



UNIVERSITA' DELLA CALABRIA

Dipartimento di Linguistica

**Dottorato di Ricerca in
Psicologia della Programmazione e Intelligenza Artificiale**

CICLO

XXV

TITOLO TESI

**Correlati neuroanatomici in pazienti affetti da Crisi Psicogene non Epilettiche:
uno studio di neuroimaging strutturale.**

Settore Scientifico Disciplinare M/PSI-01

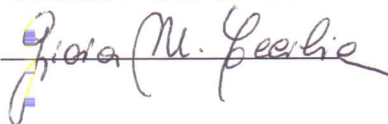
Coordinatore: Ch.mo Prof. ssa Eleonora Bilotta

Firma 

Supervisore/Tutor: Ch.ma Prof. ssa Eleonora Bilotta

Firma 

Dottorando: Dott.ssa Maria Cecilia Gioia

Firma 

INDICE

Introduzione	3
1. Le Crisi psicogene non Epilettiche	3
1.1 Diagnosi	4
1.2 Aspetti Psichiatrici e Neuropsicologici	6
1.3 Le basi Neurobiologiche/Neurofisiologiche	7
2. Le tecniche di Neuroimmagini	10
2.1 Le basi teoriche del Neuroimaging Strutturale	10
2.2 Le tecniche di post-processing per la quantificazione anatomica cerebrale	11
3. Materiali e metodi	18
3.1 Pazienti e Controlli	18
3.2 Batteria Psichiatrica/Neuropsicologica	18
3.3 Acquisizione di immagini di risonanza magnetica strutturale ad alto campo	20
3.4 Analisi delle Immagini Strutturali Cerebrali	20
4. Risultati	23
4.1 Clinici e Demografici	23
4.2 Risultati di Risonanza Magnetica strutturale	25
4.2.1 Le differenze a livello di volume corticale e sottocorticale	25
4.2.2 Le differenze a livello di spessore corticale	27
4.2.3 Correlazione tra variabili psicologiche e anatomia cerebrale	28
5. Discussione	30
5.1 Le Crisi Psicogene Non Epilettiche sono una malattia Neurologica o Psichiatrica ?	30
5.2 Implicazione per la futura pratica clinica	34
6. Conclusioni	35
Bibliografia	36

*Ai miei figli,
a mio marito
e a me.*

INTRODUZIONE

Una delle certezze scientifiche della Neurologia nei primi del Novecento era il considerare l'isteria¹, una malattia neurologica non curabile che affliggeva soprattutto le donne di bassa estrazione sociale. Il primo che descrisse questa patologia fu Jean-Martin Charcot (1825-1893) che già alla fine dell'800 nella sua cattedra di Parigi, insegnava agli specializzandi in neurologia le caratteristiche cliniche di questa che lui considerava a tutti gli effetti, una malattia organica. Anche la medicina accademica di quegli anni aveva le stesse idee di Charcot, ma con una fondamentale differenza, essendo la maggior parte delle pazienti ricoverate di bassa estrazione sociale, la cultura medica di allora, le credeva fondamentalmente delle “simulatrici”. Si credeva quindi che le donne simulassero i loro attacchi isterici per scappare dagli obblighi sociali e familiari. Charcot sovvertì questo preconceito culturale. Le sue opere, infatti, hanno portato ad escludere il dubbio sulla simulazione delle crisi o dei sintomi isterici e a considerare la causa fondamentale dell'isteria una degenerazione, di origine ereditaria, del sistema nervoso.

In questo contesto storico e culturale si incastra l'opera intellettuale di Sigmund Freud (1856-1939), il quale dimostrò in maniera inequivocabile l'origine psicogena delle crisi isteriche attraverso l'applicazione della psicoanalisi come terapia per la cura. Nessuna malattia organica-neurologica può regredire con una terapia che agisce solo sulla mente e non a livello cellulare confermando il significato di natura “mentale” di quel sintomo e non organico.

Da S. Freud, ai giorni nostri, il termine isteria è scomparso dai manuali di Psichiatria e al suo posto sono stati inseriti i “disturbi somatoformi”. Tra questi disturbi uno dei più affascinanti dal punto di vista scientifico e clinico sono le crisi psicogene non epilettiche.

