



بررسی تغییرات ریزساختاری ظریف در ایجاد روان‌پریشی ناشی از سوء مصرف طولانی

مدت مت‌آمفتامین: یک مطالعه تصویربرداری دیفیوژن تنسور

جواد شیخی کوهسار^۱، صادق مسجودی^۲، علیرضا عزیزی^۳، سلمان صفدری^۴، حمید کلالیان مقدم^{۵*}

۱- کارشناسی ارشد تصویربرداری پزشکی (MRI)، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و اجتماعی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

۲- دکتری تخصصی مهندسی پزشکی (بیوالکترونیک)، مرکز تحقیقات علوم اعصاب شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

۳- دانشجوی دکتری تخصصی مطالعات اعتیاد، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و اجتماعی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

۴- کارشناسی ارشد تصویربرداری پزشکی (MRI)، گروه تکنولوژی رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۵- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۹/۲۷، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۳۰

چکیده

مقدمه: مت‌آمفتامین یک محرک روانی غیرقانونی است که به‌طور گسترده در جهان مورد سوء مصرف قرار می‌گیرد. سوء مصرف مت‌آمفتامین ممکن است منجر به آسیب ماده سفید مغز و طیفی از اختلالات رفتاری و روان‌پریشی شود. مطالعه حاضر به دنبال ارزیابی تغییرات ریز ساختاری ظریف ماده سفید و همچنین روان‌پریشی ناشی از آن در وابستگی طولانی مدت به مت‌آمفتامین است.

مواد و روش‌ها: ۴۲ مصرف‌کننده مت‌آمفتامین و ۲۱ فرد سالم با معیارهای DSM-5 با کمک مراکز MMT سطح شهرستان شاهرود و به‌وسیله آگهی انتخاب گردیده و از تمامی آنها فرم رضایت‌نامه مشارکت داوطلبانه در این طرح اخذ گردید. سپس علائم روان‌پریشی با استفاده از مقیاس سندرم مثبت و منفی (Positive and Negative Syndrome Scale) اندازه‌گیری شد. همچنین از روش تجزیه آماری بر پایه مسیرهای عصبی (TBSS) برای بررسی تفاوت‌های گروهی در میانگین انتشار (mean diffusivity)، ناهمسانگردی کسری (fractional anisotropy)، انتشار محوری (Axial diffusivity) و شعاعی (radial diffusivity) و ارتباط آنها با علائم روان‌پریشی استفاده گردید.

نتایج: در این مطالعه تصویربرداری دیفیوژن تنسور، یکپارچگی ماده سفید مغز براساس TBSS و ارتباط آن با علائم روان‌پریشی، دو یافته اصلی را در گروه مت‌آمفتامین نشان داد. (الف) معنادار به مت‌آمفتامین به‌طور قابل توجهی FA کمتر و RD و MD بالاتر در طیف وسیعی از ماده سفید داشتند. (ب) همچنین در گروه مت‌آمفتامین نمره کل PANSS به‌طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: اختلال در یکپارچگی ماده سفید مسیرهای عصبی مغزی نسبت به گروه کنترل در معنادار به مت‌آمفتامین مشاهده گردید. همچنین نتایج حاکی از آن است که آسیب‌شناسی مبتنی بر سیستم عصبی، نقش کلیدی در بررسی علائم روان‌پریشی در وابستگی به مت‌آمفتامین دارد.

واژه‌های کلیدی: مت‌آمفتامین، اختلالات مرتبط با مواد، تصویربرداری تنسور انتشار (DTI)، مقیاس سندرم مثبت و منفی، علائم روان‌پریشی.

*نویسنده مسئول: شاهرود، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، کد پستی: ۷۳۹۴۷۳۶۱۴۷، تلفن: ۰۹۸۲۳۳۳۳۹۵۰۵۴، شماره: ۰۳۳۳۹۵۰۰۹، Email: h.kalalian@shmu.ac.ir

ارجاع: شیخ کوهسار جواد، مسجودی صادق، عزیزی علیرضا، صفدری سلمان، کلالیان مقدم حمید. بررسی تغییرات ریزساختاری ظریف در ایجاد روان‌پریشی ناشی از سوء مصرف طولانی مدت مت‌آمفتامین: یک مطالعه تصویربرداری دیفیوژن تنسور. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۰؛ ۱۷(۲): ۵۹-۶۶.

مقدمه

سوء مصرف مواد مخدر یک مسئله بهداشتی بوده و حشیش، مواد افیونی، کوکائین، آمفتامین، مت‌آمفتامین و "اکستازی" به‌طور عمده مورد سوء مصرف قرار می‌گیرند. به نظر می‌رسد تغییرات مسیرهای پیام‌رسان درون سلولی، عوامل رونویسی و ژن‌های اولیه آنی در سیستم پاداش مغزی برای ایجاد اعتیاد و مواد مخدر مزمن مهم هستند (۱). مت‌آمفتامین یک داروی تحریک‌کننده روانی بسیار اعتیادآور است که عمدتاً بر سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی مونوآمین مغز تأثیر می‌گذارد و منجر به احساس هوشیاری، افزایش انرژی و سرخوشی می‌شود. این دارو به‌دلیل در دسترس بودن گسترده، هزینه نسبتاً کم و آثار روانگردان طولانی مدت آن، در بین بزرگسالان و جوانان از محبوبیت خاصی برخوردار است (۲). به‌دلیل شباهت‌های ساختاری، مت‌آمفتامین می‌تواند جایگزین ناقل‌های دوپامین (DAT)، نورآدرنالین (NET)، سروتونین (SERT) و مونوآمین تاولی-۲ (VMAT-2) گردیده و عملکرد درون‌زای آنان را معکوس نماید و در نتیجه مونوآمین‌ها را از درون وزیکول‌های ذخیره‌ساز به سیتوزول توزیع کند. این فرآیند منجر به آزاد شدن دوپامین، نورآدرنالین و سروتونین در فضای سیناپسی گردیده و به‌دنبال آن گیرنده‌های مونوآمینی در غشای پس سیناپسی تحریک می‌شوند (۳) شباهت علائم روان‌پریشی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مانند توهمات و هذیان‌ها با علائم ناشی از تجویز مت‌آمفتامین در مطالعات متعددی گزارش گردیده است. کاهش حجم آمیگدال و افزایش حجم هیپوکامپ، را می‌توان از ویژگی‌های نسبتاً خاص روان‌پریشی ناشی از مت‌آمفتامین ذکر نمود، شایان ذکر است در مطالعات قبلی کاهش حجم قابل توجهی در آمیگدال نسبت به هیپوکامپ در سایکوزهای دیگر مانند اسکیزوفرنی نیز نشان داده شده است (۱) همچنین مطالعات انجام شده بر روی نمونه انسانی که به‌طور مزمن از مت‌آمفتامین استفاده کرده‌اند، نقص در سیستم‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک و ناهنجاری متابولیک مغزی را نشان داده‌اند (۴ و ۵). هیپرتروفی ماده سفید، که در اینجا به‌طور غیرمنتظره یافت می‌شود، ممکن است منعکس‌کننده تغییرات گلیال تطبیقی یا تغییرات میلیناسیون در پاسخ به دریافت مکرر دارو باشد. همچنین می‌توان هیپرتروفی شدید ماده سفید را ناشی از تغییرات میلین و گلیال تطبیقی، از جمله گلیوز ثانویه به آسیب عصبی دانست. تغییرات مغزی فوق‌الاشاره ممکن است به توضیح علائم سوء مصرف مت‌آمفتامین کمک نموده و بستر درمانی را برای آسیب‌های مغزی ناشی از دارو فراهم کنند (۶).

