2008 ; Mitterschiffthaler et al., 2006 ; Saxena et Rauch, 2000 ; Whiteside et al., 2004 ; Whiteside et al., 2006). Dans d'autres études, une réduction de l'activité corticale frontostriatale et une hyperactivité (peut-être compensatrice) des régions corticales (préfrontale dorso-latérale et cingulaire), ainsi qu'au niveau hippocampique et parahippocampique ont été mises en évidence (Rauch et al., 1997).

Fonctions cognitives. De nombreux tests ont mis en évidence plusieurs déficits cognitifs chez les patients obsessionnels-compulsifs (Chamberlain et al., 2005). Les inhibitions cognitive et comportementale pourraient être des marqueurs endophénotypiques du trouble. Utilisant un autre paradigme dans ce

trouble (tâche d'apprentissage réversible qui consiste à apprendre à détecter une cible d'une manière puis de la manière inverse) une étude a exploré les circuits de la récompense, ceux de la punition et les changements affectifs qui découlent de l'activation de ces deux circuits (Remijne et al., 2006).

Implications générales et applications cliniques. Certaines études ont subdivisé le trouble obsessionnel compulsif par symptômes (Mitterschiffthaler et al., 2006) (lavage, vérification et accumulation) et elles tendent à montrer que les différents symptômes sont influencés par des voies nerveuses distinctes (Mataix-Cols et al., 2004).

La neuroimagerie peut aussi servir à la prédiction de réponse au traitement (Evans et al., 2006 ; Kobayashi et al., 2007). Il existe, tout comme pour la dépression, des patterns d'activité cérébrale en prétraitement différents pour les répondeurs ou les non répondeurs au traitement. Par exemple, les bons répondeurs au traitement par inhibiteurs sélectifs de la capture de la sérotonine (ISRS) auraient une hypoactivation orbitofrontale gauche, alors qu'au contraire, les bons répondeurs au traitement par thérapies comportementales auraient plutôt une hyperactivation de ce site (Evans et al., 2006). Dans une autre étude, un lien entre un déficit de l'activité orbitofrontale, une hyperactivité du cortex cingulaire postérieur et une bonne réponse au traitement par fluvoxamine a été mis en évidence chez des patients spécifiquement atteints de TOC avec thème de contamination (Rauch et al., 2002). Certaines recherches ont aussi été réalisées pour tenter de trouver des loci qui pourraient prédire une bonne réponse à la neurochirurgie. Une étude a ainsi été réalisée, de façon rétrospective chez des patients présentant un TOC et ayant subi une cingulotomie antérieure. Une relation entre les bons répondeurs (évalués selon l'échelle Y-BOCS) et une augmentation du métabolisme au niveau cingulaire postérieur droit a été mise en évidence (Rauch et al., 2001).

LE STRESS POST TRAUMATIQUE (PTSD)

Aires cérébrales impliquées. Les anomalies décelées dans le PTSD se situeraient au niveau cortical (préfrontal médial, frontal inférieur, cingulaire antérieur) et au niveau limbique (régions amygdaliennes et hippocampique) (Bremner, 2007 ; Hull, 2002 ; Phan et al., 2006 ; Rauch et al., 2006 ; Rossi et al., 2006 ; Shin et al., 2004). Des études réalisées en TEP comparent des vétérans de la guerre du Vietnam avec et sans PTSD et des sujets contrôles (Rauch et al., 2006 ; Shin et al., 2004). Une étude montre un déficit d'activité au niveau du cortex préfrontal médial et une hyperactivité au niveau amygdalien, ces deux anomalies étant inversement proportionnelles, durant la symptomatologie du PTSD (reviviscence des événements traumatisants) (Rauch et al., 2006). Par contre, dans une autre étude, les deux zones citées sont hypoactivées et les anomalies observées seraient proportionnelles à l'ampleur des symptômes (Shin et al., 2004).

Fonctions cognitives. De nombreuses fonctions cognitives seraient perturbées, comme les troubles mnésiques (Bremner, 2007 ; Hull, 2002 ; McNally, 2006), le conditionnement à la

peur, l'habituation, l'extinction, les interactions cognitives et émotionnelles, le traitement d'informations émotionnelles relatives à soi et aux autres (Liberzon et Sripada, 2008 ; Rauch et al., 2006).

