

## مقایسه یافته‌های موجود در تصویربرداری تشدید میدان مغناطیسی مغز مبتلایان به بیماری اسکیزوفرنی با افراد غیر مبتلا \*

نازنین فرشچیان<sup>۱</sup>؛ پیمان ملکی آهنگری<sup>۱\*</sup>؛ بهزاد تن قطاری<sup>۱</sup>؛ حبیب‌ا... خزایی<sup>۲</sup>؛ منصور رضایی<sup>۳</sup>

### چکیده

زمینه: با توجه به شیوع بالای بیماری اسکیزوفرنی، پژوهش بر روی تغییرات ساختاری در مغز این بیماران، مورد علاقه محققین علم پزشکی بوده است. این مطالعه به منظور مقایسه بین یافته‌های موجود در تصویربرداری تشدید میدان مغناطیسی مغز مبتلایان به بیماری اسکیزوفرنی با افراد غیر مبتلا صورت گرفت.

روش‌ها: در این مطالعه تحلیلی - مقایسه‌ای، متغیرهای مشهود در تصاویر MRI مغز شامل میانگین حجم بطن‌های جانبی و مایع مغزی- نخاعی (متغیرهای کیفی)، لوب‌های تمپورال، تالاموس‌ها، هیپوکامپ‌ها و اونکوس‌ها (متغیرهای کمی) در ۲۲ بیمار و ۵۴ نفر سالم همسان به عنوان گروه شاهد مورد مقایسه قرار گرفتند که برای آنالیز متغیرهای کیفی از آزمون کای-اسکویر و کمی از آزمون تی مستقل استفاده گردید.

یافته‌ها: آنالیز آماری نشان داد که تغییرات مستقل از سن و جنس بوده و از توزیع یکسان و طبیعی در هر دو گروه برخوردار است. حجم بطن‌های جانبی، اختلاف معناداری نداشت ( $P>0/05$ ). حجم مایع مغزی- نخاعی در گروه بیمار نسبت به شاهد بیشتر بود ( $P<0/001$ ). متوسط حجم لوب‌های تمپورال در گروه شاهد ۲۱۹۰۰۰ و بیماران ۱۶۰۰۰۰ میلی‌متر مکعب و به همان ترتیب در مورد تالاموس‌ها ۲۴۰۰۰ و ۱۵۹۰۰، هیپوکامپ‌ها ۸۵۸۶ و ۳۵۱۳ و برای اونکوس‌های دو طرف مغزی ۲۷۹۰۰ و ۱۶۰۰۰ محاسبه شد. نتایج تحلیل‌های آماری نشان داد که در گروه بیمار، تمامی متغیرهای مذکور نسبت به گروه شاهد کاهش معناداری دارد ( $P<0/001$ ).

نتیجه‌گیری: در مغز بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، تغییرات ساختمانی خاصی نظیر افزایش حجم مایع مغزی- نخاعی و کاهش حجم لوب‌های تمپورال، تالاموس‌ها، هیپوکامپ‌ها و اونکوس‌ها دیده می‌شود و MRI روش مناسبی برای نشان دادن این تغییرات می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: اسکیزوفرنی، MRI، هیپوکامپ، اونکوس

«دریافت: ۱۳۹۰/۵/۱۱ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۰/۲۷»

۱. گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲. گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳. عضو مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقای سلامت و گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع)، تلفن: ۰۸۳۱-۴۲۷۶۳۱۰

Email: drpaymanmaleki@yahoo.com

\* این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی آقای پیمان ملکی آهنگری جهت اخذ درجه تخصص رشته رادیولوژی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

### مقدمه

می‌شود. این بیماری اولین بار به وسیله بندیکت مورل

(Benedict Morel) تحت عنوان demance precoce معرفی

شد. بیماری ۱ درصد از جمعیت را در طول عمر خود

اسکیزوفرنی یک بیماری پسیکوتیک ناشناخته مغزی

است که موجب ناتوانی مزمن و شدید در افراد مبتلا

تغییرات در مراحل اولیه بیماری قابل مشاهده است (۳). در بررسی های دیگر MRI بیماران، کاهش حجم لوب های تمپورال، تالاموس ها، هیپوکامپ ها و اونکوس ها نسبت به افراد غیر مبتلا گزارش شده است (۴ و ۵). تحقیقات جدیدتر، این فرضیه را مطرح نمود که در افراد با سابقه فامیلی و ژنتیکی بیماری، تغییرات ساختمانی در مغز و به خصوص کاهش حجم لوب تمپورال زودتر از علائم بیماری می تواند نمود پیدا کند و این می تواند دریچه ای نو در جهت تشخیص زودهنگام بیماری در افراد مستعد باشد (۶).