تصویربرداری تانسور انتشار (DTI) یک روش تصویربرداری عصبی است که با تجزیه و تحلیل انتشار سه بعدی مولکول‌های آب در بسته‌های فیبر، تجسم و مشخصه‌یابی ماده سفید را در سیستم عصبی

مرکزی ممکن می‌سازد. انتشار محوری (AD)، اندازه‌گیری انتشار مولکول‌های آب در جهت موازی با الیاف ماده سفید می‌باشد؛ در حالی که انتشار شعاعی (RD)، حرکت عمودی را اندازه‌گیری می‌کند. پرکاربردترین معیار حرکت آب، ناهمسانگردی کسری (FA) است که واریانس طبیعی شده انتشار کل را نشان می‌دهد. FA بالاتر نشان‌دهنده انتشاری است که عمدتاً در جهت موازی با محور طولی دسته‌های فیبر ماده سفید صورت می‌پذیرد و عموماً به‌عنوان نشانگر ماده سفید سالم‌تر، بسیار ساختاریافته یا بالغ‌تر در نظر گرفته می‌شود (۷).

اختلالات روان‌پزشکی حوزه‌ای از علوم است که در آن رادیولوژی مبتنی بر MRI، قادر به شناسایی الگوهای خاصی از ناهنجاری‌های مغزی نیست. در سال‌های اخیر، فرضیه سندرم قطع ارتباط به‌عنوان عاملی حیاتی در اختلالات روان‌پزشکی به‌طور فزاینده‌ای مطرح گردیده و به تغییرات ماده سفید در ایجاد چنین بیماری‌هایی اشاره می‌کند. شایان ذکر است بیشترین بیماری روان‌پزشکی مورد مطالعه اسکیزوفرنی است، که در آن کاهش FA به‌عنوان یافته اصلی در نواحی گسترده‌ای از مغز، از جمله: جسم پینه‌ای، فاسیکول‌های قلابی (uncinate)، ماده سفید لوب پیشانی مشاهده گردیده است. سایر مطالعات در مورد اختلالات و بیماری‌های روان‌پزشکی شامل: زوال عقل از نوع آلزایمر، اختلال شناختی خفیف و وسواس فکری اجباری است که در همه آنها کاهش FA در مناطق مختلف مغز گزارش گردیده است. علاوه بر این، تغییرات ظریفی که به احتمال زیاد در ماده سفید افراد روان‌پریش رخ می‌دهد، تنها پس از تجزیه و تحلیل گروهی قابل تشخیص است (۸). مطالعات قبلی DTI در مورد سوء‌مصرف‌کنندگان مت‌آمفتامین، FA کمتری را در ماده سفید پیشانی و مقادیر FA و انتشار محوری پایین‌تر و همچنین مقادیر انتشار شعاعی بالاتر در تنه جسم پینه‌ای را گزارش نموده‌اند. این یافته‌ها نشان‌دهنده آسیب به ماده سفید در لوب پیشانی و جسم پینه‌ای است. در سوء مصرف مزمن مت‌آمفتامین، انتشار بیشتر در ساختار هسته‌های قاعده‌ای مغز و FA پایین‌تر در ماده سفید لوب پیشانی در گروهی از افراد معتاد مشاهده شد (۹). همچنین مصرف‌کنندگان بزرگسال مت‌آمفتامین، ناهنجاری‌های ریزساختاری را نشان می‌دهند که با مقادیر کمتر FA در ماده سفید لوب پیشانی دو طرفه و مقادیر انتشار محوری و شعاعی بالاتر در نواحی مخطط دو طرفه اندازه‌گیری می‌شود. در هسته‌های قاعده‌ای مغز در افرادی که سن کمتر، دوز روزانه بیشتر و دوره کل اعتیاد طولانی‌تر داشتند مقادیر انتشار بیشتر است (۱۰). برخی از پژوهشگران نیز تفاوت‌های یکپارچگی ماده سفید لوب پیشانی را در بین مصرف‌کنندگان مت‌آمفتامین و افراد سالم با استفاده از تصویربرداری تانسور انتشار مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که نتایج به‌دست آمده ممکن است با

مت‌آفتامین و ۲۱ فرد سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. از کلیه افراد معتاد مشارکت‌کننده در این پژوهش قبل از انجام آزمون‌های مربوطه رضایت‌نامه کتبی آگاهانه اخذ گردید. معیارهای ورود در این پژوهش شامل: سن ۱۸ تا ۵۰ سال، مصرف مداوم مت‌آفتامین حداقل به مدت ۵ سال، تشخیص استفاده از مت‌آفتامین طبق مصاحبه بالینی ساختاریافته برای DSM-5، عدم استفاده از داروها یا داروهای گیاهی که بر مغز تأثیر می‌گذارد. معیارهای خروج در این پژوهش شامل: دارا بودن بیماری سیستمیک و یا اختلالات روانپزشکی غیر مرتبط با مواد مخدر فعلی یا گذشته؛ بیماری شدید کبدی، تنفسی، کلیوی، غدد درون‌ریز، ایدز یا از دست دادن هوشیاری به مدت ۳۰ دقیقه یا بیشتر، اختلال پزشکی، عصبی یا ترومای مهم فعلی یا گذشته که بر مغز تأثیر می‌گذارد (بیماری عروق مغزی یا تشنج).

تصویربرداری و پردازش DTI:

اخذ دادگان این مطالعه با استفاده از اسکنر ۱.۵ تسلا یو زیمنس مدل آوانتو (AVANTO) در بیمارستان امام حسین (علیه‌السلام) شاهرود انجام شد. برای انجام تصویربرداری از تمامی شرکت‌کنندگان در مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت گردید. داده‌های اخذ شده شامل دو بخش بودند، نخست تصاویر ساختاری یا آناتومیکی با رزولوشن بالا که با استفاده از پروتکل MPRAGE اخذ گردید و بخش دوم تصاویر خام با وزن انتشاری (DWI). شاخص‌های مربوط به تصاویر T1 عبارتند از: زمان تکرار (TR) ۲۲۰۰ میلی‌ثانیه، زمان اکو (TE) ۲/۸۲ میلی‌ثانیه، رزولوشن در صفحه حدود یک میلی‌متر در یک میلی‌متر، میدان دید (FOV) ۲۵۰ در ۲۵۰ میلی‌متر مربع، اندازه‌ی ماتریس ۲۵۶ در ۲۵۶ و ضخامت اسلایس‌ها برابر یک میلی‌متر. همچنین شاخص‌های مربوط به تصاویر DWI عبارت است از: زمان تکرار ۱۲ ثانیه، زمان اکو ۱۰۸ میلی‌ثانیه، b-value برابر ۲۰۰۰ ثانیه بر میلی‌متر مربع، تعداد راستاهای اعمال بردار گرادین برابر ۳۰ جهت، رزولوشن در صفحه حدود ۱/۶ میلی‌متر در ۱/۶ میلی‌متر، ضخامت اسلایس‌ها ۲ میلی‌متر، میدان دید ۲۰ در ۲۰ سانتی‌متر مربع و سایز ماتریس ۱۲۸ در ۱۲۸.

تجزیه و تحلیل تصاویر در این مطالعه مطابق پروتکل انیگما انجام شد. برای این منظور پس از تبدیل فرمت دادگان خروجی اسکنر، پیش پردازش داده‌ها به منظور جدا کردن تصاویر بافت اصلی مغز از استخوان جمجمه و پوست در تصاویر T1 و همچنین حذف اثرات آرتیفکت جریان گردابی، اصلاح حرکت سر سوژه‌ها روی تصاویر DWI در محیط نرم‌افزار FSL انجام شد. در ادامه تصاویر DWI پیش پردازش شده روی تصاویر T1 به شکل خطی انطباق داده شد. پس از آن نگاشت‌های مربوط به کمیت‌های موردنظر شامل FA، MD، RD و AD برای تک تک افراد استخراج گردید. پس از آن مراحل مختلف تکنیک TBSS مطابق استانداردها و مقادیر تعریف شده‌ی پروتکل

اختلال در عملکرد اجرایی لوب پیشانی نیز مرتبط باشد. علاوه بر این، تأثیر نوروتوکسیتی مت‌آفتامین بر ماده سفید لوب پیشانی، در زنان نسبت به مردان کمتر است که احتمالاً به دلیل اثر محافظت عصبی هورمون استروژن است (۱۱). بررسی ناحیه‌ای ماده سفید مغز نیز، نه تنها عملکردهای اجرایی لوب پیشانی و توجه انتخابی و مهار پاسخ را منعکس می‌کند، بلکه نشانه‌های روانشناختی را نیز منعکس می‌نماید. در مطالعات مشابه نیز، FA ناحیه‌ای کمتر برای افراد معتاد به مت‌آفتامین با اختلال عملکردی بالاتر گزارش گردید (۱۲). پژوهش‌های دیگری نشان دادند، تجویز مت‌آفتامین می‌تواند علائم روان‌پریشی را در این افراد ایجاد کند. به عبارت دیگر ویژگی‌های بالینی مشابه و متعددی بین روان‌پریشی ناشی از مت‌آفتامین و اسکیزوفرنی مشاهده می‌شود. همچنین روان‌پریشی ناشی از سوء مصرف مت‌آفتامین را می‌توان به عنوان یک مدل دارویی انسانی اسکیزوفرنی مطرح نمود (۱۳). مضافاً، سوء مصرف مزمن مت‌آفتامین، می‌تواند منجر به تغییرات ماده سفید و افزایش سطح پرخاشگری شود. مطالعات گذشته رابطه بین سطوح بالاتر نمرات پرخاشگری خودگزارشی و کاهش یکپارچگی ماده سفید لوب فرونتال را در اختلالات روانپزشکی نشان داده است، که از جمله می‌توان: ناهمسانگردی کسری پایین (FA) در ماده سفید پیشانی تحتانی راست در اسکیزوفرنی، افزایش میانگین انتشار (MD) در فرونتال تحتانی و مقادیر کمتر (FA) در جسم پینه‌ای و شکنج قدامی در اختلال دوقطبی و همچنین کاهش FA، افزایش انتشار شعاعی (RD) انتشار طولی و MD در قسمت جلویی-گیجگاهی-شبکه زیر قشری در افراد سالم را نام برد (۱۴). در تحقیقات انجام شده در خصوص بیماری اسکیزوفرنی، تغییرات گسترده‌ای در سلول‌های مسئول میلین‌سازی، یعنی الیگودندروسیت‌ها به صورت فزاینده گزارش شده است. همچنین شواهدی مبنی بر سمیت سلولی ناشی از سوء مصرف مت‌آفتامین در الیگودندروسیت‌ها که منجر به مرگ سلولی می‌شود مشاهده گردیده است که می‌تواند آثار حساسیت مضاعف در ایجاد آسیب ماده سفید و روان‌پریشی را در برخی از افراد وابسته به مت‌آفتامین، تشدید کند (۱۵).

در این مطالعه که بر روی معتادان به مت‌آفتامین انجام شد، ما به دنبال بررسی چگونگی ارتباط تغییرات ریزساختاری ظریف با بروز علائم رفتاری و نشانه‌های روان‌پریشی در افراد با سوء مصرف مت‌آفتامین هستیم و در ادامه مشخص می‌کنیم کدام مسیرهای عصبی بیشترین تخریب را مقارن با مدت و دوز مصرف و بسته به شدت علائم روانی از خود نشان داده‌اند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه در مهر ماه سال ۱۳۹۹ در دانشگاه علوم پزشکی شاهرود طراحی و انجام شد. دو گروه شامل ۴۲ معتاد با سوء مصرف

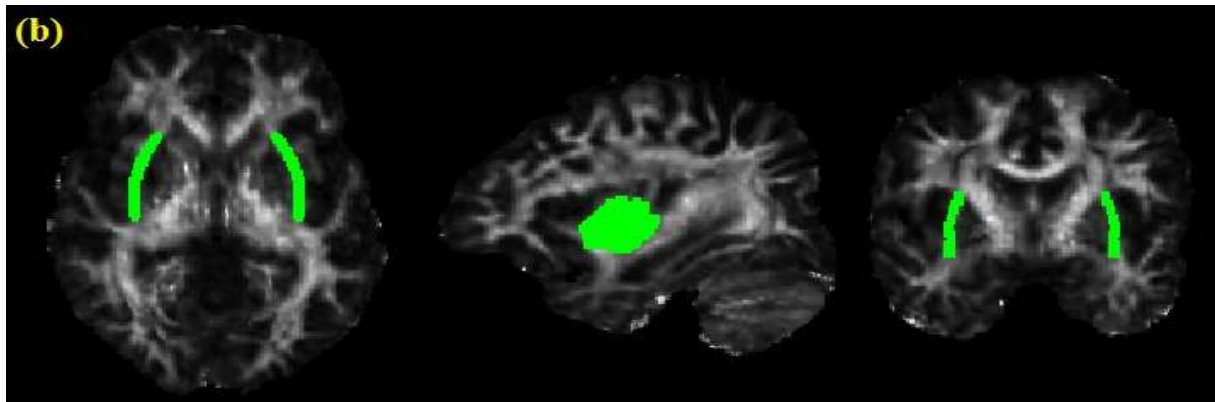
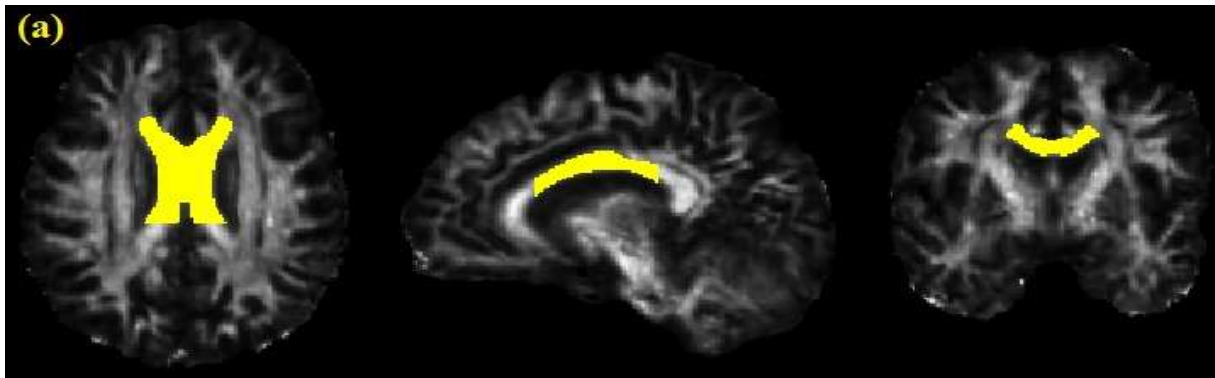
آماري t-test مستقل با درجه آزادي ۹۵ درصد استفاده شد. همچنين براي بررسي همبستگي داده‌ها بين متغيرهاي مورد بررسي از آزمون آماري پيرسون استفاده شد.

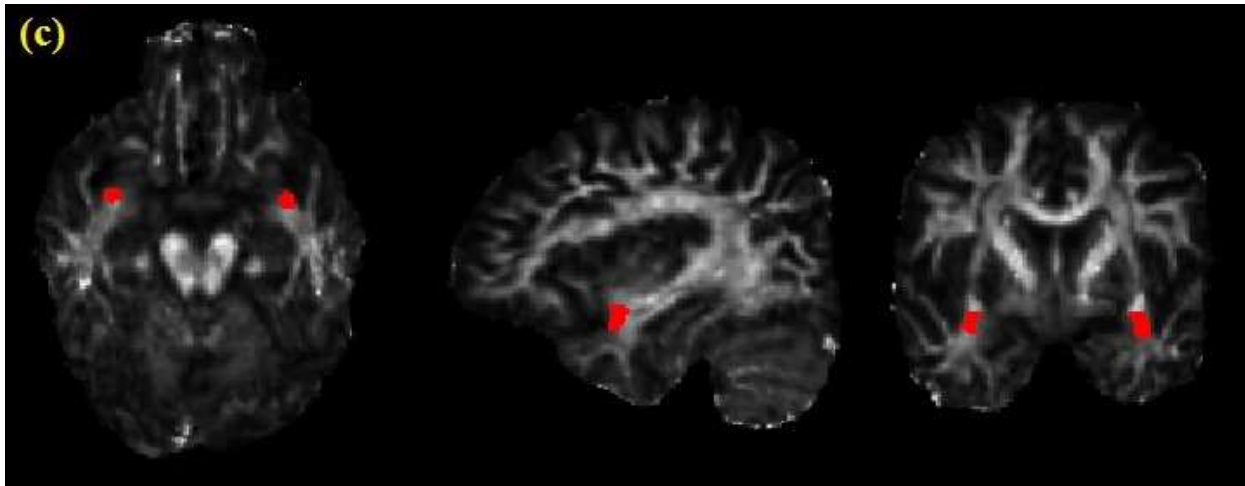
نتايج

مقايسه ويژگي‌هاي افراد شرکت‌کننده در مطالعه در جدول ۱ ارايه شده است که شامل ۴۲ معناد به مت‌آمتامين و ۲۱ فرد سالم بود. همه شرکت‌کنندگان راست دست و ايراني‌الاصل بودند. تفاوت معني‌داري بين گروه‌ها از نظر سن، جنس و پيشرفت تحصيلي وجود نداشت.

ENIGMA و بر مبنای اطلس JHU-WhiteMatter یک میلی‌متری اجرا گردید. در نهایت مقادیر مربوطه کمیت‌های FA، MD، RD و AD در نواحی مختلف ماده‌ی سفید مغزی مطابق با اطلس مورد اشاره محاسبه و مقادیر آنها در جدول گزارش نهایی ثبت گردید. در این مطالعه برای بررسی داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS مدل ۲۴ استفاده شده است. باتوجه به اینکه تعداد نمونه‌های مورد مطالعه از ۳۰ نمونه بیشتر است، طبق قضیه حد مرکزی در آمار، از آزمون‌های پارامتریک جهت سنجش داده‌ها استفاده شد. برای بررسی سطح معنادار بودن اختلاف داده‌ها بین دوگروه طبیعی و معنادان از آزمون

	معنادان (N=۴۲)				کنترل (N=۲۰)			
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max
سن	۳۸/۸۰	۸/۱۰۶	۲۷	۵۹	۳۹/۸۰	۱۲/۷۶	۲۳	۶۷
مقدار مصرف روزانه	۰/۲۹	۰/۵۳۷	۰/۲۰	۲	-	-	-	-
دوره مصرف	۷/۷۸	۲/۳۰	۴	۱۵	-	-	-	-
علائم روانی مثبت	۲۷/۴۲	۷/۵۵	۱۰	۴۰	-	-	-	-
علائم روانی منفی	۲۹/۲۸	۷/۵۴	۱۴	۴۳	-	-	-	-
علائم کلی	۵۸/۸۵	۱۳/۳۷	۳۲	۸۶	-	-	-	-
نمره کل آزمون روانی	۱۱۴/۳۸	۲۰/۹۲	۷۵	۱۶۵	-	-	-	-
سن شروع مصرف	۳۱	۸/۲۱	۱۸	۵۲	-	-	-	-
تحصیلات	۱/۲۶	۱/۰۳	۱	۴	۱/۹۰	۱/۶۴۰	۱	۳





شکل ۱- نحوه قرار دادن ROI دستی در تجزیه و تحلیل به روش (TBSS) این مسیرها شامل تنه جسم پینه‌ای (A)، کپسول خارجی (B) و فاسیکولوس جلویی-پس سری تحتانی (C) هستند.

سینگولیت)، سینگولوم (شکنج سینگوله) سمت راست، کپسول خارجی، کپسول خارجی سمت چپ، کپسول خارجی سمت راست، فورنیکس (ستون و بدنه فورنیکس)، فورنیکس (کرس) / استریا ترمینالیس سمت چپ، فاسیکولوس جلویی-اکسیپیتال تحتانی، فاسیکولوس جلو-پس سری تحتانی سمت چپ، ساقه مخچه تحتانی سمت راست، فاسیکولوس طولی فوقانی سمت چپ بود (جدول ۲ و ۳).

جدول ۲ و ۳- آزمون T مستقل برای تعیین معناداری اختلاف بین دو گروه معنادان و گروه سالم در شاخص‌های دیفیوژنی در مسیرهای ارتباطی ماده سفید مغز

	بیماران	گروه کنترل	P.V
MD ifoL	۰/۱۲۸۵±۰/۰۰۰۰۳	۰/۱۳۹۵±۰/۳۲۷	<۰/۰۵
MD plicL	۰/۰۰۵±۰/۰۰۰۰۱۵	۰/۱۳۸۳±۰/۳۲۸	<۰/۰۵
MD slfL	۰/۰۰۰۶±۰/۰۰۰۰۱۹	۰/۱۳۷۷±۰/۳۲۸	<۰/۰۵
MD ssL	۰/۰۰۰۶±۰/۰۰۰۰۳۳	۰/۱۳۹۹±۰/۳۲۸	<۰/۰۵
AD cst	۰/۰۰۰۸±۰/۰۰۰۰۲	۰/۱۳۷۰±۰/۳۲۸	<۰/۰۵
AD CSTI	۰/۰۰۰۸±۰/۰۰۰۰۲۶۸	۰/۱۳۷۵±۰/۳۲۸	<۰/۰۵
AD fx	۰/۰۰۱۳±۰/۰۰۰۰۸۲۶	۰/۱۳۷۵±۰/۳۲۸	<۰/۰۵
AD gcc	۰/۰۰۰۹±۰/۰۰۰۰۴	۰/۱۳۹۸±۰/۳۲۸	<۰/۰۵
AD ifo	۰/۰۰۰۹±۰/۰۰۰۰۴۷	۱۴۰۹±۰/۳۲۷	<۰/۰۵
AD ifoR	۰/۰۰۰۹±۰/۰۰۰۰۳۵	۰/۱۳۷۴±۰/۳۲۸	<۰/۰۵
AD plicL	۰/۰۰۰۹±۰/۰۰۰۰۳۱	۰/۱۴۳۵±۰/۳۲۶۸	<۰/۰۵
RD bcc	۰/۰۰۰۳±۰/۰۰۰۰۳۳	۰/۱۴۰۵±۰/۳۲۷	<۰/۰۵
RD egc	۰/۰۰۰۴±۰/۰۰۰۰۲۸	۰/۱۳۹۵±۰/۳۲۸	<۰/۰۵
RD egcR	۰/۰۰۰۴±۰/۰۰۰۰۲۹	۰/۱۳۹۶±۰/۳۲۷	<۰/۰۵
RD ec	۰/۰۰۰۴۹±۰/۰۰۰۰۱۶	۰/۲۷۲۶±۰/۴۲۱	<۰/۰۵
RD ecL	۰/۰۰۰۴۹±۰/۰۰۰۰۱۷	۰/۴۰۵۲±۰/۴۵۹	<۰/۰۵
RD edR	۰/۰۰۰۴۹±۰/۰۰۰۰۱۸	۰/۱۳۹۹±۰/۳۲۸۲	<۰/۰۵
RD fx	۰/۰۰۰۸۱±۰/۰۰۰۰۱۱	۰/۴۹۵۳±۰/۴۵۸۹	<۰/۰۵
RD fxstL	۰/۰۰۰۴±۰/۰۰۰۰۲	۰/۴۵۲۱±۰/۴۵۹۵	<۰/۰۵
RD ifo	۰/۰۰۰۴۴±۰/۰۰۰۰۳	۰/۴۵۰۷±۰/۴۶۰	<۰/۰۵
RD ifoL	۰/۰۰۰۴۴±۰/۰۰۰۰۳	۵۴۰۱±۰/۴۵۲	<۰/۰۵
RD igoR	۰/۰۰۰۴۳±۰/۰۰۰۰	۰/۵۴۰۱۹±۰/۴۵۲۱	<۰/۰۵

این مطالعه DTI در مورد یکپارچگی ماده سفید مغز براساس TBSS و ارتباط آن با علائم روانی انجام شد و دو یافته اصلی را در گروه معنادان نشان داد. (الف) معنادان به مت‌آمفتامین به‌طور قابل توجهی FA کمتر و RD، AD، MD بالاتر در طیف وسیعی از ماده سفید داشتند. (ب) افراد در گروه معنادان در مقایسه با گروه کنترل (جدول ۱) نمره کل PANSS به‌طور قابل توجهی بالاتری داشتند.

در این مطالعه بررسی تفاوت بین متغیرهای گروه کنترل (سالم) و بیماران با آزمون T مستقل انجام شد. بین دو گروه کنترل و معنادان به مت‌آمفتامین در متغیرها و مسیرهای زیر رابطه معنی‌داری وجود داشت که شامل کاهش FA در تنه جسم پینه‌ای، کپسول خارجی، کپسول خارجی چپ، فورنیکس (کرس) / استریا ترمینالیس راست، فاسیکولوس جلویی-اکسیپیتال تحتانی، فاسیکولوس جلویی-تحتانی سمت چپ، قسمت پایینی جلو-پس سری، فاسیکولوس طولی سمت چپ، جلو-پس سری تحتانی، فاسیکولوس طولی سمت چپ لایه، لایه ساژیتال (شامل فاسیکولوس طولی تحتانی و فاسیکولوس جلویی-اکسیپیتال تحتانی) سمت چپ و افزایش MD در تنه جسم پینه‌ای، کپسول خارجی، کپسول خارجی سمت چپ، فورنیکس (کرس) / استریا ترمینالیس راست، فاسیکولوس انتهایی جلویی-اکسیپیتال، فاسیکولوس جلویی-پس سری تحتانی، سمت چپ، جلو-پس سری تحتانی، فاسیکولیتوس اکسیپیتال تحتانی، فاسیکولوس طولی سمت چپ، سمت چپ فوقانی لایه (شامل فاسیکولوس طولی تحتانی و فاسیکولوس جلویی-اکسیپیتال تحتانی) و افزایش AD در دستگاه قشر نخاعی، دستگاه قشر نخاعی چپ، فورنیکس (ستون و بدن فورنیکس)، دم جسم پینه‌ای، فاسیکولوس جلویی-اکسیپیتال تحتانی، فاسیکولوس جلویی-اکسیپیتال تحتانی سمت راست، اندام خلفی کپسول داخلی سمت چپ و افزایش RD در بدنه جسم پینه‌ای، سینگولوم (شکنج

ماده خاکستری قشر مغز است. کاهش ماده خاکستری در تمام لوب‌های قشر مغز گزارش شده است: گیجگاهی، پیشانی، پس سری و تمپورال. تنها یک مطالعه افزایش حجم ماده خاکستری قشر مغز را گزارش کرد و این در لوب تمپورال بود. افزایش ماده خاکستری قشر تمپورال در این مطالعه با اختلالات شناختی مرتبط بود، که نشان می‌دهد ممکن است معیاری از سمیت باشد (۲۱) نقشه‌های مبتنی بر MRI نشان می‌دهد که سوء مصرف مزمن مت‌آمفتامین باعث ایجاد یک الگوی انتخابی از زوال مغزی می‌شود که به اختلال در عملکرد حافظه کمک می‌کند. مت‌آمفتامین ممکن است به‌طور انتخابی به لوب گیجگاهی میانی آسیب برساند و مطابق با مطالعات متابولیک، به قشر سینگولات-لیمبیک آسیب برساند، که باعث ایجاد سازگاری عصبی، کاهش نوروپیل یا مرگ سلولی شود. هیپرتروفی برجسته ماده سفید ممکن است ناشی از تغییر میلین و تغییرات گلیال تطبیقی، از جمله گلیوز ثانویه به آسیب عصبی که با یافته‌های مطالعه حاضر که کاهش FA در شبکه‌های مختلف عصبی ماده سفید مغز را نشان می‌دهد مطابقت دارد (۲۲) سوء مصرف مت‌آمفتامین باعث ایجاد ناهنجاری‌های ریزساختاری در ماده سفید زیرین و متصل‌کننده قشر جلوی مغز و تشکیل هیپوکامپ می‌شود. این اثرات قبلاً در هفته‌های اول پرهیز از مت‌آمفتامین وجود دارد و با علائم روانپزشکی ارزیابی شده در این دوره مرتبط که در مطالعه ما نیز ارتباط بین این تغییرات ریزساختاری و آزمون PANSS به‌دست آمده است (۹) یافته‌های اصلی شامل از دست دادن نورون، تغییرات نورودنراتیو، کاهش آستروسیت‌های پروتئین اسیدی فیبریل گلیال-ایمنی مثبت، آسیب گسترده آکسونی با فعال‌سازی همزمان میکروگلیال و همچنین تغییرات واکنشی و دنرئاتیو ریز عروق مغزی است. این مشاهدات نشان می‌دهد که سوء مصرف مواد مخدر باعث آغاز مجموعه‌ای از عوامل سمی، عروقی و هیپوکسیک می‌شود که در نهایت منجر به اختلالات گسترده در شبکه پیچیده تعاملات سلول به سلول سیستم عصبی مرکزی می‌شود که در مطالعه حاضر با توجه فرضیه اولیه یعنی اختلالات وسیع میکرو ساختاری و نیز نمره بالا افراد معتاد در آزمون روانشناختی PANSS می‌تواند اثباتی بر ارتباط متغیرهای دیفیوژنی و تغییرات رفتاری معتادان به مت‌آمفتامین می‌باشد (۱۶)

تصویربرداری دیفیوژن تنسور می‌تواند در تجزیه و تحلیل بروز علائم روانشناختی بیماران معتاد به مصرف مت‌آمفتامین و داروهای مخدر مشابه مفید باشد و از آنجایی که تغییرات ریزساختاری ظریف می‌تواند منشأ و کلید راهنمای بررسی اختلالات روان‌پریشی در معتادان به مت‌آمفتامین تلقی شود، به‌منظور بررسی و پیگیری درمان‌ها بسیار کاربرد خواهد داشت. مطالعه با تعداد نمونه‌های بالا و تلفیق با تصویربرداری‌های عملکردی ساختاری می‌تواند بر صحت یافته‌های مطالعات آینده بیافزاید.

RD sflL	۰/۰۰۰۴۲±۰/۰۰۰۰۲۱	۰/۵۴۰۱±۰/۴۵۲۱	<۰/۰۵
RD ssl	۰/۰۰۰۴۶±۰/۰۰۰۰۰۳	۰/۵۴۰۱±۰/۴۵۲۱۲	<۰/۰۵
FA bcc	۰/۵۶۹۴±۰/۰۰۳۵	۰/۴۶۴۵±۰/۰۲	<۰/۰۵
FA ec	۰/۳۳۴۶±۰/۰۰۱۶	۰/۳۵۲±۰/۰۰۹۷	<۰/۰۵
FA ecl	۰/۳۳۶۵±۰/۰۰۱۶	۰/۳۵۷±۰/۰۰۱۰۴	<۰/۰۵
FA fxstL	۰/۴۳۵۲±۰/۰۰۳۷	۰/۳۷۱۱±۰/۰۱۳۹	<۰/۰۵
FA ifo	۰/۴۶۶۲±۰/۰۰۴۱	۰/۳۷۸۹±۰/۰۱۳۱	<۰/۰۵
FAifoL	۰/۴۶۷۰±۰/۰۰۵۳	۰/۳۷۶۲±۰/۰۱۲۹	<۰/۰۵
FA ifoR	۰/۴۶۵۴±۰/۰۰۳۷	۰/۳۸۲۱±۰/۰۱۳۲	<۰/۰۵
FA sflL	۰/۴۳۳۱±۰/۰۰۲۳	۰/۳۸۹۲±۰/۰۰۰۳	<۰/۰۵
FA ss	۰/۴۳۳۸±۰/۰۰۲۳	۰/۳۹۳۶±۰/۰۰۰۲	<۰/۰۵
FA ssl	۰/۴۳۵۸±۰/۰۰۲۷	۰/۳۶۷۰±۰/۰۰۳۰۵	<۰/۰۵
MD bcc	۰/۰۰۰۰۵±۰/۰۰۰۰۰۲	۰/۱۴۰۹±۰/۰۰۳۲۷	<۰/۰۵
MD cgeR	۰/۰۰۰۰۵±۰/۰۰۰۰۰۲۳	۰/۱۳۸۳±۰/۰۰۳۲۸	<۰/۰۵
MD cst	۰/۰۰۰۰۵±۰/۰۰۰۰۰۲۰۲	۰/۱۴۴۴±۰/۰۰۳۲۶	<۰/۰۵
MD cstL	۰/۰۰۰۰۵±۰/۰۰۰۰۰۲۳۳	۰/۱۴۲۵±۰/۰۰۳۲۷	<۰/۰۵
MD fx	۰/۰۰۰۱±۰/۰۰۰۰۱۰	۰/۱۳۷۸±۰/۰۰۳۲۸	<۰/۰۵
MD gcc	۰/۰۰۰۰۵±۰/۰۰۰۰۰۳۱	۰/۰۰۰۰۲۵±۰/۰۰۰۱۹	<۰/۰۵

بحث

در مطالعات مختلف همانند مطالعه حاضر تغییرات اندازه‌گیری شاخص‌های دیفیوژن تنسور گزارش شده است و قطع احتمالی انتشار در امتداد رشته‌های آکسون در مناطق گسترده مغز در بیماران مبتلا به سوء استفاده از مت‌آمفتامین را نشان می‌دهد (۱۶) در تحقیقات اسکیزوفرنی، شواهد رو به رشدی وجود دارد که به تغییرات گسترده در سلول‌های مسئول میلین‌سازی، الیگودندروسیت‌ها اشاره می‌کند و تغییرات دنرئاتیو در فیبرهای میلین‌دار که قبلاً در پاتوفیزیولوژی نقش داشته است. مطالعات قبلی از تغییرات در یکپارچگی ماده سفید فرونتال، جسم مخطط و جسم پینه‌ای در مت‌آمفتامین و تغییرات شاخص‌های کمی DTI را در حجم تصویربرداری کوچک یا (ROI) به‌طور جداگانه ارزیابی کردند که نتایج مشابه نیز در مطالعه ما به‌دست آمد (۱۷) سوء مصرف مزمن مت‌آمفتامین با تغییرات عمیق در مدارهای مغزی و نشانگرهای عصبی شیمیایی، به ویژه در ترک اولیه، همراه است. اینها شامل شواهدی از فعالیت بیشتر در آمیگدال و فعالیت کمتر در قشر اینفرالیمبیک نسبت به افراد سالم، نقایص ساختاری در ناحیه سینگولیت، لیمبیک و پارالیمبیک، نقص در نشانگرهای سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی دوپامینرژیک و سروتونرژیک و یافته‌های عصبی شیمیایی منطبق با تغییرات در تکثیر یا متابولیسم سلول‌های گلیال و یکپارچگی عصبی است (۱۸ و ۱۹) کاهش قابل توجه FA در گروه MA با ترک ۶ ماهه در کپسول داخلی، که ارتباط حیاتی بین عقده‌های قاعده‌ای و قشر فرونتال را فراهم می‌کند. این ساختارها نقش اصلی را در حلقه‌های تالامو-قشر و کورتیکو-استریاتو-تالامو-قشر بازی می‌کنند، که شبکه‌های عصبی اساسی اصلاح رفتار انسان هستند (۲۰) شایع‌ترین ناهنجاری ساختاری خاص در مصرف‌کنندگان مت‌آمفتامین، چگالی یا حجم کمتر

11. Lederer K, Fouche JP, Wilson D, Stein DJ, Uhlmann A. Frontal white matter changes and aggression in methamphetamine dependence. *Metab Brain Dis* 2016;31:53-62. doi: 10.1007/s11011-015-9775-9
12. Moriya J, Kakeda S, Abe O, Goto N, Yoshimura R, Hori H, et al. Gray and white matter volumetric and diffusion tensor imaging (DTI) analyses in the early stage of first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;116:196-203. doi: 10.1016/j.schres.2009.10.002
13. Rawson RA. Current research on the epidemiology, medical and psychiatric effects, and treatment of methamphetamine use. In: *J Food Drug Anal* 2013;21:s77-81. doi: 10.1016/j.jfda.2013.09.039
14. Lederer K, Fouche JP, Wilson D, Stein DJ, Uhlmann A. Frontal white matter changes and aggression in methamphetamine dependence. *Metab Brain Dis* 2016; 31:53-62. doi: 10.1007/s11011-015-9775-9
15. Hsieh JH, Stein DJ, Howells FM. The neurobiology of methamphetamine induced psychosis. *Front Hum Neurosci* 2014;8. doi: 10.3389/fnhum.2014.00537
16. Büttner A. Review: The neuropathology of drug abuse. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2011;37:118-34. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01131.x
17. Salo R, Nordahl TE, Buonocore MH, Natsuaki Y, Waters C, Moore CD, et al. Cognitive Control and White Matter Callosal Microstructure in Methamphetamine-Dependent Subjects: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Biol Psychiatry* 2009;65:122-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.08.004
18. Salo R, Nordahl TE, Possin K, Leamon M, Gibson DR, Galloway GP, et al. Preliminary evidence of reduced cognitive inhibition in methamphetamine-dependent individuals. *Psychiatry Res* 2002;111:65-74. doi: 10.1016/s0165-1781(02)00111-7
19. Sheikhi Kouhsar J, Faeghi F, Kalalian Moghadam H. Multi region neurodegenerative changes in methamphetamine dependence reveal by magnetic resonance spectroscopy: a psychological aspects. *Int J Heal Stud* 2021;7:17-21. doi: 10.22100/ijhs.v7i1.823
20. Li Y, Dong H, Li F, Wang G, Zhou W, Yu R, et al. Microstructures in striato-thalamo-orbitofrontal circuit in methamphetamine users. *Acta Radiol* 2017;58:1378-85. doi: 10.1177/0284185117692170
21. Berman S, O'Neill J, Fears S, Bartzokis G, London ED. Abuse of amphetamines and structural abnormalities in the brain. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1141:195-220. doi: 10.1196/annals.1441.031
22. Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, et al. Structural Abnormalities in the Brains of Human Subjects Who Use Methamphetamine. *Neurobiol Dis* 2004;24:6028-36. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0713-04.2004

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسنده از تمامی همکاران و کسانی که در اجرای طرح مشارکت داشتند کمال تشکر را دارد. این مطالعه با تأمین مالی از طرح شماره ۹۷۹۲ با کد اخلاق IR. SHMU.1397.132 مصوب دانشگاه علوم پزشکی شاهرود انجام گردیده است.

References

1. Ütner A. Review: The neuropathology of drug abuse. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2011;37:118-34. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01131.x
2. McConnell SEA, O'Banion MK, Cory-Slechta DA, Olschowka JA, Opanashuk LA. Characterization of binge-dosed methamphetamine-induced neurotoxicity and neuroinflammation. *Neurotoxicology* 2015; 50:131-41. doi: 10.1016/j.neuro.2015.08.006
3. Willi TS, Lang DJ, Honer WG, Smith GN, Thornton AE, Panenka WJ, et al. Subcortical grey matter alterations in cocaine dependent individuals with substance-induced psychosis compared to non-psychotic cocaine users. *Schizophr Res* 2016; 126:158-63. doi: 10.1016/j.schres.2016.08.001
4. Koohsar JS, Faeghi F, Rafeie R, Sarvandani MN. Metabolite Alternations in the Dopamine Circuit Associated with Methamphetamine-Related Psychotic Symptoms: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study 2022;91-8. doi:10.18502/ijps.v17i1.8053
5. Article O. Ερευνητική Original article. 2003;54:41-56.
6. Baicy K, London ED. Corticolimbic dysregulation and chronic methamphetamine abuse. *Addiction* 2007;102:5-15. doi:10.1111/j.1360-0443.2006.01777.x
7. Li Y, Dong H, Li F, Wang G, Zhou W, Yu R, et al. Microstructures in striato-thalamo-orbitofrontal circuit in methamphetamine users. *Acta Radiol* 2017;58:1378-85. doi: 10.1177/0284185117692170
8. Akindipe T, Wilson D, Stein DJ. Psychiatric disorders in individuals with methamphetamine dependence: Prevalence and risk factors. *Metab Brain Dis* 2014;29:351-7. doi: 10.1007/s11011-014-9496-5
9. Tobias MC, O'Neill J, Hudkins M, Bartzokis G, Dean AC, London ED. White-matter abnormalities in brain during early abstinence from methamphetamine abuse. *Psychopharmacology* 2010;209:13-24. doi: 10.1007/s00213-009-1761-7
10. Wang G, Shi J, Chen N, Xu L, Li J, Li P, et al. Effects of Length of Abstinence on Decision-Making and Craving in Methamphetamine Abusers. *PLoS One* 2013;8:e68791. doi:10.1371/journal.pone.0068791



Investigation of Subtle Microstructural Changes in the Development of Long-Term Methamphetamine-Induced Psychosis: A Diffusion Tensor Imaging Study

Javad Sheikhi Koohsar (M.Sc.)¹, Sadegh Masjoodi (Ph.D.)², Alireza Azizi (Ph.D.)³, Salman Safdari (M.Sc.)⁴, Hamaid Kalalian Moghadam (Ph.D.)^{5*}

1- Center for Health Related Social and Behavioral Sciences Research Shahroud, University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

2- Shiraz Neuroscience Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

3- Center for Health Related Social and Behavioral Sciences Research Shahroud, University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

4- Dept. of Radiology Technology, School of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

5- Dept. of Physiology, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Received: 18 December 2021, Accepted: 20 June 2022

Abstract:

Introduction: Methamphetamine (METH) is an illicit psychostimulant that is widely abused in the world. METH abuse may lead to white matter injury and to a range of behavioral disorder and psychosis. The present study sought to assess subtle white matter microstructural change as well as psychosis in long-term METH dependence.

Methods: We recruited 42 METH users' subject meeting DSM-5 criteria and 21 healthy controls. Psychotic signs were measured using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). We applied tract-based spatial statistics (TBSS) to investigate group differences in mean diffusivity, fractional anisotropy, axial and radial diffusivity, and their association with psychotic symptoms.

Results: This DTI study of whole brain white matter integrity based on TBSS and its relation with psychotic symptoms revealed two main findings in the METH group. (a) METH addicts had significantly lower FA and higher AD, RD, and MD in a wide range of white matter. (b) Subjects in the METH group had significantly higher PANSS total score, when compared to the control group.

Conclusion: METH addicts show subtle patterns of impaired white matter integrity of distinct Cerebral nerve pathways relative to controls. The results are further suggestive of neuronal tract based pathology playing a key role in psychotic symptoms in METH dependence.

Keywords: Methamphetamine, Substance-related disorders, Diffusion tensor imaging (DTI), Positive and negative syndrome scale, Psychotic symptoms.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: H. Kalalian Moghaddam, Email: h.kalalian@shmu.ac.ir

Citation: Sheikhi Koohsar J, Masjoodi S, Azizi A, Safdari S, Kalalian Moghadam H. Investigation of subtle microstructural changes in the development of long-term methamphetamine-induced psychosis: A diffusion tensor imaging study. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2022;17(2):59-66.