Implications générales et applications cliniques. Les études en imagerie cérébrale ont permis de mieux comprendre la physiopathologie du PTSD. (i) De manière générale, le système limbique serait relié à la mémoire autobiographique épisodique, à l'anxiété et à la peur. L'amygdale aurait un rôle dans l'acquisition des associations engendrant la peur et l'hippocampe dans l'appréciation de la sécurité de l'environnement, dans l'apprentissage et la mémoire (Rauch et al., 2006). (ii) Au niveau cortical, le cortex préfrontal aurait un rôle dans l'attention portée aux stimuli liés au traumatisme, dans les réponses à la peur et dans la mémoire verbale (Hull, 2002 ; Rauch et al., 2006). De plus, le cortex médial préfrontal serait impliqué dans la contextualisation des stimuli, et la dérégulation de cette fonction de contextualisation jouerait un rôle clé dans la constitution des symptômes du PTSD (Liberzon et Sripada, 2008). Au niveau frontal inférieur, l'aire de Broca jouerait un rôle dans l'expression, la communication et la description de l'expérience traumatisante. Enfin, le cortex cingulaire aurait un rôle dans les réponses émotionnelles (Hull, 2002).

Les applications cliniques décrites jusqu'à présent sont surtout d'ordre thérapeutique. Premièrement, la neuroimagerie a un rôle dans la recherche de cible thérapeutique (Hull, 2002 ; Rossi et al., 2006) : par exemple, on cherche à prévenir, stopper ou inverser les dommages hippocampiques (Hull, 2002). Ensuite, une hypothèse a été émise selon laquelle la stimulation transcrânienne magnétique au niveau dorsolatéral préfrontal serait bénéfique dans les symptômes d'évitement et d'anxiété (Rossi et al., 2006). Enfin, grâce à la neuroimagerie, on a pu faire le lien entre la difficulté à réaliser des thérapies basées sur l'expression verbale dans le PTSD et l'hypoactivité perçue au niveau de l'aire de Broca (Hull, 2002).

SCHIZOPHRÉNIE

Aires cérébrales impliquées. Les anomalies mises en évidence se situent au niveau cortical (préfrontal -déficit d'activation-, temporal -suractivation-, pariétal et cingulaire), au niveau sous-cortical et limbique (striatal, thalamique et parahippocampique) et au niveau du cervelet (Andreasen, 1997 ; Haenschel et al., 2007 ; Heckers et al., 1999 ; Hugdahl et al., 2004 ; Rubia et al., 2001).

Fonctions cognitives. De nombreux domaines cognitifs sont altérés chez les patients schizophrènes : l'attention, les fonctions exécutives, la mémoire de travail verbale et visuospatiale, d'autres types de mémoire comme la mémoire sémantique et épisodique, et l'apprentissage (Frangou et al., 2008 ; Kuperberg et Heckers, 2000 ; Mortimer, 1997 ; Sharma et Antonova, 2003 ; Tyson et al., 2006 ; Weinberger et Gallhofer, 1997).

Implications générales et applications cliniques. La neuroimagerie permet de proposer des sous-types cliniques (endophénotypes) de la schizophrénie. On a pu par exemple montrer que les

anomalies frontales étaient plutôt associées à une schizophrénie déficitaire (prédominance de symptômes négatifs), alors que les anomalies temporales étaient plutôt associées à une schizophrénie non déficitaire (Heckers et al., 1999).

Une autre façon de caractériser la schizophrénie est de la différencier sur un mode temporel. Ainsi, on a essayé d'établir la différence entre l'état psychotique et le trait psychotique. Pour un même patient, l'activité cérébrale sera différente dans le temps, suite à la prise du traitement neuroleptique. Le déficit d'activation fronto-thalamo-cortical gauche est plutôt lié au trait psychotique, alors que le déficit au niveau du circuit droit est plutôt lié à l'état psychotique (Mendrek et al., 2004).

