

Research Article

Assessment of Thalamic Metabolite Changes in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy using Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging (H₁-MRSI)

Meysam Mirzaie-Peyhani^{1*}, Fariborz Faeghi², Farid Zayeri³

1. Department of Radiology, Faculty of Paramedical Sciences, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

2. Department of Radiology Technology, School of Allied Medical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Department of Biostatistics, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article history:

Received: January 01, 2026

Revised: July 14, 2026

Accepted: July 18, 2026

e-Published: September 06, 2026



***Corresponding author:** Meysam Mirzaie-Peyhani, Department of Radiology, Faculty of Paramedical Sciences, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

E-mail: meysam.mirzaie@muk.ac.ir

Abstract

Background and Aim: Idiopathic Generalized Epilepsy (IGE) is a type of epilepsy characterized primarily by generalized seizures. Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) is a non-invasive imaging technique capable of detecting metabolic alterations in the brain. A hallmark of metabolic abnormalities in seizure disorders is a reduction in N-acetyl aspartate (NAA). This study aimed to investigate thalamic abnormalities in patients with IGE using MRS.

Materials and Methods: This study was performed on 10 patients diagnosed with IGE and 10 healthy subjects serving as the control group, using the MRS Chemical Shift Imaging (MRS-CSI) technique. Patients and controls were matched for age and gender. A multivoxel MRS protocol was applied to the region of interest. Data analysis was carried out using the independent samples t-test.

Results: The findings demonstrated that the NAA/Cr ratio in the thalamus of patients with IGE was abnormally lower than that of healthy controls. However, no significant differences were observed in the NAA/Cr ratio within the insular cortex or the corpus callosum. Furthermore, the t-test analysis revealed no statistically significant difference in the NAA/Cho ratio between the patient and control groups.

Conclusion: The present study suggests that the thalamus may play a role in the pathophysiology of IGE. The observed reduction in the NAA/Cr ratio may serve as a metabolic marker for identifying neuronal abnormalities associated with this disorder. These findings support the value of MRS as a useful tool in the clinical investigation of epilepsy.

Keywords: Idiopathic Epilepsy, Magnetic Resonance Imaging (MRI), Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), Thalamus

Please cite this article as follows: Mirzaie-Peyhani M, Faeghi F, Zayeri F. Assessment of Thalamic Metabolite Changes in Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy using Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging (H₁-MRSI). SJKUMS. 2026;31(3):247-255. DOI:10.22034/31.3.247.

بررسی تغییرات متابولیت‌های تالاموس بیماران مبتلا به صرع جنرالیزه ایدیوپاتیک با استفاده از تصویربرداری طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی (H_1 -MRSI)

میثم میرزائی پیهانی^{۱*}، فریبرز فائق^۲، فرید زایری^۳ 

۱. مربی، گروه رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۲. دانشیار، گروه تکنولوژی رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: صرع جنرالیزه ایدیوپاتیک (IGE) نوعی صرع است که مشخصه اصلی آن تشنج‌های جنرالیزه است. تکنیک تصویربرداری طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی MRS روشی غیرتهاجمی است که می‌تواند تغییرات متابولیکی مغز را شناسایی کند. مشخصه اختلالات متابولیت در اختلالات تشنجی، کاهش آن استیل اسپاراتات (NAA) است. این مطالعه با هدف بررسی اختلالات تالاموس در بیماران مبتلا به صرع جنرالیزه ایدیوپاتیک IGE با استفاده از MRS انجام شد.

مواد و روش‌ها: این تحقیق روی ده بیمار مبتلا به IGE و ۱۰ فرد سالم (گروه کنترل) با استفاده از تکنیک MRS-CSI انجام شد. بیماران و افراد سالم از نظر سن و جنس مشابه بودند. سپس پروتکل MRS به صورت مولتی وکسل روی حجم مدنظر اعمال شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آماری t-test صورت گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که غلظت NAA/Cr در تالاموس بیماران مبتلا به IGE در مقایسه با افراد سالم به‌طور غیرطبیعی کمتر است، اما در غلظت NAA/Cr در قشر اینسولا و جسم پینه‌ای تفاوتی دیده نشد. همچنین، در آزمون T-test در مقادیر نسبت NAA/Cho در بین گروه بیمار و گروه کنترل اختلاف معناداری یافت نشد.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان می‌دهد که احتمالاً تالاموس در پاتوفیزیولوژی صرع ایدیوپاتیک نقش دارد و کاهش نسبت NAA/Cr می‌تواند به‌عنوان شاخص متابولیکی برای شناسایی اختلالات نورونی در این بیماری استفاده شود. این یافته‌ها ارزش استفاده از MRS در مطالعات بالینی صرع را تأیید می‌کنند.

واژگان کلیدی: صرع ایدیوپاتیک، تالاموس، تصویربرداری تشدید مغناطیسی، طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی

تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۱۱

ویرایش: ۱۴۰۵/۰۴/۲۳

پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۲۷

انتشار: ۱۴۰۵/۰۶/۱۵

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی کردستان محفوظ است.

***نویسنده مسئول:** میثم میرزائی پیهانی، گروه رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

ایمیل: meysam.mirzaie@muk.ac.ir

استناد: میرزائی پیهانی، میثم؛ فائق، فریبرز؛ زایری، فرید. بررسی تغییرات متابولیت‌های تالاموس بیماران مبتلا به صرع جنرالیزه ایدیوپاتیک با استفاده از تصویربرداری طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی (H_1 -MRSI) مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، مرداد و شهریور ۱۴۰۵، ۳۱(۳): ۲۴۷-۲۵۵.

مقدمه

تشکیل می‌دهند [۳]. اختلالات اساسی نورواناتومیک و نوروشیمیایی، که زیرمجموعه IGE هستند، به‌طور کامل تعیین نشده‌اند و این مناطق فعال در نمونه‌های انسانی و حیوانی در حال بررسی‌اند. شواهد در طول سال‌ها نشان داده است که تالاموس در هماهنگ‌سازی قشر مغز نقش مرکزی را به عهده دارد [۴]. آزمایش ژنتیکی تجربی اخیر در مدل‌های حیوانی تأیید کرد که در صرع جنرالیزه، موج‌هایی که باعث تخلیه بار الکتریکی

صرع نوعی اختلال عصبی مزمن شایع است که تقریباً پنجاه میلیون نفر در سراسر جهان به آن مبتلا هستند و سالانه پنج میلیون مورد جدید به آن اضافه می‌شود. در مقایسه با جمعیت عمومی، افراد مبتلا به صرع سه برابر بیشتر در معرض خطر مرگ زودرس هستند [۱]. صرع نوعی اختلال شبکه مغزی است که مرکزیت آن در مخ (سربورم) قرار دارد [۲]. صرع‌های جنرالیزه ایدیوپاتیک تقریباً ۱۵ تا ۲۰ درصد از کل موارد ابتلا به صرع را

می‌شوند، ناشی از مدارات تالاموس و قسمت قشری مغز هستند [۵].

با توجه به سندرم‌ها، الگوهای مختلفی از اختلال در EEG وجود دارد، باین‌حال، این یافته‌ها ثابت نیستند. بنابراین، گاهی اوقات در شرایط بالینی، EEG در تمایز سندرم‌ها کمک نمی‌کند [۶]. ارزیابی تصاویر روتین تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) در بیماران مبتلا به IGE معمولاً طبیعی است [۷]. ارزیابی کمی و عملکردی، حساسیت MRI را در تصویربرداری از مغز افزایش می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که اختلالات خفیف در بیماران مبتلا به IGE با MRI روتین مشخص نشده است. این اختلال عمدتاً موجب تغییر متابولیت‌ها در تالاموس و در لوب فرونتال می‌شود [۸]. طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی (MRS, Magnetic Resonance Spectroscopy) به‌عنوان تکنیک تصویربرداری غیرتهاجمی، دربارهٔ متابولیت‌های بافت‌های مختلف بدن، از جمله مغز، اطلاعاتی می‌دهد [۹، ۱۰]. بنابراین، طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی نیز برای تمایز الگوهای مختلف اختلال در سندرم IGE پیشنهاد می‌شود [۱۱].

موری و همکاران در مطالعه‌ای که انجام دادند، اختلال عملکرد عصبی را در تالاموس بیماران مبتلا به صرع میوکلونیک نوجوانان (Juvenile Myoclonic Epilepsy or JME) با استفاده از طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی (MRS) بررسی کردند. در این مطالعه از تکنیک MRS تک وکسل استفاده شد که نشان داد نسبت NAA/Cr به‌طور غیرطبیعی در حداقل یک تالاموس در نه نفر از هر ده نفر مبتلا به صرع میوکلونیک نوجوانان (JME) کاهش یافته است که نشان‌دهندهٔ اختلال عملکرد عصبی تالاموس در سندرم IGE است. این مطالعه شواهدی از اختلال عملکرد عصبی را در تالاموس بیماران مبتلا به JME نشان می‌دهد که ممکن است با مکانیسم‌های تولید تشنج در این نوع صرع جنرالیزه مرتبط باشد [۱۲]. نتایج MRS در مطالعه‌ای که ساویک و همکاران انجام دادند، کاهش قابل‌توجهی از NAA را در تالاموس بیماران مبتلا به صرع تونیک کلونیک در مقایسه با گروه شاهد نشان داد [۱۱].

مطالعه‌ای که داکر و همکاران در سال ۲۰۲۳ انجام دادند نشان داد در بیماران مبتلا به IGE، NAA در تالاموس راست به‌طور معناداری کاهش یافته بود ($p=0/004$) و نسبت NAA/Cr در تالاموس چپ پایین‌تر بود ($p=0/01$). این موضوع می‌تواند به تغییرات نورومتابولیک تالاموس ناشی از اختلال در مدارهای تالامو-کورتیکال نسبت داده شود [۱۳]. طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی (MRS) امکان ارزیابی بیوشیمیایی دقیق را از طریق شناسایی کاهش سطح-N استیل آسپاراتات (NAA) و افزایش غلظت کراتین و کولین در نواحی اپی‌لپتوژنیک (کانون‌های صرعی)، که دچار اختلال عملکرد هستند، فراهم می‌آورد [۱۴]. مطالعه‌ای که Muhlhofer و همکاران در سال

۲۰۱۷ انجام دادند نشان داد که تصویربرداری MRS روشی کارآمد در شناسایی تغییرات متابولیک مرتبط با فعالیت تشنجی در بیماران مبتلا به صرع لوب گیجگاهی (TLE) است که در تصویربرداری MRI ضایعهٔ ساختاری (MRI-negative) ندارد [۱۵].

هدف از این مطالعه تعیین کارایی تکنیک تصویربرداری طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی در تصویربرداری از تالاموس در بیماران مبتلا به صرع ایدیوپاتیک است. نوآوری مقاله در به‌کارگیری تکنیک MRS-CSI (مولتی-وکسل) برای بررسی تالاموس در صرع IGE است. اکثر مطالعات قدیمی بر تکنیک تک-وکسل متکی بودند که دقت فضایی کمتری دارد. این مقاله با استفاده از روش مولتی-وکسل، عملاً گامی روبه‌جلو در دقت تشخیص متابولیک برداشته است.

روش کار

بیماران و گروه کنترل

این مطالعه به‌صورت مقطعی روی ده بیمار مبتلا به صرع جنرالیزه ایدیوپاتیک Idiopathic Generalized Epilepsy (IGE) و ده فرد سالم انجام شد. تصویربرداری و بررسی طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) در بخش MRI مرکز امام خمینی انجام شد. تشخیص صرع جنرالیزه ایدیوپاتیک براساس معیارهای انجمن بین‌المللی مبارزه با صرع International League Against Epilepsy (ILAE) و با تأیید متخصص مغز و اعصاب انجام شد. گروه کنترل شامل ده فرد سالم بود که از نظر سن و جنس با گروه بیمار همسان‌سازی شدند و سابقهٔ تشنج، بیماری نورولوژیک، بیماری روان‌پزشکی، مصرف داروهای مؤثر در سیستم عصبی مرکزی یا ضایعهٔ ساختاری مغزی نداشتند. اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران، شامل سن، جنس، سن شروع بیماری، مدت‌زمان بیماری، نوع تشنج، سابقهٔ خانوادگی صرع، سابقهٔ مصرف داروهای ضدتشنج، سابقهٔ مصرف داروهای مؤثر در سیستم عصبی مرکزی، وجود بیماری‌های نورولوژیک یا روان‌پزشکی همراه، سابقهٔ ضربهٔ مغزی شدید و یافته‌های MRI متعارف ثبت شد. ثبت این اطلاعات به‌منظور کنترل عوامل بالقوهٔ مؤثر در نتایج تصویربرداری و نسبت‌های متابولیکی انجام گرفت. میانگین سنی بیماران مبتلا به IGE برابر با $21/4 \pm 8/4$ سال و میانگین سنی افراد گروه کنترل برابر با $22/1 \pm 5/1$ سال بود. در هر گروه، شش نفر زن و چهار نفر مرد بودند. میانگین سن شروع بیماری در گروه بیماران $4/2 \pm 18/9$ سال و میانگین مدت‌زمان بیماری $1/6 \pm 2/3$ سال بود. از نظر تظاهر بالینی تشنج، شش بیمار دارای تشنج تونیک-کلونیک جنرالیزه، دو بیمار دارای حملات افسانس همراه با تشنج تونیک-کلونیک جنرالیزه و دو بیمار دارای حملات میوکلونیک همراه با تشنج

با توجه به سطح خطای ۰/۰۵، مقدار $Z\alpha/2$ برابر ۱/۹۶ و با در نظر گرفتن توان آزمون ۹۵ درصد، مقدار $Z\beta$ برابر ۱/۶۴ در نظر گرفته شد. بنابراین:

$$(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 = (1.96 + 1.64)^2 \approx 13$$

بر اساس مقادیر گزارش شده در مطالعه Simister RJ و همکاران، انحراف معیارها به ترتیب ۰/۱۸ و ۰/۲۶ و اختلاف میانگین مورد انتظار برابر با ۰/۴ در نظر گرفته شد. بنابراین:

$$n = [13 \times (0.18^2 + 0.26^2)] / 0.4^2$$

$$n = [13 \times (0.0324 + 0.0676)] / 0.16$$

$$n = [13 \times 0.1] / 0.16$$

$$n = 130 / 0.16$$

$$n \approx 812$$

با توجه به گرد کردن عدد به سمت بالا، حداقل حجم نمونه مورد نیاز برای هر گروه ۹ نفر در نظر گرفته شد. با در نظر گرفتن احتمال حذف داده‌ها به دلیل حرکت بیمار حین تصویربرداری، کیفیت ناکافی تصاویر یا خروج احتمالی نمونه‌ها از مطالعه، ۱۰ بیمار مبتلا به صرع جنرالیزه ایدیوپاتیک و ۱۰ فرد سالم وارد مطالعه شدند.

تصویربرداری MRI و MRS

در این مطالعه از یک دستگاه ام‌آرآی با قدرت ۱/۵ تسلا استفاده شده است. تمامی شرکت کنندگان تحت تصویربرداری MRI متعارف و بررسی طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی MRS با تکنیک PRESS-CSI قرار گرفتند. ابتدا، تصاویر ساختاری برای بررسی وجود ضایعات مغزی آشکار ارزیابی شدند. سپس، نسبت‌های متابولیکی NAA/Cr و NAA/Cho در نواحی مدنظر، شامل تالاموس راست، تالاموس چپ، قشر اینسولا و جسم پینه‌ای، اندازه‌گیری شد.

نسبت NAA/Cr به عنوان شاخصی از سلامت و عملکرد نورونی در نظر گرفته شد. کاهش این نسبت می‌تواند نشان‌دهنده اختلال عملکرد نورونی، کاهش تراکم نورونی یا تغییرات متابولیکی مغز باشد. همچنین، نسبت NAA/Cho برای ارزیابی تغییرات مرتبط با سلامت نورونی و متابولیسم غشای سلولی بررسی شد.

پارامترهای تصویربرداری

در این مطالعه از دستگاه ام‌آرآی با قدرت ۱/۵ تسلا استفاده شده است. در تصویربرداری از مغز از کوئل آرایه فازی چندکاناله برای دستیابی به SNR بالاتر استفاده شد. پروتکل‌های پیشنهادی مخصوص MRS از جهات بسیاری بهینه‌سازی شده‌اند و برای کاربردهای خاص نیز قابل تغییر و تنظیم و ذخیره هستند. سیستم شامل پروتکل مناسب روش CSI است. پروتکل‌های روتین T₁ و T₂ و T₂ tirm dark fluid برای تهیه تصاویر مرجع Coronal، Sagittal و Axial و پروتکل MRS

تونیک-کلونیک جنرالیزه بودند. سابقه خانوادگی صرع در سه نفر از بیماران گزارش شد.

معیارهای ورود بیماران شامل تشخیص قطعی صرع جنرالیزه ایدیوپاتیک، تأیید تشخیص توسط متخصص مغز و اعصاب، ۱۵ تا ۳۵ ساله بودن، نداشتن سابقه درمان با داروهای ضد تشنج، مصرف نکردن داروهای مؤثر در سیستم عصبی مرکزی و توانایی همکاری کامل در زمان انجام MRI بود. معیارهای خروج شامل سابقه مصرف داروهای ضد تشنج، مصرف داروهای مؤثر در سیستم عصبی مرکزی، وجود بیماری‌های دیگر نورولوژیک یا روان‌پزشکی، سابقه ضربه مغزی شدید، سابقه جراحی مغز، وجود بیماری سیستمیک کنترل نشده، مصرف مواد یا الکل، منع انجام MRI، حرکت شدید حین تصویربرداری، کیفیت نامناسب تصاویر و مشاهده هرگونه ضایعه ساختاری در MRI متعارف بود. بر این اساس، تمامی بیماران شرکت کننده در زمان انجام تصویربرداری، درمان نشده (treatment-naive) بودند.

ملاحظات اخلاقی

کمیته اخلاق در پژوهش شهید بهشتی پروتکل این مطالعه را بررسی و تصویب کرد. کد اخلاق مطالعه SBMU.REC.1392.692 بود. پیش از ورود به مطالعه، اهداف پژوهش، مراحل انجام MRI و MRS، محرمانه بودن اطلاعات و امکان خروج از مطالعه در هر زمان برای تمام شرکت کنندگان توضیح داده شد. سپس رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از بیماران و افراد سالم دریافت شد. اطلاعات فردی و بالینی شرکت کنندگان به صورت محرمانه ثبت شد و داده‌ها صرفاً برای اهداف پژوهشی استفاده شدند. در این مطالعه از اطلاعات هویتی، تصاویر قابل شناسایی یا داده‌هایی که به شناسایی مستقیم شرکت کنندگان منجر شود، استفاده نشده است. تمامی داده‌ها به صورت ناشناس تحلیل و گزارش شدند. بنابراین، انتشار نتایج این مطالعه با حفظ محرمانگی اطلاعات شرکت کنندگان انجام شده است.

محاسبه حجم نمونه

حجم نمونه مورد نیاز بر اساس داده‌های گزارش شده در مطالعه Simister RJ و همکاران و با استفاده از فرمول مقایسه میانگین دو گروه مستقل محاسبه شد. با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، خطای نوع اول ۰/۰۵ و توان آزمون ۹۵ درصد، حداقل حجم نمونه مورد نیاز برای هر گروه از رابطه زیر به دست آمد:

$$n = [(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 \times (S1^2 + S2^2)] / (X1 - X2)^2$$

در این فرمول، n حجم نمونه مورد نیاز در هر گروه است. $Z\alpha/2$ مقدار آماری متناظر با سطح خطای نوع اول، $Z\beta$ مقدار آماری متناظر با توان آزمون، S1 و S2 انحراف معیارهای دو گروه و X2 - X1 اختلاف میانگین مورد انتظار بین دو گروه است.

اجرا و روی سه نمای آگزیکال، ساجیتال و کروئال گشوده می‌شود. محل حجم مطلوب مدنظر با استفاده از تصاویر مرجع تعیین و سپس دستور انجام پروتکل مربوط به MRS صادر می‌شود. پس از ثبت تصاویر اسکنوگرام، تصاویر T_1 -weighted با رزولوشن بالا در مقاطع ساژیتال و کروئال و تصاویر T_2 -weighted در مقاطع کروئال و آگزیکال، به دست آمد. همچنین، تصاویر T_2 tirm dark fluid در مقاطع آگزیکال، ساجیتال و کروئال با پارامترهای $TE=88$ و $TR=6000$ و $TI=2050$ میلی‌ثانیه به دست آمدند. این تصاویر روتین MRI به عنوان ماتریس برای اندازه‌گیری طیف‌سنجی و کمک به تعیین موقعیت (Volume of Interest) به کار گرفته شدند. موقعیت VOI براساس آناتومی هر فرد به گونه‌ای تنظیم شد که نواحی تالاموس راست و چپ، قشر اینسولا و جسم پینه‌ای را پوشش دهد. سپس تصویربرداری طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی پروتون (H_1 -MRSI) با پروتکل PRESS-CSI انجام شد. پارامترهای تصویربرداری شامل $TE=135$ و $TR=1500$ میلی‌ثانیه با زاویه چرخش 90° (Flip Angle) و $NEX=2$ ، $FOV=80 \times 80 \times 80$ mm، voxel size = $10 \times 10 \times 10$ mm³ با $VOI=65 \times 65 \times 55$ گرفته شد.