1. Le Crisi psicogene non Epilettiche

Le crisi psicogene sono modificazioni episodiche del comportamento, caratterizzate dalla compromissione improvvisa e transitoria di funzioni motorie,

¹ Il termine Isteria deriva dal greco Hysteron, che vuol dire “Utero” e veniva usato dalla psichiatria clinica della fine dell'800 per descrivere la presenza di continui attacchi nevrotici molto frequenti nelle donne

sensitive, autonome, cognitive e/o emozionali, che mimano semeiologicamente una crisi epilettica ma che sono determinate da meccanismi psicologici e non da alterazioni dell'attività elettrica cerebrale (Lesser, 1996). Esse sono frequentemente osservate nei centri di epilessia, dove rappresentano approssimativamente il 20% dei pazienti giunti all'osservazione per crisi convulsive refrattarie alla terapia antiepilettica (Benbadis, 2000); un terzo dei pazienti presenta inoltre episodi prolungati ricorrenti che mimano uno stato epilettico (Reuber, 2003), associati ad aumento di morbilità e mortalità (Reuber, 2004), legati a inappropriati interventi di emergenza e al ricovero in terapia intensiva (Howell, 1989; Gunatilake, 1997). La prevalenza stimata nella popolazione generale è tra il 2 ed il 33/100000 individui, una frequenza pari a disturbi quali la sclerosi multipla e la nevralgia del trigemino (Benbadis, 2000).

L'acronimo PNES (Psychogenic Non Epileptic Seizures) è usato in letteratura per descrivere queste manifestazioni parossistiche, che tipicamente insorgono nella seconda o terza decade di vita e colpiscono le donne da 3 a 4 volte di più rispetto agli uomini (Lesser, 1996). Tuttavia esistono casi di PNES con esordio prima della pubertà (Bathia, 2005) e sopra i 70 anni (Duncan, 2006), nei quali non sono riscontrate differenze di sesso.

1.1 Diagnosi

La diagnosi di PNES può essere sospettata con buon valore predittivo in base alla storia clinica e alle caratteristiche semeiologiche degli episodi, ma deve essere confermata successivamente attraverso una registrazione video-elettroencefalografica (V-EEG) prolungata, che rappresenta il gold standard per l'identificazione di questo tipo di crisi (Schachter, 2010). La resistenza ai farmaci antiepilettici, un'alta frequenza di eventi, la ricorrenza di episodi prolungati per oltre trenta minuti, il manifestarsi delle crisi in particolari circostanze (ad esempio in presenza del medico o in sala d'attesa), una storia di sintomi fisici inspiegati quali fibromialgia o dolore cronico (Benbadis, 2005), di trattamenti psichiatrici oppure di abuso fisico e sessuale sono tutti elementi anamnestici clinicamente utili per sollevare il sospetto di crisi psicogene piuttosto che epilettiche (Reuber, 2003).

Sebbene nessuna caratteristica considerata singolarmente può essere ritenuta patognomonica di PNES, alcuni elementi semeiologici altamente sospetti sono: l'esordio graduale, la durata superiore a due minuti, l'assenza di confusione postcritica, un'attività motoria irregolare o asincrona comprendente movimenti laterali della testa, posture opistotoniche (Meierkord, 1991; O'Sullivan, 2007), movimenti pelvici ritmici (Geyer, 2000), il farfugliamento (Vossler, 2004) ed il pianto (Bergen, 1993). La chiusura degli occhi, soprattutto quando prolungata e resistente a tentativi di apertura forzata da parte dell'esaminatore, è un segno specifico di PNES (Chung, 2006); al contrario l'incontinenza urinaria e la morsicatura della lingua si verificano tanto nelle crisi epilettiche quanto nelle PNES, pertanto non sono discriminanti (de Timary, 2002). Il monitoraggio v-EEG nella maggior parte dei casi consente di dimostrare l'assenza di alterazioni epilettiformi durante l'evento clinico e quindi di definire con certezza la diagnosi di PNES. Tale esame può risultare negativo anche nelle crisi epilettiche parziali semplici ed in alcune crisi parziali complesse, in particolare quelle che hanno origine nel lobo frontale (Bathia, 1997), o può non essere interpretabile a causa di eccessivi artefatti da movimento (Schachter, 2010). In questi casi, la presenza di suggestione testimoniata dalla positività al test d'induzione (un'iniezione di soluzione salina o l'apposizione di batuffoli imbevuti di alcool sulla regione cervicale per provocare la crisi) (Bazil, 1994) può slatentizzare l'etiologia psicogena dell'episodio. Un altro test per valutare una crisi psicogena anche se con una bassa sensibilità e specificità è il dosaggio sierico postictale di prolattina, infatti i livelli dell'ormone misurati a 20 minuti dall'episodio sospetto risultano aumentati nelle crisi generalizzate tonico-cloniche e nelle crisi parziali complesse; ciò però non si verifica nelle crisi del lobo frontale e nello stato di male epilettico (Bauer, 1996). Tuttavia, nonostante l'attenzione rivolta negli anni recenti, la distinzione delle PNES dalle crisi epilettiche resta un quesito di difficile soluzione nella pratica clinica come testimoniato dal tempo di latenza media tra la prima manifestazione e la diagnosi che è di circa 8 anni e dal fatto che la quasi totalità dei pazienti è trattata inizialmente con antiepilettici (Reuber, 2002), nonostante la coesistenza delle due patologie sia riportata solo nel 10% dei casi (Benbadis, 2001). La presenza di alterazioni intercritiche dell'EEG riscontrata nei pazienti con PNES può contribuire al ritardo diagnostico ed ad una diagnosi errata (Reuber, 2002); tali alterazioni se isolate non devono essere considerate supportive di una diagnosi di epilessia.