Différents troubles cognitifs ont pu être associés à des modulations du métabolisme cérébral. L'IRM fonctionnelle associée à des tâches arithmétiques a montré une diminution de l'activation au niveau préfrontal et une suractivation (peut-être compensatrice) au niveau pariétal (Hugdahl et al., 2004). Certaines études ont étudié les hallucinations. On a pu montrer des diminutions du flux sanguin au niveau du centre de la parole et de l'aire motrice secondaire chez les personnes présentant des phénomènes hallucinatoires. Des examens réalisés durant les hallucinations ont pu, quant à eux, montrer une activation au niveau du cortex cingulaire antérieur, du striatum, du thalamus, au niveau parahippocampique et du cervelet (Andreasen, 1997). D'autres études ont étudié la mémoire : par exemple une étude a utilisé les PE pour étudier la mémoire de travail (Haenschel et al., 2007). Grâce aux PEV et à l'IRM fonctionnelle, associés à des tâches de mémoire visuelle (encodage et restitution), elle a pu mettre en évidence un déficit visuel (au niveau des potentiels évoqués) et une diminution de l'activation des aires visuelles associées en IRM fonctionnelle. Cela suggère un déficit précoce de traitement de l'information (processing) dans la schizophrénie.

TROUBLE DU DÉFICIT DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITÉ (TDAH)

Aires cérébrales impliquées. La majorité des études montrent des anomalies au niveau cortical sous forme soit d'une hypoactivité (ventrolatéral préfrontal et cingulaire antérieur) soit d'une

hyperactivité (aires sensibles primaires) ainsi que des anomalies sous-corticales (striatum) et cérébelleuses (Bush et al., 1999 ; Bush et al., 2005 ; Durston, 2003 ; Gustafsson et al., 2000 ; Kelly et al., 2007 ; Lou et al., 1984 ; Lou et al., 1989 ; Lou et al., 1990 ; Lou et al., 1998 ; Mitterschiffthaler et al., 2006 ; Pliszka et al., 2006 ; Rubia et al., 1999 ; Rubia et al., 2005 ; Shaw et al., 2007).

Fonctions cognitives. Le déficit mis en évidence se situerait au niveau des fonctions exécutives, qui comprennent la manière dont vont être planifiés les actes de résolution d'un problème, la capacité de résolution des problèmes, la mémoire de travail, l'inhibition des actes inappropriés et la possibilité de les remplacer par d'autres appropriés (voir par exemple (Castellanos et al., 2006 ; Nichols et Waschbusch, 2004).

Implications générales et applications cliniques. Différents troubles cognitifs ont été corrélés à une modulation de l'activité cérébrale. Ainsi, l'anomalie décrite au niveau des aires sensibles primaires (Shaw et al., 2007) pourrait être reliée à un hyperfonctionnement des processus sensitifs. Le déficit au niveau cingulaire serait, lui, plus particulièrement lié au déficit d'attention, de motivation, à l'inhibition et à la prise de décision (Bush et al., 1999). Plusieurs études se sont intéressées au contrôle de l'inhibition chez les patients TDAH (Pliszka et al., 2006 ; Rubia et al., 2005). Par exemple, chez les patient ayant un TDAH, il y a un défaut d'activation du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal ventrolatéral gauche, après un échec d'inhibition (Pliszka et al., 2006). De plus, chez des patients TDAH exempts de tout traitement pharmacologique, une diminution d'activation du cortex préfrontal inférieur droit surviendrait lorsque l'inhibition motrice est un succès et surviendrait au niveau du cortex cingulaire postérieur et du précuneus lorsque l'inhibition est un échec (Rubia et al., 2005). Ces études nous montrent que les patients TDAH auraient de moins bonnes réponses à l'erreur et au conflit.

Par ailleurs, d'un point de vue étiopathogénique, le TDAH serait divisé en un trouble neurodéveloppemental lié à un déficit au niveau du lobe frontal et en un trouble cognitivo-moteur lié à des anomalies temporales, cérébelleuses et sous-corticales (Gustafsson et al., 2000).

CONCLUSION

Bien que réservée longtemps à la recherche, l'imagerie cérébrale pourrait bientôt prendre une place de plus en plus importante en clinique tant (i) pour l'identification d'endophénotypes permettant de se rapprocher du génotype de certains troubles psychiques que (ii) pour la mise au point diagnostique et (iii) pour la prédiction de réponse à un traitement.