در ابتدای هر پروتکل، یکنواخت‌سازی میدان مغناطیسی (Shimming) در ناحیه مورد مطالعه به صورت دستی انجام شد. سپس پالس‌های فرونشانی آب (Water Suppression) به صورت خودکار اعمال شد و باندهای پیش‌اشباع (Pre-saturation) در اطراف VOI به منظور حذف سیگنال‌های ناشی از چربی و بافت‌های مجاور دیگر قرار داده شد. پس از جمع‌آوری

داده‌ها، طیف‌های حاصل با استفاده از نرم‌افزار jMRUI در حوزه زمان (Time Domain) پردازش شدند. مجموعه پایه متابولیت‌ها (Basis Set) با استفاده از ماژول NMRScope در نرم‌افزار jMRUI ایجاد شد. مرحله حذف خط پایه (Baseline Removal) به عنوان بخشی از فرایند کمی‌سازی سیگنال‌ها با استفاده از روش Subtract-QUEST انجام شد. سپس طیف‌ها با استفاده از الگوریتم QUEST برازش (Fitting) شدند و مقادیر متابولیت‌ها براساس مساحت پیک‌های طیفی محاسبه شد. در نهایت، متابولیت‌های (NAA) N-acetylaspartate، Creatine (Cr) و Choline (Cho) و همچنین نسبت‌های متابولیتی شامل NAA/Cr و NAA/Cho استخراج و برای تحلیل آماری، بررسی و مقایسه بین گروه‌های مورد مطالعه استفاده شدند.

تحلیل آماری

داده‌های کمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت تعداد و درصد گزارش شدند (جدول ۱). برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. مقایسه میانگین نسبت‌های متابولیکی NAA/Cr و NAA/Cho بین گروه بیماران و گروه کنترل با استفاده از آزمون t مستقل انجام شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی مانند جنس و سابقه خانوادگی از آزمون کای دو یا آزمون دقیق فیشر استفاده شد. سطح معناداری آماری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تحلیل‌های آماری و رسم نمودارهای جعبه‌ای box plot با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد.

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به IGE و گروه کنترل

مقدار P	گروه کنترل، تعداد = ۱۰	گروه بیماران IGE، تعداد = ۱۰	متغیر
۰/۷۴	۲۲/۱ $\pm$ ۵/۴	۲۱/۴ $\pm$ ۸/۴	سن، سال، میانگین $\pm$ انحراف معیار
۱/۰۰	۴/۶	۴/۶	جنس، زن/مرد
—	۱۶-۳۱	۱۵-۳۲	محدوده سنی، سال
—	—	۱۸/۹ $\pm$ ۲/۴	سن شروع بیماری، سال، میانگین $\pm$ انحراف معیار
—	—	۲/۳ $\pm$ ۱/۶	مدت زمان بیماری، سال، میانگین $\pm$ انحراف معیار
—	—	۶ نفر	تشنج تونیک-کلونیک جنرالیزه
—	—	۲ نفر	تشنج اِپسانس همراه با تونیک-کلونیک جنرالیزه
—	—	۲ نفر	حملات میوکلونیک همراه با تونیک-کلونیک جنرالیزه
۰/۲۱	۱۰/۰	۷/۳	سابقه خانوادگی صرع، بله/خیر
—	۰ نفر	۰ نفر	سابقه مصرف داروی ضد تشنج
—	۰ نفر	۰ نفر	مصرف داروهای مؤثر بر سیستم عصبی مرکزی
—	۰ نفر	۰ نفر	بیماری نورولوژیک همراه
—	۰ نفر	۰ نفر	بیماری روان‌پزشکی همراه
—	۰ نفر	۰ نفر	سابقه ضربه مغزی شدید
—	۰ نفر	۰ نفر	ضایعه ساختاری در MRI متعارف

نتایج

مقادیر نسبت‌های متابولیتی NAA/Cr و NAA/Cho در تالاموس راست و چپ برای گروه بیماران IGE و گروه کنترل در

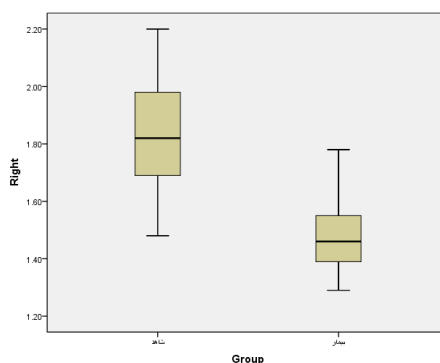
جدول ۲: اعداد نسبت به دست آمده NAA/Cr در سمت راست و چپ تالاموس بیماران و افراد سالم:

P-value	میانگین NAA/Cr در گروه IGE (انحراف معیار)	میانگین NAA/Cr در افراد سالم (انحراف معیار)	
<0/05	۱/۴۸ (۰/۱۴)	۱/۸۳ (۰/۲)	سمت راست تالاموس
<0/05	۱/۴۸ (۰/۱۶)	۱/۸۶ (۰/۲۶)	سمت چپ تالاموس

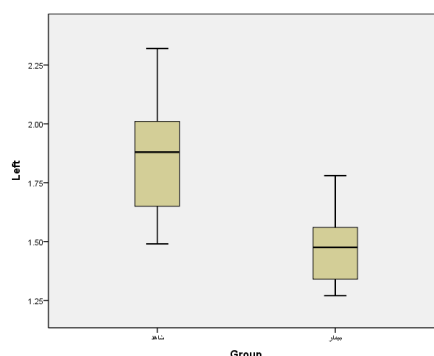
N-acetylaspartate یا (NAA) استیل آسپاراتات
کراتین (Cr)

به‌طوری که میانگین نسبت NAA/Cr در گروه کنترل ۱/۸۶ با انحراف معیار ۰/۲۶ ($1/86 \pm 0/26$) و در گروه بیماران ۱/۴۸ با انحراف معیار ۰/۱۶ ($1/48 \pm 0/16$) بود ($p < 0/05$). توزیع و پراکندگی این داده‌ها در نمودارهای ۱ و ۲ (رسم شده با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰) ارائه شده است.

یافته‌ها نشان‌دهنده کاهش معنادار نسبت NAA/Cr در بیماران مبتلا به IGE در مقایسه با گروه کنترل است. در تالاموس راست، میانگین این نسبت در گروه کنترل ۱/۸۳ با انحراف معیار ۰/۲ ($1/83 \pm 0/2$) و در بیماران ۱/۴۸ با انحراف معیار ۰/۱۴ ($1/48 \pm 0/14$) گزارش شد که این تفاوت از نظر آماری معنادار بود ($p < 0/05$). نتایج مشابهی در تالاموس چپ مشاهده شد،



نمودار ۱: نمودار جعبه ای میانگین نسبت NAA/Cr در سمت راست تالاموس در گروه نرمال و بیمار



نمودار ۲: نمودار جعبه ای میانگین نسبت NAA/Cr در سمت چپ تالاموس در گروه نرمال و بیمار

متابولیک قابل توجهی در تالاموس این بیماران در مقایسه با افراد سالم وجود ندارد. تمام مقایسه‌های آماری با استفاده از آزمون t-test انجام شد.

علاوه بر تالاموس، نسبت‌های NAA/Cr و NAA/Cho در

برخلاف نسبت NAA/Cr، بررسی نسبت NAA/Cho در تالاموس (هر دو سمت راست و چپ) نشان‌دهنده هیچ‌گونه اختلاف معناداری بین بیماران IGE و گروه کنترل نبود. این یافته حاکی از آن است که از منظر شاخص NAA/Cho، تفاوت

قشر اینسولا (Insular cortex) و جسم پینه‌ای (Corpus callosum) نیز ارزیابی شد. نتایج حاصل از آزمون t-test نشان داد که در هیچ‌یک از نواحی مذکور تفاوت معناداری در شاخص‌های متابولیتی بین بیماران مبتلا به IGE و گروه کنترل وجود ندارد ($p > 0.05$). این یافته‌ها حاکی از آن است که تغییرات متابولیک مشاهده‌شده در این مطالعه به‌صورت موضعی، به تالاموس محدود بوده است و در نواحی اینسولا و جسم پینه‌ای، شواهدی مبنی بر تغییرات متابولیک مشابه در بیماران IGE یافت نشد.

بحث

مطالعه حاضر با استفاده از تصویربرداری طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی مالتی واکسل (H_1 -MRSI) نشان داد که نسبت NAA/Cr در تالاموس راست و چپ بیماران مبتلا به صرع جنرالیزه ایدیوپاتیک (IGE) به‌طور معنی‌داری کمتر از افراد سالم است. از آنجا که NAA به‌عنوان شاخصی از سلامت و یکپارچگی نورونی شناخته می‌شود، کاهش این نسبت می‌تواند بیانگر اختلال عملکرد نورونی یا تغییرات متابولیکی در شبکه‌های تالاموکورتیکال باشد. در مقابل، در نسبت NAA/Cr در قشر اینسولا و جسم پینه‌ای تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد که نشان می‌دهد اختلالات متابولیکی در بیماران مورد مطالعه بیشتر بر تالاموس متمرکز بوده است.

یافته‌های این پژوهش با بخش عمده‌ای از مطالعات پیشین همسو است. مطالعه Bernasconi و همکاران کاهش معنی‌دار NAA/Cr در تالاموس بیماران مبتلا به IGE را گزارش داد و بر نقش تالاموس در پاتوفیزیولوژی این بیماری تأکید کرد [۱۰]. همچنین، مطالعه Fojtikova و همکاران در بیماران مبتلا به صرع غایب کاهش دوطرفه نسبت NAA/Cr تالاموس را نشان داد و وجود اختلال عملکرد نورونی تالاموس را تأیید کرد. یافته‌های مطالعه حاضر نیز با این نتایج مطابقت داشت که فرضیه درگیری شبکه‌های تالاموکورتیکال در ایجاد و گسترش فعالیت‌های صرعی را تقویت می‌کند [۱۶].

علاوه بر این، نتایج مطالعه حاضر با شواهد حاصل از مطالعات متابولیکی گسترده‌تر نیز همخوانی دارد. در مطالعه‌ای کاهش NAA در تالاموس همراه با تغییرات متابولیکی در قشر اینسولا، سینگولوم و گانگلیون‌های قاعده‌ای گزارش شد [۱۷]. همچنین، مطالعه Simister و همکاران کاهش NAA و افزایش GLX را در لوب فرونتال بیماران مبتلا به IGE نشان داد. مجموعه این شواهد بیانگر آن است که صرع جنرالیزه ایدیوپاتیک صرفاً اختلال موضعی نیست، بلکه با تغییرات عملکردی در شبکه‌های گسترده مغزی همراه است، با این حال، تالاموس به‌عنوان یکی از مهم‌ترین ساختارهای درگیر شناخته می‌شود [۱۸].