همچنین در یک مطالعه منفرد در مقایسه MRI مغز افراد بیمار با غیر مبتلا، حجم تالاموس ها کاهش قابل ملاحظه ای را در بیماران اسکیزوفرنیک نشان داده است (۷).

با توجه به عدم انجام مطالعه مشابه بر روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در ایران و با در نظر گرفتن احتمال تفاوت های نژادی، مطالعه حاضر با هدف مقایسه یافته های MRI بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و افراد سالم انجام شد.

### مواد و روش ها

این مطالعه از نوع تحلیلی-مقایسه ای بود. حجم نمونه با استفاده از فرمول محاسبه حجم نمونه برای مقایسه میانگین دو جامعه، با اطمینان ۹۵ و توان ۹۰ درصد و با توجه به نتایج سایر مطالعات، ۲۲ بیمار تعیین گردید. ۵۴ نفر هم به عنوان کنترل انتخاب شد.

در ابتدا با توجه به حجم نمونه، افراد مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی مزمن با مدت ابتلای بیش از ۲ سال و صرف نظر از نوع علائم خلقی مثبت یا منفی از میان بیمارانی که توسط روانپزشک جهت رد علل ارگانیک به مرکز تصویربرداری فرستاده می شدند انتخاب شدند. هم زمان، گروه شاهد از میان مراجعه کنندگان به مرکز تصویربرداری که بر مبنای پرسشنامه فاقد معیارهای DSMIV اسکیزوفرنی بودند پس از همسان سازی سن و

مبتلا می کند و میزان بروز آن بین ۱/۰-۰/۵ در ۱۰۰۰ می باشد. میزان بروز بیماری در هر دو جنس یکسان است و سن شروع علائم بین ۴۵-۱۵ سال می باشد (۱).

تشخیص این بیماری براساس تظاهرات بالینی بوده و از متداول ترین آن ها معیارهای تشخیصی بر اساس DSM IV است که شامل:

الف- دو علامت یا بیشتر از علائم هذیان، توهم، گفتار درهم ریخته، رفتار درهم ریخته و علائم منفی شامل عاطفه سطحی، ناگویی و بی ارادگی که بدون درمان، حداقل برای یک دوره یک ماهه وجود داشته باشد.

ب- اختلال عملکرد اجتماعی/شغلی.

ج- علامت های بیماری به مدت ۶ ماه به طور دایم باقی بماند که حداقل یک ماه از این ۶ ماه باید شامل علائمی از معیارهای بند الف باشد (در صورت درمان، کم تر از این مدت هم می تواند باشد).

د- رد اختلال اسکیزوافکتیو و اختلال خلقی.

ه- رد سوء مصرف مواد.

و- ارتباط با اختلال فراگیر؛ اگر تاریخچه اختلال اوتستیک یا اختلال فراگیر رشد دیگر وجود دارد تشخیص اسکیزوفرنی تنها در صورتی اضافه می گردد که هذیان یا توهم بارزی به مدت حداقل یک ماه (بدون درمان) وجود داشته باشد (۱).

با پیشرفت های تکنولوژیک اخیر در تصویربرداری تشدید میدان مغناطیسی (MRI)، بررسی های متعدد به صورت پراکنده بر روی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و مقایسه یافته های آن با افراد غیر مبتلا صورت گرفته و به نتایج جالب و گاهی متناقض منجر گردیده است. این تحقیقات نشان می دهد حجم مایع مغزی-نخاعی و بطن های جانبی در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی نسبت به افراد غیر مبتلا افزایش می یابد و این تغییرات حتی در افراد ناقل بیماری نیز با درجانی قابل مشاهده است (۲).

در مطالعات دیگر بر روی یافته های MRI مغز مبتلایان به اسکیزوفرنی معلوم شد حجم ماده خاکستری و سفید نسبت به گروه سالم کاهش یافته و جالب این که این