Les méthodes d'imagerie sont nombreuses et permettent, seules ou en association, de mettre l'accent sur la structure du cerveau (résolution structurelle) et / ou le fonctionnement des régions cérébrales, ainsi que d'avoir une idée quant au déroulement temporel des événements neuronaux perturbés (résolution temporelle).

Nous avons illustré brièvement les applications cliniques de la neuroimagerie en présentant cinq maladies psychiatriques fréquentes (le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité, la dépression, le trouble obsessionnel compulsif, le stress post-traumatique et la schizophrénie).

RÉSUMÉ

La neuroimagerie cérébrale a une place grandissante en psychiatrie. Au départ uniquement structurale, elle permet une meilleure compréhension de la physiopathologie des troubles psychiatriques par ses applications fonctionnelles. Même si les premières utilisations de l'imagerie en psychiatrie étaient réservées à la recherche scientifique, de nombreux rôles potentiels tant pour le diagnostic que le traitement semblent émerger. Nous présentons dans cet article les différents outils

d'imagerie cérébrale structurale et fonctionnelle. Ensuite nous évoquons la place de ces outils en psychiatrie tant pour la recherche que pour la clinique. Enfin, nous décrivons brièvement les régions cérébrales impliquées et quelques illustrations cliniques de la neuroimagerie cérébrale dans cinq maladies psychiatriques fréquentes (le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité, la dépression, le trouble obsessionnel compulsif, le stress post-traumatique et la schizophrénie).

RÉFÉRENCES

- Andreasen N.C.** Linking mind and brain in the study of mental illnesses : a project for a scientific psychopathology. *Science* 275, 1586-1593 (1997).
- Beaugard M., Leroux J.M., Bergman S., Arzoumanian Y., Beaudoin G., Bourgoin P., Stip E.** The functional neuroanatomy of major depression : an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport* 9, 3253-3258 (1998).
- Bigos K.L., Hariri A.R.** Neuroimaging : technologies at the interface of genes, brain, and behavior. *Neuroimaging Clin N Am* 17, 459-467, viii (2007).
- Bremner J.D.** Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders. *Neuroimaging Clin N Am* 17, 523-538, ix (2007).
- Bush G., Frazier J.A., Rauch S.L., Seidman L.J., Whalen P.J., Jenike M.A., Rosen B.R., Biederman J.** Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 45, 1542-1552 (1999).
- Bush G., Valera E.M., Seidman L.J.** Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder : a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 57, 1273-1284 (2005).
- Castellanos F.X., Sonuga-Barke E.J., Milham M.P., Tannock R.** Characterizing cognition in ADHD : beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci* 10, 117-123 (2006).
- Chamberlain S.R., Blackwell A.D., Fineberg N.A., Robbins T.W., Sahakian B.J.** The neuropsychology of obsessive compulsive disorder : the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* 29, 399-419 (2005).
- Chamberlain S.R., Sahakian B.J.** The neuropsychology of mood disorders. *Curr Psychiatry Rep* 8, 458-463 (2006).
- Dougherty D.D., Rauch S.L., Deckersbach T., Marci C., Loh R., Shin L.M., Alpert N.M., Fischman A.J., Fava M.** Ventromedial prefrontal cortex and amygdala dysfunction during an anger induction positron emission tomography study in patients with major depressive disorder with anger attacks. *Arch Gen Psychiatry* 61, 795-804 (2004).
- Drevets W.C.** Functional neuroimaging studies of depression : the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 49, 341-361 (1998).
- Drevets W.C.** Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 985, 420-444 (2003).