1.2 Aspetti Psichiatrici e Neuropsicologici

Una diagnosi non corretta, oltre ad aumentare i costi sanitari e sociali, ha serie ripercussioni sulla qualità della vita dei pazienti, che sono esposti a danni iatrogeni dovuti all'uso di farmaci non necessari (effetti collaterali ma anche teratogeni, non irrilevanti se si considera che la maggioranza dei pazienti con PNES sono donne in età fertile), a difficoltà di occupazione, restrizioni di guida ed a ritardi nella valutazione e nel trattamento della psicopatologia sottostante e/o associata, con conseguente peggioramento della prognosi (Chung, 2006; Szaflarski, 2003). I pazienti con crisi psicogene, infatti, mostrano una maggiore prevalenza di deficit neuropsicologici (perdita di memoria a breve termine e di capacità attentive) e patologie psichiatriche superiori rispetto alla popolazione generale. Tra le patologie psichiatriche più evidenti sono stati riportati disturbi depressivi, d'ansia (soprattutto disturbo post-traumatico da stress) e di personalità (in particolare borderline), il cui mancato riconoscimento e trattamento contribuisce alla persistenza delle PNES dopo la diagnosi ed al peggioramento della qualità della vita.

La discussione circa la caratterizzazione delle crisi psicogene come un disturbo primariamente somatoforme o dissociativo è dibattuta e ben esemplificata dalla discordanza classificativa nei due maggiori sistemi nosografici psichiatrici, il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-IV-TR) e la Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-10), che collocano le PNES in capitoli distinti. Il DSM-IV-TR include le crisi psicogene nei disturbi da conversione (American Psychiatric Association, 2000), nell'ambito dei disturbi somatoformi, forme cliniche nelle quali un disordine mentale è espresso in modo esclusivo e/o prevalente attraverso sintomi fisici.

Nella conversione i sintomi neurologici non sono dovuti a una lesione organica cerebrale ma vengono prodotti inconsciamente dal paziente e scatenati o esacerbati da particolari fattori stressanti; essi costituiscono la rappresentazione concreta di pulsioni ed istinti rimossi e resi inconsci perché incompatibili con la coscienza dell'individuo. Attraverso la somatizzazione il soggetto si libera dal conflitto ed allo stesso tempo lo soddisfa metaforicamente trasferendolo sul corpo (Invernizzi, 2006). Nei pazienti con

PNES l'entità della somatizzazione risulta correlata alla severità delle crisi ed alla prognosi (Reuber, 2003).

Al contrario l'ICD 10 classifica le PNES nell'ambito dei disturbi dissociativi (Who, 1992), riprendendo il concetto di dissociazione proposto da Janet per indicare l'isolamento dalla coscienza di una serie di idee come meccanismo difensivo nei confronti di eventi traumatici reali, quali per esempio abusi sessuali o maltrattamenti, soprattutto nell'infanzia (Invernizzi, 2006), che in effetti sono dati anamnestici spesso presenti nella storia di questi pazienti con una frequenza superiore a quella rilevata nella popolazione generale (Duncan, 2008).

Ovviamente, data la produzione inconscia dei sintomi alla base sia della somatizzazione sia della dissociazione, le crisi psicogene devono essere distinte tanto dai disturbi fittizi quanto da quelli di simulazione. Nei primi, il soggetto produce intenzionalmente i sintomi per il bisogno psicologico di assumere il ruolo del malato, come nella sindrome di Munchausen che ne costituisce la variante più grave; nei secondi, che diversamente non costituiscono un disordine psichiatrico, i sintomi sono prodotti volontariamente per ottenere un vantaggio materiale, per esempio l'acquisizione di droghe o un risarcimento per invalidità. (Schachter, 2010).