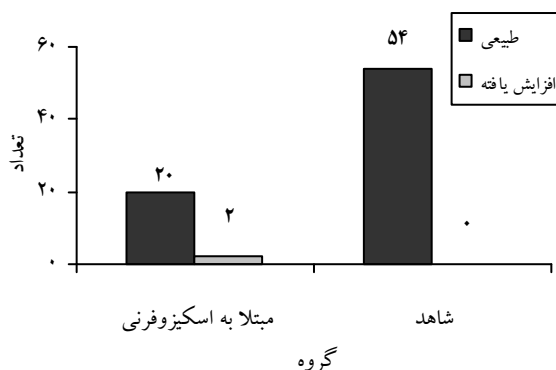
جدول ۱- فراوانی گروه‌های مورد مطالعه بر اساس جنس

| گروه مورد مطالعه | جنس   |      | کل   |
|------------------|-------|------|------|
|                  | مرد   | زن   |      |
| شاهد             | تعداد | ۳۴   | ۲۰   |
|                  | درصد  | ۶۳   | ۳۷   |
| اسکیزوفرنی       | تعداد | ۱۱   | ۱۱   |
|                  | درصد  | ۵۰   | ۵۰   |
| کل               | تعداد | ۴۵   | ۳۱   |
|                  | درصد  | ۵۹/۲ | ۴۰/۸ |

(P&gt;۰/۰۵) (نمودار ۱).

از طرف دیگر، حجم مایع مغزی- نخاعی در دو گروه مبتلا به اسکیزوفرنی به‌طور معناداری بیشتر از گروه غیرمبتلا بود (P<۰/۰۰۱) (نمودار ۲).

در بررسی متغیرهای کمی مورد مطالعه، متوسط حجم لوب‌های تمپورال در گروه شاهد ۲۱۹۰۰۰ و در بیماران ۱۶۰۰۰۰ میلی‌متر مکعب و به‌همان ترتیب در مورد تالاموس‌ها ۲۴۰۰۰۰ در مقابل ۱۵۹۰۰۰، هیپوکامپ‌ها ۸۸۵۶ در مقابل ۳۵۱۳ و برای اونکوس‌های دو طرف مغزی ۲۷۹۰۰ در مقابل ۱۶۰۰۰ میلی‌متر مکعب محاسبه شد. نتایج تحلیل‌های آماری نشان داد که در گروه بیمار، تمامی متغیرهای مذکور نسبت به گروه شاهد، کاهش معناداری وجود دارد (P<۰/۰۰۱) (جدول ۲).



نمودار ۱- مقایسه فراوانی افزایش حجم بطن‌های جانبی در دو گروه مورد مطالعه

جنس انتخاب شدند. افراد دارای سن بالا، افراد معتاد، کسانی که سابقه مصرف داروهای روان‌گردان و یا بیماری‌های متابولیک داشتند از این مطالعه حذف شدند. ابزار مورد استفاده، دستگاه MRI مارک فیلیپس (Release 7) با شدت میدان مغناطیسی ۱ تسلا بود.

تصویر برداری در سکانس‌های T2، FLAIR و T1 در سه نمای آگزیکال، کرونال و ساژیتال (روتین) انجام شد. معیارهای حجم مایع مغزی- نخاعی و بطن‌های جانبی به‌صورت کیفی و بر اساس تغییرات ظاهری و حجم لوب‌های تمپورال، تالاموس‌ها، هیپوکامپ‌ها و اونکوس‌های مغزی به‌کمک نرم‌افزارهای موجود در دستگاه تصویربرداری MRI و با کمک سیستم PACS (picture archiving and communicating system) اندازه‌گیری و ضمن مشورت با استاد مشاور رادیولوژی در فرم مخصوص مربوط به هر فرد که شامل سن و جنس نیز می‌شد درج گردید. در نهایت، تفاوت‌های موجود در MRI مغزی مبتلایان به بیماری اسکیزوفرنی با افراد غیرمبتلا مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای مقایسه برخی متغیرها و همسان‌سازی آن‌ها از آزمون لون و t مستقل و در صورت نیاز از آزمون ناپارامتری U من ویتنی استفاده شد. برای متغیرهای کیفی مثل جنس، حجم بطن‌های جانبی و مایع مغزی- نخاعی از آزمون مجذور کای یا در صورت نیاز، آزمون دقیق فیشر استفاده شد.

## یافته‌ها

در این تحقیق، هر دو گروه مورد مطالعه از نظر جنس از توزیع همسان و یکنواخت برخوردار بودند (جدول ۱). بررسی متغیرهای جنس و سن، بیانگر مستقل بودن آن‌ها از تغییرات سایر متغیرها می‌باشد. همچنین توزیع این دو متغیر در هر دو گروه از الگوی طبیعی و یکسانی تبعیت می‌کند (جدول ۱ و ۲) (P>۰/۰۵).