- Durston S.** A review of the biological bases of ADHD : what have we learned from imaging studies ? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 9, 184-195 (2003).
- Elliott R., Baker S.C., Rogers R.D., O'leary D.A., Paykel E.S., Frith C.D., Dolan R.J., Sahakian B.J.** Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task : a study using positron emission tomography. *Psychol Med* 27, 931-942 (1997).
- Evans K.C., Dougherty D.D., Pollack M.H., Rauch S.L.** Using neuroimaging to predict treatment response in mood and anxiety disorders. *Ann Clin Psychiatry* 18, 33-42 (2006).
- Frangou S., Hadjulis M., Vourdas A.** The Maudsley early onset schizophrenia study : cognitive function over a 4-year follow-up period. *Schizophr Bull* 34, 52-59 (2008).
- Greicius M.D., Flores B.H., Menon V., Glover G.H., Solvason H.B., Kenna H., Reiss A.L., Schlaggar A.F.** Resting-state functional connectivity in major depression : abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 62, 429-437 (2007).
- Gustafsson P., Thernlund G., Ryding E., Rosen I., Cederblad M.** Associations between cerebral blood-flow measured by single photon emission computed tomography (SPECT), electro-encephalogram (EEG), behaviour symptoms, cognition and neurological soft signs in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Acta Paediatr* 89, 830-835 (2000).
- Haenschel C., Bittner R.A., Haertling F., Rotarska-Jagiela A., Maurer K., Singer W., Linden D.E.** Contribution of impaired early-stage visual processing to working memory dysfunction in adolescents with schizophrenia : a study with event-related potentials and functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 64, 1229-1240 (2007).
- Hariri A.R., Weinberger D.R.** Imaging genomics. *Br Med Bull* 65, 259-270 (2003).
- Heckers S., Goff D., Schacter D.L., Savage C.R., Fischman A.J., Alpert N.M., Rauch S.L.** Functional imaging of memory retrieval in deficit vs nondeficit schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56, 1117-1123 (1999).
- Hugdahl K., Rund B.R., Lund A., Asbjornsen A., Egeland J., Ersland L., Landro N.I., Roness A., Stordal K.I., Sundet K., Thomsen T.** Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression. *Am J Psychiatry* 161, 286-293 (2004).
- Hull A.M.** Neuroimaging findings in post-traumatic stress disorder. Systematic review. *Br J Psychiatry* 181, 102-110 (2002).
- Johnstone T., Van Reekum C.M., Urry H.L., Kalin N.H., Davidson R.J.** Failure to regulate : counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci* 27, 8877-8884 (2007).
- Kelly A.M., Margulies D.S., Castellanos F.X.** Recent advances in structural and functional brain imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 9, 401-407 (2007).
- Kobayashi N., Kato M., Hoeft F.** [Contribution of neuroimaging in the prediction of outcome in neuropsychiatric disorders and learning disabilities]. *Brain Nerve* 59, 1203-1210 (2007).
- Kuperberg G., Heckers S.** Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 10, 205-210 (2000).
- Laureys S., Peigneux P., Goldman S.** in *Brain imaging.*, New York, 155-166 (2002).
- Liberzon I., Sripada C.S.** The functional neuroanatomy of PTSD : a critical review. *Prog Brain Res* 167, 151-169 (2008).
- Lou H.C., Henriksen L., Bruhn P.** Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol* 41, 825-829 (1984).
- Lou H.C., Henriksen L., Bruhn P., Borner H., Nielsen J.B.** Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 46, 48-52 (1989).
- Lou H.C., Henriksen L., Bruhn P.** Focal cerebral dysfunction in developmental learning disabilities. *Lancet* 335, 8-11 (1990).