مطالعات دیگری نیز به‌طور غیرمستقیم از نتایج پژوهش

حاضر حمایت می‌کنند. در مطالعه Hyppönen و همکاران تغییرات متابولیکی قابل توجهی در تالاموس و دیگر نواحی مغزی بیماران مبتلا به EPM1 گزارش شده و ارتباط این تغییرات با اختلال عملکرد شناختی نشان داده شده است [۱۹]. در دو مطالعه دیگر نیز بر توانایی MRS در شناسایی تغییرات نوروشیمیایی و اختلال عملکرد نورونی، حتی در غیاب ضایعات ساختاری MRI تأکید کرده‌اند. این موضوع با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد؛ زیرا در بیماران ما نیز هیچ ضایعه ساختاری مشخصی در MRI روتین مشاهده نشد، درحالی که MRS تغییرات متابولیکی قابل توجهی را آشکار کرد [۲۰، ۲۱].

در مقابل، برخی مطالعات نتایجی متفاوت یا تا حدی ناهمسو گزارش کرده‌اند. برای مثال، ساویک و همکاران کاهش NAA را عمدتاً در لوب فرونتال بیماران مبتلا به JME مشاهده کردند و تغییر معنی‌داری در تالاموس راست گزارش نشد [۲۲]. این اختلاف احتمالاً ناشی از تفاوت در زیرگروه‌های صرع، روش نمونه‌گیری، تکنیک تک‌وکسل مورد استفاده یا ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه است. همچنین، اگرچه در مطالعه ساویک و همکاران کاهش NAA تالاموسی در بیماران GTCS مشاهده شد، در بیماران JME بیشتر تغییرات فرونتال مورد توجه قرار گرفت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که الگوی درگیری متابولیکی مغز ممکن است در زیرگروه‌های مختلف IGE متفاوت باشد [۱۱].

همچنین، در بعضی مطالعات نیز نقش ارزشمند MRS را در ارزیابی بیماران مبتلا به صرع نشان داده‌اند. مطالعه Park و همکاران حساسیت بالاتر MRS را در مقایسه با MRI ساختاری در شناسایی تغییرات مرتبط با صرع مطرح کرد [۲۱]. همچنین، مطالعات دیگر بر ارتباط تشنج‌های جنرالیزه تونیک-کلونیک با اختلالات تالاموسی و نقش مدارهای تالاموکورتیکال در ایجاد فعالیت‌های صرعی تأکید کردند [۲۳، ۲۴]. این نتایج در مجموع از یافته اصلی پژوهش حاضر مبنی بر نقش محوری تالاموس در IGE حمایت می‌کنند.

از نقاط قوت مطالعه حاضر استفاده از تکنیک مالتی واکسل (H_1 -MRSI) است که امکان ارزیابی هم‌زمان چندین ناحیه مغزی و بررسی دقیق‌تر توزیع فضایی تغییرات متابولیکی را فراهم می‌کند. همچنین، این مطالعه از نخستین پژوهش‌های انجام‌شده در ایران است که به بررسی اختلال عملکرد متابولیکی تالاموس در بیماران مبتلا به IGE با این روش پرداخته است.

در مجموع، یافته‌های این پژوهش همراه با شواهد حاصل از مطالعات پیشین نشان می‌دهد که کاهش نسبت NAA/Cr در تالاموس می‌تواند به‌عنوان نشانگری از اختلال عملکرد نورونی در بیماران مبتلا به IGE مطرح باشد. این نتایج نقش کلیدی تالاموس و شبکه‌های تالاموکورتیکال را در پاتوژنز صرع جنرالیزه ایدیوپاتیک تأیید می‌کند و نشان می‌دهد که H_1 -MRSI می‌تواند

داده‌های خام و پردازش‌شده مورد استفاده در این مطالعه، شامل اطلاعات دموگرافیک، بالینی و مقادیر استخراج‌شده از تصویربرداری MRS هستند. به دلیل حفظ محرمانگی اطلاعات بیماران و ملاحظات اخلاقی، داده‌های فردی شرکت‌کنندگان به صورت عمومی منتشر نمی‌شوند. با این حال، داده‌های ناشناس‌سازی‌شده‌ای که نتایج این مطالعه بر اساس آن‌ها تحلیل شده‌اند، در صورت درخواست منطقی و پس از تأیید نویسنده مسئول و کمیته اخلاق مربوطه، در دسترس خواهند بود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمامی بیماران و افراد سالمی که در این مطالعه شرکت کردند، صمیمانه قدردانی می‌کنند. همچنین از همکاری کارکنان بخش MRI مرکز امام خمینی و متخصصان مغز و اعصاب در فرایند ارزیابی بیماران و انجام تصویربرداری تشکر می‌شود. این مطالعه هیچ‌گونه حمایت مالی اختصاصی از سازمان‌های دولتی، خصوصی یا تجاری دریافت نکرده است.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافع مالی یا غیرمالی مرتبط با انجام این مطالعه، تحلیل داده‌ها، تفسیر نتایج یا نگارش مقاله وجود ندارد.

ابزار ارزشمندی برای شناسایی تغییرات متابولیکی در این بیماران باشد.

پیشنهادها برای تحقیقات آینده

- برای تکمیل این یافته‌ها، پیشنهاد می‌شود که در مطالعات بعدی موارد ذیل بررسی شود:
- مقایسه نسبت NAA/Cr در بیماران مبتلا به انواع مختلف صرع؛
- ارزیابی ارتباط بین نسبت NAA/Cr و دیگر علائم بالینی صرع مانند فراوانی حملات، شدت بیماری و پاسخ به درمان؛
- بررسی تغییرات طولانی‌مدت در نسبت NAA/Cr در بیماران تحت درمان‌های مختلف ضد صرع.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه حاکی از آن است که تغییرات متابولیک (به ویژه کاهش نسبت NAA/Cr) در بیماران IGE به صورت موضعی در تالاموس مشهود است، در حالی که دیگر نواحی بررسی شده (قشر اینسولا و جسم پینه‌ای) از نظر این شاخص‌ها، تفاوت آماری قابل توجهی با گروه کنترل نشان نمی‌دهند.

دسترسی به داده‌ها

REFERENCES

1. Epilepsy WH. A public health imperative. Geneva, Switzerland: WHO. 2019.
2. Royer J, Bernhardt BC, Larivière S, Gleichgerrcht E, Vorderwülbecke BJ, Vulliemoz S, et al. Epilepsy and brain network hubs. *Epilepsia*. 2022;63(3):537-50. [Link]
3. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):10-4. [Link]
4. Gloor P. Generalized epilepsy with spike-and-wave discharge: a reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations. The 1977 William G. Lennox Lecture, American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 1979;20(5):571-88. [DOI: 10.1111/j.1528-1157.1979.tb04840.x]
5. Avanzini G, de Curtis M, Franceschetti S, Sancini G, Spreafico R. Cortical versus thalamic mechanisms underlying spike and wave discharges in GAERS. *Epilepsy Res*. 1996;26(1):37-44. [DOI: 10.1016/s0920-1211(96)00037-x]
6. Yenjun S, Harvey AS, Marini C, Newton MR, King MA, Berkovic SF. EEG in adult-onset idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(2):252-6. [DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.26402.x]
7. Oka E, Ishida S, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Neuroepidemiological study of childhood epilepsy by application of international classification of epilepsies and epileptic syndromes (ILAE, 1989). *Epilepsia*. 1995;36(7):658-61. [DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01042.x]
8. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain*. 1999;122(11):2101-8. [DOI: 10.1093/brain/122.11.2101]
9. Danielsen ER, Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. New York: Marcel Dekker; 1999. [Link]
10. Bernasconi N, Andermann F, Arnold DL, Bernasconi A. Entorhinal cortex MRI assessment in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(8):1070-4. [DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.64802.x]
11. Savic I, Österman Y, Helms G. MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies. *Neuroimage*. 2004;21(1):163-72. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.08.034]
12. Mory SB, Li LM, Guerreiro CA, Cendes F. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study. *Epilepsia*. 2003;44(11):1402-5. [DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.67702.x]
13. Daker LI, Sayed SS, Abdelghaffar M, Hamed AH, Aboelnor MI, El-Khatib ME. Could thalamic biochemical changes correlate to cognitive impairment in idiopathic generalized epilepsy? *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2023;59:35. [Link]
14. Nieto-Salazar MA, Velasquez-Botero F, Toro-Velandia AC, Saldana-Rodriguez EA, Rodriguez-Rodriguez ME, Gupta A, et al. Diagnostic implications of neuroimaging in epilepsy and other seizure disorders. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(2):73-5. [Link]
15. Muhlofer W, Tan YL, Mueller SG, Knowlton R. MRI-negative temporal lobe epilepsy-What do we know? *Epilepsia*. 2017;58(5):727-42. [DOI: 10.1111/epi.13699]
16. Fojtiková D, Brázdil M, Horký J, Mikl M, Kuba R, Krupa P, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in patients with typical absence epilepsy. *Seizure*. 2006;15(7):533-40. [DOI: 10.1016/j.seizure.2006.06.007]
17. Doelken MT, Mennecke A, Stadlbauer A, Kecskeméti L, Kasper BS, Struffert T, et al. Multi-voxel magnetic resonance spectroscopy at 3 T in patients with idiopathic generalised epilepsy. *Seizure*. 2010;19(8):485-92. [DOI: 10.1016/j.seizure.2010.06.007]

- 10.1016/j.seizure.2010.07.005]
18. Simister RJ, McLean MA, Barker GJ, Duncan JS. Proton MRS reveals frontal lobe metabolite abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2003;61(7):897-902. [DOI: [10.1212/01.wnl.0000086903.69738.dc](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000086903.69738.dc)]
19. Hyppönen J, Paanila V, Äikiä M, Koskenkorva P, Könönen M, Vanninen R, et al. Progressive myoclonic epilepsy type 1 (EPM1) patients present with abnormal 1H MRS brain metabolic profiles associated with cognitive function. *Neuroimage Clin*. 2023;39:103459. [DOI: [10.1016/j.nicl.2023.103459](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103459)]
20. Ma H, Lin H. Advances regarding neuroinflammation biomarkers with noninvasive techniques in epilepsy. *Behav Neurol*. 2021;2021:7946252. [DOI: [10.1155/2021/7946252](https://doi.org/10.1155/2021/7946252)]
21. Park JE, Cheong EN, Jung DE, Shim WH, Lee JS. Utility of 7 Tesla magnetic resonance imaging in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:621936. [DOI: [10.3389/fneur.2021.621936](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.621936)]
22. Savic I, Lekvall A, Greitz D, Helms G. MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(3):290-6. [DOI: [10.1111/j.1528-1157.2000.tb00158.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00158.x)]
23. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Luján M, del Mercado JV. Epileptiform EEG activities of the centromedian thalamic nuclei in patients with intractable partial motor, complex partial, and generalized seizures. *Epilepsia*. 1989;30(3):295-306. [DOI: [10.1111/j.1528-1157.1989.tb05301.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05301.x)]
24. Piedade MC, Galhardo MS, Battlehner CN, Ferreira MA, Caldini EG, de Toledo OM. Effect of ultrasound therapy on the repair of gastrocnemius muscle injury in rats. *Ultrasonics*. 2008;48(5):403-11. [DOI: [10.1016/j.ultras.2008.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ultras.2008.01.009)]