1.3 Le basi Neurobiologiche/Neurofisiologiche

Nonostante l'attenzione rivolta principalmente a fattori psicologici quali base fisiopatologica delle PNES, l'ipotesi di un possibile contributo organico allo sviluppo delle crisi psicogene e di altri sintomi somatoformi è ipotizzata da alcuni anni se non dallo stesso Charcot oltre cento anni fa. Alcuni studi hanno dimostrato una prevalenza inaspettatamente alta di alterazioni elettroencefalografiche, deficit neuropsicologici (Schachter, 2010) ed anomalie cerebrali (Reuber, 2002) nei pazienti con PNES. Inoltre le PNES possono manifestarsi dopo interventi neurochirurgici, in genere entro un mese, effettuati anche per indicazioni diverse dal controllo di crisi epilettiche refrattarie alla terapia medica; il rischio è più alto nei pazienti con storia di problemi psichiatrici precedenti l'intervento e con maggiori complicazioni chirurgiche (Reuber, 2002). Molti pazienti con PNES riportano in anamnesi un trauma cranico antecedente lo sviluppo delle crisi; questi casi sono spesso diagnosticati erroneamente come

epilessia post-traumatica; tuttavia le PNES post-traumatiche hanno caratteristiche che ne permettono una differenziazione, infatti il trauma cranico è generalmente di lieve entità, la maggioranza dei soggetti sono donne, la semeiologia è tipo crisi parziali complesse e sono più frequenti gli episodi di stato di male psicogeno (Barry, 1998).

Attualmente, il contributo di tecniche di neuroimaging funzionale ha messo in discussione l'origine psicologica e psicodinamica dei disturbi convertivi fornendo dati preliminari circa un possibile coinvolgimento delle regioni limbiche e della corteccia sensori-motoria e ponendo le basi per l'ipotesi di un modello patogenetico di tipo neurobiologico (Montoya, 2006). In particolare, studi di neuroimaging hanno rivelato riduzioni selettive nell'attività dei circuiti frontali e subcorticali coinvolti nel controllo motorio durante paralisi convertiva, della corteccia somatosensitiva nell'anestesia e della corteccia visiva nella cecità di origine psicogena (Vuilleumier, 2005). Nella paralisi di origine psicogena la modulazione dell'attività dei gangli della base e del sistema talamocorticale responsabile dell'inibizione motoria potrebbe essere provocata da diversi fattori stressanti attraverso gli input limbici dall'amigdala e dalla corteccia orbito frontale, che mostrano un'iperattivazione; inoltre sia il talamo sia i gangli della base risultano implicati nell'integrazione sensoriale e nell'elaborazione del dolore (Vuilleumier, 2001). Tuttavia questi studi sono inficiati sia dalla grande eterogeneità del campione esaminato, sia dall'attenzione rivolta prevalentemente a sintomi negativi, quali la paralisi e l'anestesia.

Sulla base di queste conoscenze ed essendo le crisi psicogene assimilabili ai disturbi da conversione lo scopo del nostro studio sperimentale è stato quello di verificare l'esistenza di anomalie cerebrali nei pazienti con crisi psicogene, combinando due distinte tecniche di risonanza magnetica cerebrale avanzate quali la Voxel-Based-Morphometry (VBM) e la misurazione dello spessore corticale. Il nostro obiettivo era quella di trovare risultati sovrapponibili attraverso due tecniche diverse in modo da rafforzare il nostro risultato.

La VBM è una tecnica di RM completamente automatizzata e sensibile in grado di identificare differenze minime di densità della sostanza grigia e bianca del cervello, non altrimenti rilevabili con metodiche convenzionali, in gruppi di soggetti attraverso il confronto con individui normali senza nessuna ipotesi aprioristica, contrariamente

alle metodiche precedenti che restringono l'analisi a specifiche regioni di interesse (Ashburner, 2000). L'analisi dello spessore corticale, metodica validata su studi post-mortem in pazienti affetti da Corea di Huntington, fornisce un ulteriore strumento per quantificare la riduzione dello spessore di aree di corteccia che risultano atrofiche (Fischl, 2000).

La dimostrazione di specifici correlati neuroanatomici nei pazienti con PNES, oltre a fare luce nella comprensione di un disturbo tanto complesso, potrebbe contribuire a migliorare sia la diagnosi che la terapia delle crisi psicogene.