در بررسی متغیرهای کیفی، حجم بطن‌های جانبی در گروه بیمار و گروه شاهد تفاوت معناداری با هم نداشت

جدول ۲- مقایسه متغیرهای کمی در گروه های مورد مطالعه

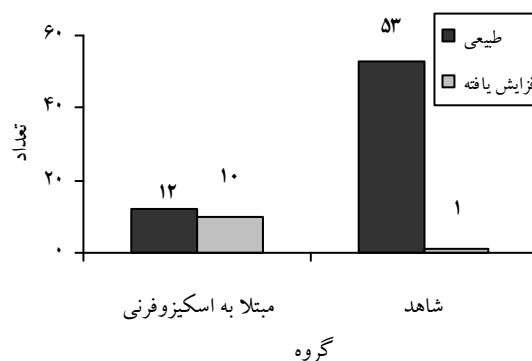
| گروه                                | تعداد | متوسط   | انحراف استاندارد | Pvalue |
|-------------------------------------|-------|---------|------------------|--------|
| سن (سال)                            | ۵۴    | ۳۱/۲۶   | ۱۱/۸             | ۰/۹۴۵  |
|                                     | ۲۲    | ۳۱/۰۵   | ۱۳/۴             |        |
| حجم لوب های تمپورال (میلی متر مکعب) | ۵۴    | ۲۱۹۰۰۰  | ۳۱۶۳۴/۲          | <۰/۰۰۰ |
|                                     | ۲۲    | ۱۶۰۰۰۰  | ۳۸۳۵۵/۸          |        |
| حجم هیپوکامپ ها (میلی متر مکعب)     | ۵۴    | ۸۵۸۶/۶۰ | ۳۶۲۳/۴           | <۰/۰۰۰ |
|                                     | ۲۲    | ۳۵۱۳/۲  | ۲۷۷۶/۰           |        |
| حجم اونکوس ها (میلی متر مکعب)       | ۵۴    | ۲۷۹۰۰   | ۵۸۶۴/۲           | <۰/۰۰۰ |
|                                     | ۲۲    | ۱۶۰۰۰   | ۶۳۵۲/۹           |        |
| حجم تالاموس ها (میلی متر مکعب)      | ۵۴    | ۲۴۰۰۰   | ۶۷۶/۵            | <۰/۰۰۰ |
|                                     | ۲۲    | ۱۵۹۰۰   | ۴۶۳۹/۴           |        |

متفاوت بودن روش های اندازه گیری مورد استفاده باشد (۱، ۳ و ۴).

افزایش حجم بطن های جانبی در بیماری های دیگری نظیر هیدروسفالی، آلزایمر و کره- هانتینگتن نیز گزارش شده است و از طرفی عده ای بر این عقیده اند که تغییرات حجم بطن های جانبی می تواند ثانویه به تخریب بافت های پارانشیم مغزی پیرامون آن باشد (۴).

بنابراین مطالعه ما نشان داد که بین افزایش حجم بطن های جانبی مغزی با بیماری اسکیزوفرنی، ارتباطی وجود ندارد.

Steel و همکارانش در یک مطالعه مورد- شاهدهی در مقایسه تصاویر MRI مغز ۶ گروه که هر گروه شامل یک فرد سالم و غیرناقل، یک فرد ناقل (دارای فرزند مبتلا) و یک فرد مبتلا بود گزارش کردند که حجم کلی مغز و ساختمان های قشری مغز در افراد سالم و ناقل، بیشتر از افراد مبتلا بود، همچنین در افراد ناقل نسبت به افراد مبتلا حجم بطن های مغزی کوچک تر دیده شد. با وجود این، کمپلکس آمیگدالو هیپوکامپ در افراد ناقل و مبتلا نسبت به افراد سالم و غیرناقل کوچک تر می نمود. این تحقیق قویاً تأیید کرد که در بیماران مبتلا، حجم



نمودار ۲- مقایسه فراوانی افزایش حجم مایع مغزی- نخاعی در دو گروه مورد مطالعه

## بحث

در این تحقیق، همانند اکثر مطالعات قبلی مشخص شد که تغییرات MRI مغز مبتلایان به بیماری اسکیزوفرنی، وابسته به سن و جنس نمی باشد (۱). در این مطالعه نشان داده شد که تفاوت معناداری از نظر حجم بطن های جانبی در گروه های مبتلا و غیرمبتلا به اسکیزوفرنی وجود ندارد این در حالی است که در اکثر مطالعات قبلی در گروه مبتلا به اسکیزوفرنی، حجم بطن های جانبی مغزی افزایش نشان داده است. این اختلاف می تواند به جهت تفاوت های منطقه ای و بومی یا

متعدد در مغز دارد. مطالعات مختلف بر روی مغز بیماران اسکیزوفرن فوت شده حاکی از کاهش حجم تالاموسها در این بیماران بوده است (۱ و ۷).

این در حالی است که در یک مطالعه توسط Gilbert و همکاران، مواردی از عدم کاهش حجم تالاموسها در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی دیده شده که به نظر مربوط به بیمارانی است که برای مدت طولانی روی درمان بوده اند و شاید درمان طولانی مدت سبب طبیعی شدن حجم تالاموسها در این بیماران شده باشد. اثبات این نظریه نیاز به مطالعه جدید و تکمیلی دارد (۴).

### نتیجه گیری

در جمعیت های در معرض خطر بیماری اسکیزوفرنی، علائم و نشانه های گذرای بیماری های روان پریشی به کرات مشاهده می شود که گاهی همپوشانی با سایر بیماری ها داشته و کار تشخیص را در مراحل اولیه بیماری برای پزشک اعصاب و روان دشوار می کند. تغییرات ذکر شده در بالا در MRI مغز مبتلایان به بیماری اسکیزوفرنی می تواند به عنوان پیش بینی کننده های احتمالی ابتلا در افراد با علائم مبهم بیماری یا در افراد با سابقه فامیلی و بدون علائم مورد استفاده قرار گیرد. در این صورت با پی گیری دقیق بیمار و دادن اطلاعات لازم به او و همراهانش با تشخیص و درمان به هنگام از عواقب و تبعات بیماری کاسته خواهد شد.

مایع مغزی - نخاعی بیشتر از گروه شاهد است که به نظر ناشی از کاهش عمومی پارانشیم مغز، به خصوص در نواحی کورتکس آن می باشد. این نتیجه مشابه با نتایج مطالعات انجام شده قبلی است (۱، ۴ و ۶).

در مطالعه حاضر معلوم شد که در مقایسه با گروه شاهد، حجم کلی لوب های تمپورال و همین طور به تفکیک، هیپوکامپ ها و اونکوسها در گروه مبتلا کم تر است. لوب تمپورال مغزی به دلیل وجود مراکز درک زبان و شنوایی و از طرفی نقش آن در ارتباطات دستگاه لیمبیک از اهمیت بالایی در بیماری اسکیزوفرنی برخوردار است. مطالعات بسیاری در گذشته مؤید کاهش حجم کلی لوب تمپورال در بیماران اسکیزوفرن و به خصوص کاهش در قسمت های مدیال آن شامل هیپوکامپ و اونکوس است. حتی در مواردی کاهش حجم قسمت های مدیال لوب تمپورال در افراد ناقل بیماری هم مشاهده شده است. بر اساس آنچه که قبلاً ذکر شد در مراجعین با سابقه فامیلی مثبت به عنوان افتراق دهنده افراد سالم و ناقل مورد استفاده قرار می گیرد (۲ و ۴).

در مطالعه ما در مقایسه با گروه شاهد، حجم تالاموسها در افراد مبتلا کم تر بود. به تازگی اهمیت تالاموس در بیماری اسکیزوفرنی مورد علاقه محققین قرار گرفته است. تالاموس همانند یک ایستگاه رله حیاتی به قشر مخ عمل کرده و اتصالات زیادی با مسیرهای حسی

### References

1. Denis G, Gelder M. Oxford textbook of psychiatry. 3rd edition. Oxford University Press. 1996; 246-73.
2. Steel RM, Whalley HC, Miller P, Best JJ, Johnstone EC, Lawrie SM. Structural MRI of the brain in presumed carriers of genes for schizophrenia, their affected and unaffected siblings. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72(4):455-8.
3. Paillère-Martinot M, Caclin A, Artiges E, Poline JB, Joliot M, Mallet L, et al. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. Schizophr Res. 2001;50(1-2):19-26.
4. Gilbert AR, Keshavan MS. MRI structural findings in schizophrenia. Rev Bras Psiquiatr. 2001; 23(supl 1):15-8.
5. Davatzikos C. Penn Researchers utilize MRI for early diagnosis of schizophrenia. PENN Medicine Nov. 2005; 1-2.
6. Job DE, Whalley HC, McIntosh AM, Owens DG, Johnstone EC, Lawrie SM. Grey matter changes can improve the prediction of schizophrenia in subjects at high risk. BMC Med. 2006;4:29.
7. Andreasen N C. Imaging clues to schizophrenia -MRI images of the thalamus show differences between schizophrenic and normal men. Science News. 1994; Oct 29; 3-6.