- Lou H.C., Andresen J., Steinberg B., Mclaughlin T., Friberg L.** The striatum in a putative cerebral network activated by verbal awareness in normals and in ADHD children. *Eur J Neurol* 5, 67-74 (1998).
- Mataix-Cols D., Wooderson S., Lawrence N., Brammer M.J., Speckens A., Phillips M.L.** Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 61, 564-576 (2004).
- Mazziota J.C., Frackowiak R.S.** in *The study of Human Disease with Brain Mapping methods.*, San Diego., 3-31 (2000).
- McNally R.J.** Cognitive abnormalities in post-traumatic stress disorder. *Trends Cogn Sci* 10, 271-277 (2006).
- Mendrek A., Laurens K.R., Kiehl K.A., Ngan E.T., Stip E., Liddle P.F.** Changes in distributed neural circuitry function in patients with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 185, 205-214 (2004).
- Menzies L., Chamberlain S.R., Laird A.R., Thelen S.M., Sahakian B.J., Bullmore E.T.** Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 32, 525-549 (2008).
- Mitterschiffthaler M.T., Ettinger U., Mehta M.A., Mataix-Cols D., Williams S.C.** Applications of functional magnetic resonance imaging in psychiatry. *J Magn Reson Imaging* 23, 851-861 (2006).
- Mortimer A.M.** Cognitive function in schizophrenia – do neuroleptics make a difference? *Pharmacol Biochem Behav* 56, 789-795 (1997).
- Nichols S.L., Waschbusch D.A.** A review of the validity of laboratory cognitive tasks used to assess symptoms of ADHD. *Child Psychiatry Hum Dev* 34, 297-315 (2004).
- Phan K.L., Britton J.C., Taylor S.F., Fig L.M., Liberzon I.** Corticolimbic blood flow during nontraumatic emotional processing in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63, 184-192 (2006).
- Pliszka S.R., Glahn D.C., Semrud-Clikeman M., Franklin C., Perez R., 3rd, Xiong J., Liotti M.** Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naive or in long-term treatment. *Am J Psychiatry* 163, 1052-1060 (2006).
- Rauch S.L., Savage C.R., Alpert N.M., Dougherty D., Kendrick A., Curran T., Brown H.D., Manzo P., Fischman A.J., Jenike M.A.** Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9, 568-573 (1997).
- Rauch S.L., Dougherty D.D., Cosgrove G.R., Cassem E.H., Alpert N.M., Price B.H., Nierenberg A.A., Mayberg H.S., Baer L., Jenike M.A., Fischman A.J.** Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 50, 659-667 (2001).
- Rauch S.L., Shin L.M., Dougherty D.D., Alpert N.M., Fischman A.J., Jenike M.A.** Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology* 27, 782-791 (2002).
- Rauch S.L., Shin L.M., Phelps E.A.** Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research – past, present, and future. *Biol Psychiatry* 60, 376-382 (2006).
- Remijnse P.L., Nielen M.M., Van Balkom A.J., Cath D.C., Van Oppen P., Uylings H.B., Veltman, D.J.** Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63, 1225-1236 (2006).
- Rossi S., Cappa S.F., Ulivelli M., De Capua A., Bartalini S., Rossini P.M.** rTMS for PTSD: induced merciful oblivion or elimination of abnormal hypermnnesia? *Behav Neurol* 17, 195-199 (2006).
- Rubia K., Overmeyer S., Taylor E., Brammer M., Williams S.C., Simmons A., Bullmore E.T.** Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 156, 891-896 (1999).
- Rubia K., Russell T., Bullmore E.T., Soni W., Brammer M.J., Simmons A., Taylor E., Andrew C., Giampietro V., Sharma T.** An fMRI study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophr Res* 52, 47-55 (2001).
- Rubia K., Smith A.B., Brammer M.J., Toone B., Taylor E.** Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD. *Am J Psychiatry* 162, 1067-1075 (2005).
- Saxena S., Rauch S.L.** Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 23, 563-586 (2000).
- Seminowicz D.A., Mayberg H.S., McIntosh A.R., Goldapple K., Kennedy S., Segal Z., Rafi-Tari S.** Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage* 22, 409-418 (2004).
- Sharma T., Antonova L.** Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr Clin North Am* 26, 25-40 (2003).
- Shaw P., Eckstrand K., Sharp W., Blumenthal J., Lerch J.P., Greenstein D., Clasen L., Evans A., Giedd J., Rapoport J.L.** Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 19649-19654 (2007).
- Shin L.M., Orr S.P., Carson M.A., Rauch S.L., Macklin M.L., Lasko N.B., Peters P.M., Metzger L.J., Dougherty D.D., Cannistraro P.A., Alpert N.M., Fischman A.J., Pitman R.K.** Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Arch Gen Psychiatry* 61, 168-176 (2004).
- Shulman R.G.** Functional imaging studies: linking mind and basic neuroscience. *Am J Psychiatry* 158, 11-20 (2001).
- Tyson P.J., Laws K.R., Flowers K.A., Tyson A., Mortimer A.M.** Cognitive function and social abilities in patients with schizophrenia: relationship with atypical antipsychotics. *Psychiatry Clin Neurosci* 60, 473-479 (2006).
- Weinberger D.R., Gallhofer B.** Cognitive function in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 12 Suppl 4, S29-36 (1997).
- Whiteside S.P., Port J.D., Abramowitz J.S.** A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 132, 69-79 (2004).
- Whiteside S.P., Port J.D., Deacon B.J., Abramowitz J.S.** A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *Psychiatry Res* 146, 137-147 (2006).

M. Desseilles

Université de Liège, Service de Psychiatrie et de
Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège