

تأثیر دولوکستین بر فعالیت‌های عصبی مغز و پردازش درد در بیماران مبتلا به استئوآرتروز مفصل زانو: یک مطالعه‌ی مبتنی بر fMRI

یزدان چقازردی^۱، ایوب فرامرزی^۱، وهاب دهلقی^۱، مازیار جلالوندی^۲، احسان خدامرادی^۳،
میترا یوسف‌پور^۴، حمید شریینی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: این پژوهش با هدف بررسی تأثیر مصرف داروی دولوکستین (Duloxetine) بر ماتریس درد در مغز بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو (OA) با استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی fMRI (Functional Magnetic Resonance Imaging) انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه با استفاده از fMRI بر روی ۳۹ بیمار مبتلا به استئوآرتروز زانو در دو گروه، شامل گروه دریافت‌کننده دارونما و گروه دریافت‌کننده دولوکستین (Duloxetine) انجام شد. تحلیل داده‌ها شامل تحلیل مؤلفه‌های مستقل (Independent Component Analysis) ICA برای شناسایی شبکه‌های مغزی، و تحلیل نظریه گراف (Graph Theory) برای ارزیابی ارتباطات عملکردی در ماتریس درد بود. تمامی تحلیل‌ها با استفاده از جعبه‌ابزارهای نقشه‌برداری پارامتریک آماری SPM (Statistical Parametric Mapping) و ابزار اتصال عملکردی CONN (functional Connectivity Toolbox) در نرم‌افزار MATLAB صورت گرفت.

یافته‌ها: در روش تحلیل ICA، نواحی مختلف مغز مانند قشر کمربندی قدامی (ACC)، تالاموس (THL)، قشر اینسولار (IC)، قشر پاریتال (PO) و قطب پیشانی (FP) در گروه دارونما و گروه دولوکستین تعداد و کسل‌های فعال بیشتری نشان دادند. تحلیل تئوری گراف نشان داد که در گروه دارونما، تالاموس چپ (THL-left) با قشر پاریتال راست (PO-right) و قشر پاریتال چپ (PO-left) با نواحی FP و IC ارتباط عملکردی دارند. همچنین در گروه دولوکستین، قشر پاریتال چپ (PO-left) با نواحی FP ارتباط عملکردی داشت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که مصرف دولوکستین، تأثیر قابل توجهی بر معماری شبکه‌های عصبی و رفتارهای مرتبط با پردازش درد در بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو دارد. یافته‌های این پژوهش می‌تواند مبنای تحقیقات آتی در زمینه‌ی علوم شناختی و فارماکولوژی (Pharmacology) قرار گیرد.

واژگان کلیدی: درد؛ استئوآرتروز زانو؛ دولوکستین؛ هیدرولکلراید؛ تصویربرداری عصبی

ارجاع: چقازردی یزدان، فرامرزی ایوب، دهلقی وهاب، جلالوندی مازیار، خدامرادی احسان، یوسف‌پور میترا، شریینی حمید. تأثیر دولوکستین بر فعالیت‌های عصبی مغز و پردازش درد در بیماران مبتلا به استئوآرتروز مفصل زانو: یک مطالعه‌ی مبتنی بر fMRI. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳(۸۱۷): ۵۷۴ - ۵۸۱.

مقدمه

شیوع آن نیز بیشتر می‌شود (۲). استئوآرتروز، یک بیماری پیچیده است که تمامی اجزای مفصل را درگیر می‌کند (۳) و حتی با افزایش خطر زوال عقل مرتبط است (۴). برای مدیریت درد استئوآرتروز زانو،

استئوآرتروز زانو، شایع‌ترین نوع آرتروز شناخته شده و در افراد بالای ۴۵ سال است و شیوع بالایی دارد (۱). متأسفانه با افزایش سن، میزان

- ۱- دانشجوی دکتری فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
 - ۳- دانشیار گروه مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
 - ۴- دانشجوی دکتری تصویربرداری پزشکی، گروه علوم اعصاب و مطالعات اعتیاد، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 - ۵- دانشیار گروه فیزیک پزشکی، گروه پزشکی هسته‌ای، دانشکده علوم پزشکی وابسته، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
 - ۶- دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران
 - ۷- استادیار گروه مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: حمید شریینی؛ استادیار گروه مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

Email: hamid.sharini@kums.ac.ir

روش‌هایی مانند ورزش، دارو و جراحی به کار می‌روند (۵).

کالج پزشکی ورزش آمریکا تقویت قدرت عضلات را توصیه می‌کند (۶)؛ با این حال، در برخی بیماران، شدت درد مانع از انجام ورزش می‌شود (۱). داروهایی مانند ناپروکسن و دولوکستین برای تسکین درد استئوآرتریت استفاده می‌شوند؛ دولوکستین که یک مهارکننده جذب مجدد سروتونین-نوراپی نفرین است، اثرات مثبتی در کاهش درد دارد (۷)، اما تأثیر آن بر شبکه‌های مغزی مرتبط با درد هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. پیشرفت‌های اخیر در تصویربرداری مانند (PET (Positron Emission Tomography و fMRI (Functional Magnetic Resonance Imaging) در تشخیص و درمان این بیماری اهمیت دارند (۸). fMRI به دلیل دقت بالای فضایی، غیرتهاجمی بودن و توانایی ارزیابی نواحی عمقی مغز، به‌عنوان روشی برتر برای نقشه‌برداری آناتومیکی مناطق مغزی مرتبط با درد شناخته می‌شود (۹).

در مطالعات پیشین، اثر داروی دولوکستین بر فعالیت نواحی مختلف مغز در افراد مبتلا به استئوآرتریت زانو با استفاده از fMRI بررسی شده است (۱۰). بیشتر این تحقیقات از روش‌های تحلیل فعالیت عملکردی مغزی برای پردازش داده‌های fMRI استفاده کرده‌اند (۱۲-۱۶). با این حال، مطالعات گذشته تغییرات ناشی از مصرف دولوکستین در شبکه‌های مغزی مرتبط با فرایند درد در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو را به بررسی نکرده‌اند.

مطالعات نشان داده است که تحلیل مؤلفه‌های مستقل (ICA) و نظریه گراف با شناسایی و مدل‌سازی فعالیت‌های مغزی و ارتباطات بین مناطق مختلف مغز، به درک دقیق‌تر مکانیسم‌های عصبی درد و توسعه روش‌های درمانی جدید کمک می‌کنند (۱۴-۱۲). نظریه گراف با مدل‌سازی ارتباطات بین نواحی مختلف مغز، به شناسایی ساختارها و الگوهای ارتباطی در شبکه‌های درد پرداخته و به درک بهتر پردازش درد و توسعه روش‌های درمانی مؤثرتر کمک می‌کند (۱۲-۱۴). استفاده از ICA و نظریه گراف در بررسی شبکه‌های مغزی، پژوهشگران را به بررسی تأثیر دولوکستین در نواحی کلیدی مغزی ترغیب کرده است (۱۳). این نواحی به دلیل نقش مهم در مکانیسم‌های عصبی روان‌پزشکی حائز اهمیت هستند (۱۴).

هدف این مطالعه، شناسایی تفاوت‌های اتصال مؤثر در پنج ناحیه‌ی مغزی در دو گروه بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو (گروه دارونما و گروه دولوکستین) با استفاده از نظریه گراف بود. این نواحی مغزی شامل: قشر پیش‌پیشانی (Anterior Cingulate Cortex)، ناحیه‌ی دوم قشر سنیسوری (Secondary Somatosensory Cortex)، قشر پیشانی جانبی (Dorsolateral Prefrontal Cortex)، ناحیه‌ی قشر آنترو-ایسولار چپ (Left Anterior Insular Cortex)

و ناحیه‌ی قشر پارینتال چپ (Left Parietal Cortex) بود.

روش‌ها

این مطالعه بر روی ۳۹ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو با میانگین سنی ۵۵/۷۸ سال (دامنه‌ی سنی: ۴۴ تا ۷۳ سال) انجام شد. شرکت‌کنندگان از کلینیک‌های کاردرمانی و مراکز ارتوپدی در ایالات متحده انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل درد زانوی متوسط تا شدید با امتیاز ۴ یا بالاتر در مقیاس عددی شدت درد (Numerical Rating Scale) (۴/۸۰) \geq NPRS، سابقه‌ی حداقل یک ساله‌ی ابتلا به استئوآرتریت زانو، و عدم وجود شرایط یا بیماری‌هایی بود که می‌توانستند به‌طور بالقوه نتایج مطالعه را تحت تأثیر قرار دهند. افراد نباید به بیماری‌های مزمن یا شرایطی که می‌تواند نتایج مطالعه را تحت تأثیر قرار دهد، از جمله دیابت کنترل‌نشده، بیماری‌های شدید قلبی-عروقی یا اختلالات روان‌پزشکی جدی، مبتلا باشند. مصرف داروهایی که می‌توانند بر سیگنال‌های fMRI تأثیر بگذارند، مانند داروهای ضد صرع یا ضد افسردگی قوی، به‌عنوان عامل حذف در نظر گرفته شد. همچنین، افراد دارای ایمپلنت‌های فلزی، زنان باردار، و افراد مبتلا به اختلالات عصبی یا شناختی جدی از ورود به مطالعه منع شدند.

در این مطالعه توانایی شرکت‌کنندگان برای ثابت ماندن در دستگاه MRI در طول اسکن ضروری بود و سلامت ساختاری مغز آنها باید توسط متخصص مغز و اعصاب تأیید می‌گشت. افرادی که طی مدت مطالعه به هرگونه عارضه یا بیماری جدید مبتلا شدند که می‌توانست نتایج را مخلوش کند، از مطالعه خارج شدند. تغییر در مصرف داروهای مؤثر بر فعالیت عصبی یا سیگنال‌های MRI در طول مطالعه نیز به‌عنوان معیار خروج در نظر گرفته شد. عدم همکاری در رعایت پروتکل‌های مطالعه، از جمله ناتوانی در باقی ماندن ثابت در طول تصویربرداری، یا عدم تکمیل ارزیابی‌های مورد نیاز، از دیگر معیارهای خروج بود. علاوه بر این، شرکت‌کنندگانی که نتایج تصویربرداری مغزی آنها دارای نویز بیش از حد یا خطاهای تکنیکی بود که تحلیل داده‌ها را غیرممکن می‌کرد، از مطالعه حذف شدند. پروتکل تحقیق مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه نورث‌وسترن (Northwestern University) قرار گرفت (STU00039556). (برای کسب اطلاعات بیشتر، به سایت (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01558700>) مراجعه شود). داده‌ها از سایت OpenfMRI (<http://openfmri.org/>) استخراج شدند.

پروتکل آزمایش

مطالعه‌ی حاضر، با طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور (Randomized, Double-Blind, Controlled Trial)، به بررسی

مرحله‌ی تصحیح زمان‌بندی اسلایس‌ها (Slice Timing Correction)، اختلاف زمانی ثبت سیگنال در برش‌های مختلف اصلاح می‌شود تا همگام‌سازی زمانی داده‌ها حاصل گردد. به منظور کاهش اثرات ناشی از حرکات سر، تصحیح حرکات (Realignment) انجام می‌شود که طی آن تمام تصاویر عملکردی به یک تصویر مرجع هم‌تراز می‌شوند. در ادامه، تصاویر ساختاری و عملکردی از طریق هم‌ثبت‌سازی (Coregistration) دقیقاً بر یکدیگر منطبق می‌شوند، به طوری که تطابق کامل بین داده‌های عملکردی و آناتومیک برقرار شود. استانداردسازی (Normalization) با انتقال داده‌ها به فضای استاندارد مغزی مانند MNI (Montreal Neurological Institute) امکان تحلیل گروهی و مقایسه بین‌فردی را فراهم می‌کند. در نهایت، صاف‌سازی (Smoothing) با استفاده از فیلتر گوسی، معمولاً با پهنای ۶ میلی‌متر، انجام می‌شود تا نویزهای تصادفی کاهش یابند و نسبت سیگنال به نویز افزایش یابد، همچنین داده‌ها برای مقایسه میان نواحی مختلف مغزی هموارتر شوند. این مراحل با استفاده از نرم‌افزارهای تخصصی مانند SPM12، FSL یا AFNI به دقت انجام می‌شوند تا داده‌ها برای تحلیل‌های پیچیده‌تر آماده شوند و نتایج نهایی از اعتبار و دقت بالایی برخوردار باشند (۱۷).

آنالیز ICA

ICA از نظر ریاضی، اجزای مستقل مختلفی از شبکه‌های عصبی را منعکس می‌کند، که می‌تواند برای ارزیابی شبکه‌های عصبی فضا-زمان و تأثیر بیماری خاص بر این شبکه‌ها استفاده شود (۱۶). نقشه‌های فضایی به‌دست‌آمده از تحلیل گروهی (Group-level spatial map) با استفاده از توبلاکس CONN در نرم‌افزار Matlab (R2024b) با در نظر گرفتن نودهای Insular Cortex right and Frontal Pole right، Thalamus right and left، IC r، IC l، Anterior Cingulate Cortex (ACC) and left (FP r، FP l) که Parietal Operculum cortex right and left (PO r، PO l) مرتبط با ماتریس درد هستند استخراج شدند.

آنالیز با تئوری گراف

تحلیل داده‌های fMRI با استفاده از روش ROI (Regions of Interest) -to-ROI در جعبه ابزار CONN انجام شد. در این روش، ابتدا ماتریس همبستگی عملکردی میان مناطق مختلف مغزی محاسبه گردید تا ارتباطات عملکردی میان این نواحی شناسایی شود. به منظور کنترل نرخ خطای نوع اول ناشی از تحلیل‌های چندگانه، از تصحیح نرخ مثبت خطای کاذب (Positive False Discovery Rate) p-FDR استفاده شد. این تصحیح تضمین می‌کند که نتایج به‌دست آمده از اعتبار آماری کافی برخوردار باشند. جهت ارزیابی معناداری آماری ارتباطات شناسایی شده و اعتبارسنجی نتایج، از

اثربخشی داروی دولوکستین، در کاهش درد ناشی از استئوآرتریت زانو پرداخته است. در این پژوهش، ۳۹ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: گروه مداخله که به مدت ۱۲ هفته، روزانه ۶۰ میلی‌گرم دولوکستین دریافت کردند و گروه کنترل که دارونما دریافت نمودند. به منظور بررسی مکانیسم‌های احتمالی اثر دارو بر کاهش درد مزمن، تغییرات در شدت درد با استفاده از پرسشنامه‌ی درد مک‌گیل (MPQ) سنجیده شد. همچنین تغییرات در فعالیت مغز با بهره‌گیری از تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی در حالت استراحت پس از دوره‌ی درمان ۱۲ هفته‌ای ارزیابی گردید. هدف از این مطالعه، تعیین چگونگی تأثیر دولوکستین بر تسکین درد مزمن ناشی از استئوآرتریت زانو و کشف سازوکارهای عصبی مرتبط با این اثر بود (۱۵).

اخذ داده‌های fMRI

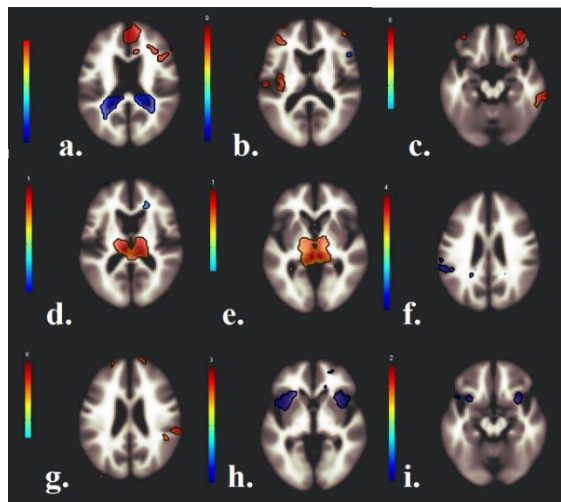
در این مطالعه، برای بررسی تغییرات ساختاری و عملکردی مغز در بیماران، از تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI) با استفاده از دستگاه ۳ T Siemens Trio whole-body scanner استفاده شد. تصاویر ساختاری با وزن T1 و تصاویر عملکردی با وزن * T2 به ترتیب با تکنیک EPI (Echo-planar Imaging) تهیه شدند. وضعیت سلامت مغز شرکت‌کنندگان پیش از تصویربرداری توسط متخصص مغز و اعصاب تأیید شد. در طول تصویربرداری عملکردی، شرکت‌کنندگان در حالت استراحت قرار گرفتند. تمامی تصاویر در سه نمای تاجی (Coronal)، سهمی (Sagittal) و محوری (Axial) اخذ شدند. مشخصات تصویربرداری به شرح زیر است:

تصاویر وزن T1: اندازه و کسل: $1 \times 1 \times 1$ میلی‌متر مکعب، زمان تکرار (TR) (Time of Repetition) = ۲۵۰۰ میلی ثانیه، زمان اکو (TE) (Time of Echo) = ۳/۳۶ میلی ثانیه، زاویه چرخش (Flip Angle) = ۹۰ درجه، میدان دید (FOV) (Field of View) = ۲۵۶ میلی‌متر، رزولوشن ماتریس = 256×256 ، تعداد برش‌ها = ۱۶۰.

و تصاویر عملکردی * T2 وزن دار (weighted) با روش EPI. زمان تکرار = ۲/۵ ثانیه، زمان اکو = ۳۰ میلی ثانیه، زاویه چرخش = ۹۰ درجه، تعداد برش‌ها = ۴۰، ضخامت برش (Slice thickness) = ۳ میلی‌متر، رزولوشن = 64×64 ، تعداد حجم‌ها (Number of volumes) = ۳۰۰.

پیش‌پردازش داده‌های fMRI

فرایند پیش‌پردازش داده‌های fMRI، گامی اساسی در آماده‌سازی داده‌ها برای تحلیل‌های آماری و عملکردی است و با هدف حذف نویزها و کاهش اثرات مخدوش‌کننده انجام می‌شود. این فرایند با حذف فریم‌های (frame) اولیه (معمولاً ۵ فریم) آغاز می‌شود تا اثرات ناپایداری سیگنال ناشی از شروع تصویربرداری حذف گردد. در



شکل ۲. طیف رنگی قرمز را به عنوان نمایانگر افزایش فعالیت نسبت به حالت پایه و طیف رنگی آبی را به عنوان نمایانگر کاهش فعالیت نسبت به حالت پایه نمایش می‌دهد. در هر فریم، فعالیت یکی از نواحی مورد بررسی در گروه دولوکستین نشان داده شده است.
a) ACC, b) FP l, c) FP r, d) THL left, e) THL right, f) Pol, g) Po r, h) IC l, I) IC r

جدول ۱: نتایج به دست آمده از محاسبه‌ی ICA در نواحی ماتریس درد

ناحیه	گروه	P
ACC	دارونما	۰/۰۰۰۰۴۴
	دولوکستین	۰/۰۰۰۰۳۱۰
Thalamus left	دارونما	۰/۰۰۰۰۶۹
	دولوکستین	۰/۰۰۰۰۲۸
Thalamus right	دارونما	۰/۰۰۰۰۵۵
	دولوکستین	۰/۰۰۰۴۴۹
IC left	دارونما	۰/۰۰۰۰۰۵
	دولوکستین	۰/۰۰۰۰۰۳
IC r	دارونما	۰/۰۰۰۰۱۵
	دولوکستین	۰/۰۰۰۰۶۲
PO l	دارونما	۰/۰۰۰۰۸۱
	دولوکستین	۰/۰۰۰۴۳۶
PO r	دارونما	۰/۰۰۰۳۰۳
	دولوکستین	۰/۰۰۰۰۱۶
FP l	دارونما	۰/۰۰۰۱۸۵
	دولوکستین	۰/۰۰۰۲۸۸
FP r	دارونما	۰/۰۰۰۲۰۱
	دولوکستین	۰/۰۰۰۵۱۱

تحلیل تئوری گراف

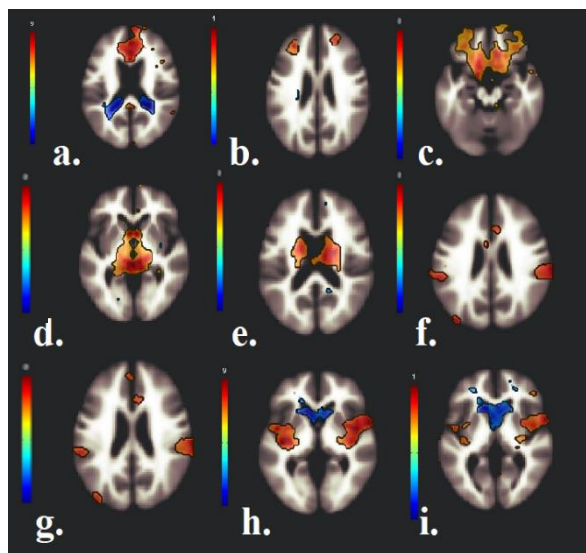
مدل ارتباطات عملکردی مغز با استفاده از آنالیز تئوری گراف در نواحی ماتریس درد برای گروه‌های دارونما و دولوکستین به ترتیب در

آزمون جایگشت (Permutation Test) بهره گرفته شد که در نرم‌افزار Smart PLS 4 اجرا گردید. در این روش، تعداد زیادی بازآرایی تصادفی داده‌ها (معمولاً ۵۰۰۰ جایگشت یا بیشتر) انجام می‌شود تا احتمال وقوع نتایج مشاهده شده به صورت تصادفی تعیین گردد. برای مقایسه‌ی گروه‌های آزمایش و کنترل، آزمون‌های دوطرفه ROI-to-ROI به کار گرفته شد که امکان شناسایی تفاوت‌های معنادار در هر دو جهت افزایش یا کاهش ارتباطات عملکردی بین مناطق مغزی را فراهم کرد. آستانه‌ی معناداری آماری برای تمامی تحلیل‌ها برابر با $P \leq 0/05$ تعیین گردید (۱۶).

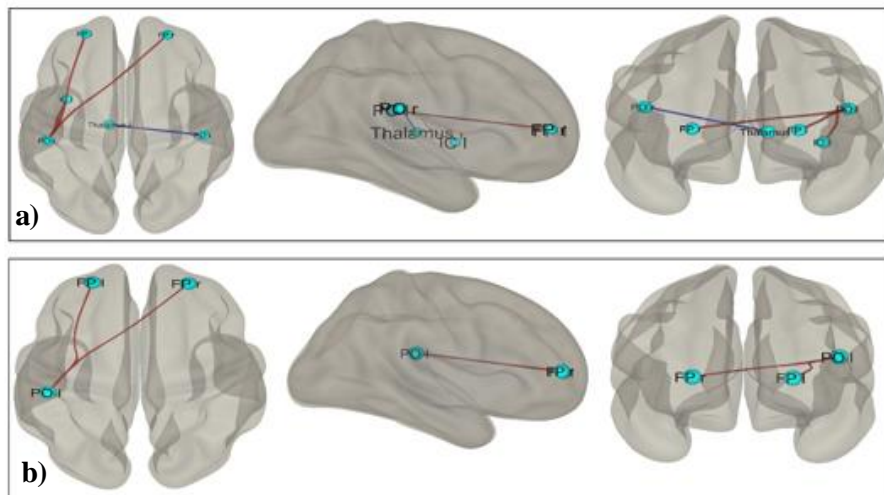
یافته‌ها

تحلیل ICA

شکل‌های ۱ و ۲ به ترتیب نقشه‌های ICA برای گروه دارونما و گروه دولوکستین را در نواحی مرتبط با درد نشان می‌دهند. این نواحی شامل قشر جلوی پیشانی، قشر کمربندی قدامی و تالاموس بودند که بر اساس نقش شناخته شده آن‌ها در پردازش درد انتخاب شدند. مقایسه نتایج نشان می‌دهد که در گروه دولوکستین، فعالیت در قشر جلوی پیشانی به طور معنی‌داری کاهش یافته است ($P \leq 0/05$). نتایج تحلیل ICA نشان داد که در مقایسه با گروه دارونما، گروه دریافت‌کننده‌ی دولوکستین کاهش معنی‌داری در فعالیت نواحی پیشانی و افزایش فعالیت در نواحی جزیره‌ای مغز را نشان می‌دهد (جدول ۱).



شکل ۱. طیف رنگی قرمز را به عنوان نمایانگر افزایش فعالیت نسبت به حالت پایه و طیف رنگی آبی را به عنوان نمایانگر کاهش فعالیت نسبت به حالت پایه نمایش می‌دهد. در هر فریم، فعالیت یکی از نواحی مورد بررسی در گروه دارونما نشان داده شده است.
a) ACC, b) FP l, c) FP r, d) THL left, e) THL right, f) Pol, g) Po r, h) IC l, I) IC r



شکل ۳. a: نمایش سه بعدی ارتباطات عملکردی ماتریس درد در گروه دارونما در سه نمای آناتومیکی. b: نمایش سه بعدی ارتباطات عملکردی ماتریس درد در گروه دولوکستین در سه نمای آناتومیکی.

از مکانیسم‌های عصبی زیربنایی درد مزمن و تأثیر دارو بر تغییرات ساختاری و عملکردی این شبکه‌ها ارتقاء داده و می‌تواند به توسعه درمان‌های مؤثرتر برای درد مزمن کمک کند (۱۹). مطالعات نشان داده‌اند که درد، باعث تغییرات ساختاری و عملکردی در نواحی مختلف مغز می‌شود و این تغییرات معمولاً با کاهش کارایی فرد همراه است. درحالی‌که روش‌های ضد درد می‌توانند این تغییرات را معکوس کنند، هنوز ابهامات بسیاری در مورد مکانیسم دقیق پردازش و کنترل درد در مغز وجود دارد که نیازمند پژوهش‌های بیشتر است (۲۰).

مطالعات نشان داده‌اند که نواحی مختلف مغز در تجربه درد نقش‌های متنوعی ایفا می‌کنند. تالاموس سیگنال‌های درد را به سایر بخش‌های مغز ارسال می‌کند، در حالی‌که نواحی ACC، قشر پیشانی پشتی - جانبی (Dorsolateral Prefrontal Cortex) (dlPFC)، اینسولا و پاریتال آپرکولوم (Parietal Operculum) (PO) در پردازش احساسات، هیجانات و شناخت‌های مرتبط با درد دخالت دارند. ناحیه‌ی FP نیز در توجه به محرک‌های دردناک و تصمیم‌گیری در خصوص نحوه‌ی پاسخ به آن‌ها نقش دارد (۲۵-۲۰). نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز تأکید دارد که نواحی مختلف مغز در تجربه‌ی درد وظایف متنوعی دارند. تالاموس، سیگنال‌های درد را به سایر بخش‌های مغز منتقل کرده و نواحی ACC، dlPFC، اینسولا و PO در پردازش ابعاد احساسی، هیجانی و شناختی مرتبط با درد دخیل هستند (۲۲-۲۰).

همچنین، ناحیه‌ی FP در توجه به محرک‌های دردناک و تصمیم‌گیری برای پاسخ به آن‌ها مؤثر است (۲۱). افزایش فعالیت تالاموس در اثر دارو و دارونما هم می‌تواند موجب افزایش انتقال

شکل ۳-a و شکل ۳-b نشان داده شده است. در گروه دارونما ناحیه Thalamus left با ناحیه‌ی PO r و همچنین ناحیه‌ی PO l با نواحی FP r، IC 1 و FP r ارتباط عملکردی دارند. شکل ۳-b نشان‌دهنده‌ی ارتباطات عملکردی گروه دولوکستین است. در گروه دولوکستین ناحیه‌ی PO l با نواحی FP r و FP l ارتباط عملکردی دارد. جدول ۲، مقایسه‌ی آماری پارامترهای شبکه‌ی عصبی استخراج شده از تحلیل گراف را برای گروه‌های دارونما و دولوکستین ارائه می‌دهد. در این جدول، تفاوت‌های آماری بین دو گروه در شاخص قدرت ارتباطات بین نواحی مورد بررسی قرار گرفته است.

جدول ۲. مقادیر به دست آمده از آنالیز تئوری گراف برای گروه‌های دارونما و دولوکستین

گروه	ارتباط عملکردی	p.FDR
دارونما	PO l - FP l	۰/۰۰۰۱
	PO l - FP r	۰/۰۰۰۲
	PO l - IC 1	۰/۰۰۹۵
دولوکستین	Thalamus l - PO r	۰/۰۳۲۳
	PO l - FP r	۰/۰۰۰۱
	PO l - FP l	۰/۰۰۰۲

بحث

این پژوهش برای اولین بار با استفاده از روش‌های تصویربرداری عصبی عملکردی و تحلیل‌های پیشرفته، به بررسی دقیق تأثیر داروی دولوکستین بر شبکه‌های عصبی درگیر در پردازش درد در بیماران مبتلابه استئوآرتریت زانو پرداخته است. نتایج این مطالعه، درک ما را

محدودیت‌ها، حجم نمونه کوچک بود که قدرت آماری مطالعه را کاهش داده و امکان تعمیم نتایج به جمعیت‌های بزرگ‌تر و متنوع‌تر را محدود کرده است. همچنین، مطالعه تنها بر یک داروی خاص (دولوکستین) متمرکز بود و اثربخشی سایر داروهای جایگزین یا مقایسه آن‌ها مورد بررسی قرار نگرفت. این تمرکز محدود مانع از تحلیل جامع‌تری از گزینه‌های درمانی مختلف شده است. علاوه بر این، مدت زمان پیگیری کوتاه بود و بنابراین امکان ارزیابی تغییرات بلندمدت در شبکه‌های عصبی و بررسی پایداری اثرات درمانی فراهم نشد. این محدودیت، به‌ویژه در مطالعاتی که به تغییرات ساختاری و عملکردی مغز مرتبط با مداخلات دارویی می‌پردازند، می‌تواند نتایج را تحت تأثیر قرار دهد.

برای غلبه بر این محدودیت‌ها در مطالعات آینده، پیشنهاد می‌شود حجم نمونه به‌طور قابل توجهی افزایش یابد تا قدرت آماری بیشتری حاصل شود. همچنین، ارزیابی اثربخشی داروهای متنوع و مقایسه نتایج آن‌ها در شرایط مشابه ضروری است. پیگیری‌های طولانی‌مدت نیز می‌تواند به شناسایی تغییرات پایدار در شبکه‌های مغزی و تأثیرات بلندمدت درمان کمک کند. این بهبودها می‌توانند دیدگاه جامع‌تر و کاربردی‌تری برای درک مکانیسم‌های عصبی و بهینه‌سازی مداخلات درمانی ارائه دهند.

نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی حاضر، گامی قابل توجه در جهت درک عمیق‌تر مکانیسم‌های عصبی زیربنایی درد مزمن و تأثیر داروهای ضد درد بر عملکرد مغز محسوب می‌شود. با بهره‌گیری از تکنیک‌های پیشرفته تصویربرداری عصبی، این پژوهش به بررسی تغییرات ساختاری و عملکردی در شبکه‌های عصبی مرتبط با درد در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو پرداخته است. نتایج حاصل از این مطالعه، علاوه بر ارتقای دانش ما در زمینه‌ی علوم اعصاب و فارماکولوژی، می‌تواند به‌عنوان یک پایه محکم برای طراحی و توسعه‌ی مداخلات درمانی جدید و مؤثرتر برای مدیریت درد مزمن مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی با کد ۳۰۱۰۰۲۱ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به تصویب رسیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات گروه مهندسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تقدیر و تشکر می‌شود.

اطلاعات به نواحی مختلف مغزی و افزایش فعالیت آن‌ها و بهبود کارایی مغز گردد. در برخی مطالعات نشان داده‌شده که افزایش فعالیت PO از طریق کاهش ارتباط با اینسولا می‌تواند به کاهش هیجان و رنج ناشی از درد کمک کند (۲۳). بنابراین افزایش فعالیت دیده شده در PO با استفاده از دارو و دارونما در این مطالعه ممکن است در کاهش رنج ناشی از درد مؤثر باشد.

همچنین، تحلیل ارتباطات مغزی با استفاده از تئوری گراف نشان داد که در گروه دارونما، ارتباط منفی بین PO چپ و IC چپ وجود دارد که به کاهش پردازش هیجانی و احساسی درد کمک می‌کند (۲۳). مطالعه‌ای که توسط Ammitzbøll و همکاران انجام شد، نشان داد که دولوکستین، باعث کاهش فعالیت در نواحی مرتبط با درک و پردازش درد نظیر قشر اینسولار (IC) و قشر کمربندی قدامی (ACC) می‌شود، که مشابه نتایج ما در شناسایی کاهش ارتباطات در گروه دارونما است (۲۶). مطالعه‌ی López-Solà و Pujol نشان داد که دولوکستین از طریق کاهش فعال‌سازی مغزی در نواحی مرتبط با پردازش درد و هیجان، مانند قشر کمربندی قدامی پیش‌ژنوال (Pregenua anterior ACC (cingulate cortex, pregenual)، قشر پیش‌پیشانی راست PFC (Right prefrontal cortex) و پل مغزی (pons) به بهبود بالینی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی کمک می‌کند. در مقابل، مطالعه‌ی ما نشان داد که دولوکستین، با تغییر در ارتباطات عملکردی میان نواحی مغزی مانند قشر پاریتال چپ (Left parietal cortex, PO-left) و قطب پیشانی FP (Frontal pole) به تعدیل درد مزمن می‌پردازد. هر دو مطالعه، تأثیر دولوکستین بر تعدیل نواحی مغزی مرتبط با پردازش درد و هیجان را برجسته می‌کنند، اما تمرکز López-Solà و Pujol بر بیماران افسرده و پاسخ به تحریک دردناک بود، در حالی که مطالعه‌ی ما به بررسی شبکه‌های عملکردی در بیماران مبتلا به درد مزمن اختصاص داشت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که دولوکستین دارای مکانیسم‌های مشترکی در کاهش درد است (۲۷).

مطالعه‌ی حاضر به بررسی تأثیر دارونما و دولوکستین بر توزیع توجه مغزی و کاهش درد در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو پرداخت. نتایج نشان داد که نواحی قشر پاریتال اوپروکولوم و قطب پیشانی در فرایند توزیع توجه و تجربه درد نقش کلیدی دارند. دارو، تأثیر مهمی بر ارتباط بین PO چپ و FP چپ و تأثیر تحریکی بر ارتباط بین PO چپ و FP راست داشت. این یافته‌ها نشان می‌دهند که نواحی FP چپ و راست نقش متفاوتی در کنترل توجه دارند و دارو می‌تواند بر این ارتباطات و تجربه درد تأثیر بگذارد.

مطالعه‌ی حاضر دارای چندین محدودیت بود که می‌تواند بر قابلیت تعمیم و اعتبار نتایج تأثیرگذار باشد. یکی از مهم‌ترین

References

- Vassão PG, Parisi J, Penha TFC, Balão AB, Renno ACM, Avila MA. Association of photobiomodulation therapy (PBMT) and exercises programs in pain and functional capacity of patients with knee osteoarthritis (KOA): a systematic review of randomized trials. *Lasers Med Sci* 2021; 36(7): 1341-53.
- Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010; 375(9715): 686-95.
- Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015; 386(9991): 376-87.
- Lan F, Lin G, Cao G, Li Z, Ma D, Liu F, et al. Altered intrinsic brain activity and functional connectivity before and after knee arthroplasty in the elderly: A resting-state fMRI study. *Front Neurol* 2020; 11: 556028.
- World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2010;60.
- Bushman B, Medicine AC of S. ACSM's Complete Guide to Fitness & Health. 2nd Ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2017.
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review. *JAMA* 2021; 325(6): 568-78.
- Wenham CYJ, Grainger AJ, Conaghan PG. The role of imaging modalities in the diagnosis, differential diagnosis and clinical assessment of peripheral joint osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22(10): 1692-702.
- Giménez M, Pujol J, Ali Z, López-Solà M, Contreras-Rodríguez O, Deus J, et al. Naproxen effects on brain response to painful pressure stimulation in patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, single-dose study. *J Rheumatol* 2014; 41(11): 2240-8.
- Reckziegel D, Bailey H, Cottam WJ, Tench CR, Mahajan RP, Walsh DA, et al. Imaging pain relief in osteoarthritis (IPRO): protocol of a double-blind randomised controlled mechanistic study assessing pain relief and prediction of duloxetine treatment outcome. *BMJ Open* 2017; 7(6): e014013.
- Chen X, Spaeth RB, Retzepi K, Ott D, Kong J. Acupuncture modulates cortical thickness and functional connectivity in knee osteoarthritis patients. *Sci Rep* 2014; 4: 6482.
- Sharini H, Fooladi M, Masjoodi S, Jalalvandi M, Pour MY. Identification of the pain process by cold stimulation: Using dynamic causal modeling of effective connectivity in functional near-infrared spectroscopy (fNIRS). *IRBM*. 2019; 40(2): 86-94.
- Hyett MP, Breakspear MJ, Friston KJ, Guo CC, Parker GB. Disrupted effective connectivity of cortical systems supporting attention and interoception in melancholia. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(4): 350-8.
- Kandilarova S, Stoyanov D, Kostianev S, Specht K. Altered resting state effective connectivity of anterior insula in depression. *Front Psychiatry* 2018; 9: 83.
- Tétreault P, Mansour A, Vachon-Preseau E, Schnitzer TJ, Apkarian AV, Baliki MN. Brain connectivity predicts placebo response across chronic pain clinical trials. *PLoS Biol* 2016; 14(10): e1002570.
- Tahmasian M, Bettray LM, van Eimeren T, Drzezga A, Timmermann L, Eickhoff CR, et al. A systematic review on the applications of resting-state fMRI in Parkinson's disease: does dopamine replacement therapy play a role? *Cortex* 2015; 73: 80-105.
- Tae W-S, Lee S, Choi S, Pyun S-B. Effects of aging on brain networks during swallowing: general linear model and independent component analyses. *Sci Rep* 2021; 11(1): 1069.
- Ushio K, Nakanishi K, Mikami Y, Yoshino A, Takamura M, Hirata K, et al. Altered Resting-State Connectivity with Pain-Related Expectation Regions in Female Patients with Severe Knee Osteoarthritis. *J Pain Res* 2020; 13: 3227-34.
- Cottam WJ, Iwabuchi SJ, Drabek MM, Reckziegel D, Auer DP. Altered connectivity of the right anterior insula drives the pain connectome changes in chronic knee osteoarthritis. *Pain* 2018; 159(5): 929-38.
- Moss RA. Psychotherapy in pain management: New viewpoints and treatment targets based on a brain theory. *AIMS Neurosci* 2020; 7(3): 194.
- Ong W-Y, Stohler CS, Herr DR. Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Mol Neurobiol* 2019; 56(2): 1137-66.
- Ploner M, Lee MC, Wiech K, Bingel U, Tracey I. Flexible cerebral connectivity patterns subserve contextual modulations of pain. *Cereb Cortex* 2011; 21(3): 719-26.
- Kamping S, Andoh J, Bomba IC, Diers M, Diesch E, Flor H. Contextual modulation of pain in masochists: involvement of the parietal operculum and insula. *Pain* 2016; 157(2): 445-55.
- Mansouri FA, Buckley MJ, Mahboubi M, Tanaka K. Behavioral consequences of selective damage to frontal pole and posterior cingulate cortices. *Proc Natl Acad Sci US A* 2015; 112(29): E3940-9.
- Horing B, Sprenger C, Büchel C. The parietal operculum preferentially encodes heat pain and not salience. *PLoS Biol* 2019; 17(8): e3000205.
- Ammitzbøll N, Arendt-Nielsen L, Bertoli D, Brock C, Olesen AE, Kappel A, et al. A mechanism-based proof of concept study on the effects of duloxetine in patients with painful knee osteoarthritis. *Trials* 2021; 22(1): 958.
- López-Solà M, Pujol J, Hernández-Ribas R, Harrison BJ, Contreras-Rodríguez O, Soriano-Mas C, et al. Effects of duloxetine treatment on brain response to painful stimulation in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(11): 2305-17.

The Effect of Duloxetine on Brain Neural Activity and Pain Processing in Patients with Knee Osteoarthritis: An fMRI-Based Study

Yazdan Choghazardi¹, Ayub Faramarzi², Vahab Dehlaghi³, Maziar Jalalvandi⁴,
Ehsan Khodamoradi⁵, Mitra Yousefpour⁶, Hamid Sharini⁷

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to evaluate the effect of duloxetine on the pain matrix in the brains of patients with knee osteoarthritis (Osteoarthritis or OA) using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI).

Methods: The study was conducted using fMRI on 39 patients with knee osteoarthritis, divided into two groups: one receiving a placebo and the other group treated with duloxetine. Data analysis involved Independent Component Analysis (ICA) to identify brain networks and Graph Theory to assess functional connectivity within the pain matrix. All analyses were performed using the Statistical Parametric Mapping (SPM) toolbox and the functional connectivity toolbox (CONN) in MATLAB software.

Findings: Results: In the Independent Component Analysis (ICA) method, various brain regions such as the anterior cingulate cortex (ACC), thalamus (THL), insular cortex (IC), parietal cortex (PO), and frontal pole (FP) exhibited higher numbers of active voxels in both the placebo and duloxetine groups. Graph theory analysis revealed that in the placebo group, the left thalamus (THL-left) was functionally connected with the right parietal cortex (PO-right), and the left parietal cortex (PO-left) showed functional connections with the frontal pole (FP) and insular cortex (IC). In the duloxetine group, the left parietal cortex (PO-left) demonstrated functional connectivity with the frontal pole (FP).

Conclusion: The findings of this study demonstrate that duloxetine has a significant impact on the neural architecture and pain-related functional dynamics in patients with knee osteoarthritis. These results provide a foundation for future research in the fields of cognitive neuroscience and pharmacology.

Keywords: Pain; Osteoarthritis; Knee; Duloxetine Hydrochloride; Neuroimaging

Citation: Choghazardi Y, Faramarzi A, Dehlaghi V, Jalalvandi M, Khodamoradi E, Yousefpour M, Sharini H. **The Effect of Duloxetine on Brain Neural Activity and Pain Processing in Patients with Knee Osteoarthritis: An fMRI-Based Study.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(817): 574-81.

1- PhD Candidate of Medical Physics, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- MSc of Biomedical Engineering, Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

3- Associate Professor of Biomedical Engineering, Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

4- PhD Student of Medical Imaging, Department of Neuroscience and Addiction Studies, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Associate Professor of Medical Physics, Department of Nuclear Medicine, School of Allied Medical Sciences, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

6- Associate Professor of Physiology, School of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

7- Assistant Professor of Biomedical Engineering, Department of Medical Engineering, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Corresponding Author: Hamid Sharini, Assistant Professor of Biomedical Engineering, Department of Medical Engineering, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran; Email: hamid.sharini@kums.ac.ir