2. LE TECNICHE DI NEUROIMMAGINI

2.1 Le basi teoriche del Neuroimaging Strutturale

La tecnica di Risonanza Magnetica per Immagini (RM) è utilizzata per produrre immagini ad alta definizione dell'interno del corpo umano, in particolare del cervello. La scoperta e la successiva introduzione nella pratica clinica dell'imaging con Risonanza Magnetica ha profondamente modificato e ampliato la diagnostica neurologica. Essa rappresenta una metodica innocua poiché utilizza campi magnetici senza radiazioni ionizzanti e si basa sul principio di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), ossia sfrutta le proprietà fisiche dell'atomo di idrogeno sottoposto a campi magnetici ed impulsi a radio-frequenza.

Il principio di funzionamento si basa sul sottoporre il paziente ad un forte campo magnetico statico. L'intensità del campo magnetico può variare dai decimi di tesla, per piccole macchine dedicate allo studio delle articolazioni, a 3 tesla per le macchine attualmente in commercio per scopi diagnostici. Nel campo magnetico statico, gli spin dei protoni all'interno dei tessuti tendono ad allinearsi alle linee di forza (in modo parallelo o antiparallelo); poiché gli spin allineati in senso parallelo sono in numero superiore, i tessuti vengono a possedere una leggera magnetizzazione totale. Questo allineamento non è mai totale, ma piuttosto gli spin dei vari protoni incominciano a mostrare una precessione attorno alla direzione del campo magnetico. Questa precessione mostra una frequenza tipica detta frequenza di Larmor che si trova nell'ordine dei MHz e quindi nel campo della radiofrequenza (per un campo di 1 T, la frequenza è di 42 MHz per l'atomo di idrogeno); se sul paziente viene applicato un campo magnetico rotante a questa esatta frequenza e di energia sufficiente, è possibile ruotare la magnetizzazione dei protoni di un angolo arbitrario (detto flip angle) che dipende dal tipo di immagini che si desidera ottenere. Il fornire questa energia alla stessa frequenza di precessione è il fenomeno che dà il nome "risonanza" al metodo; si tratta dello stesso principio per cui fornendo la spinta al momento giusto, si può aumentare l'ampiezza delle oscillazioni di un'altalena, seppur nel nostro caso applicato a livello atomico. Dopo l'impulso, man mano gli spin dei protoni tenderanno a tornare al loro stato iniziale di allineamento lungo il campo (fenomeno di rilassamento);

tramite una bobina ricevente si misura l'andamento della magnetizzazione nel piano perpendicolare al campo magnetico principale. Tale rilassamento avviene con due costanti di tempo distinte: la prima, indicata con T_1 , indica la rapidità con cui si ricostruisce la magnetizzazione diretta lungo la direzione del campo principale, e dipende dall'interazione tra protoni e le molecole circostanti (rilassamento spin-reticolo), la seconda, indicata con T_2 , indica la rapidità con cui si distrugge la componente di magnetizzazione trasversale in condizioni ideali, e dipende dall'interazione mutua di protoni vicini (rilassamento spin-spin). In situazioni reali, la componente trasversa viene distrutta a causa della perdita di coerenza di fase tra i vari protoni del campione osservato, con un tempo chiamato $T_2^* < T_2$. Essendo espressione di proprietà fisiche diverse, queste costanti sono funzioni dell'intensità del campo magnetico e, in generale, indipendenti l'una dall'altra.

L'Imaging a Risonanza Magnetica (RM) con tutte le sue recenti innovazioni tecnologiche e metodologiche si configura come un formidabile strumento di indagine del sistema nervoso centrale. Tale tecnica ha la capacità di visualizzare una specifica struttura anatomica in ogni direzione dello spazio e di valutare molteplici parametri e metriche oggettive relativamente all'anatomia umana. L'esame morfologico dell'encefalo è ancora oggi lo "zoccolo duro" per un corretto studio RM; le tecniche avanzate di imaging sono in genere associate ad uno studio di base, condotto con i protocolli di indagine più idonei, in relazione al tipo di patologia e alla regione anatomica su cui concentrare l'esame.

2.2 Le tecniche di post-processing per la quantificazione anatomica cerebrale

Le tecniche di analisi morfologica cerebrale possono essere distinte in due grandi domini: le tecniche cosiddette biased e quelle unbiased. Per tecniche biased si intendono le metodiche che permettono una quantificazione volumetrica di uno specifico distretto cerebrale effettuata per "mano" dell'uomo, da qui nasce appunto la definizione di analisi biased, cioè analisi imperfetta; nella definizione unbiased rientrano tutte quelle metodiche dove l'intervento umano è ridotto al minimo, se non quasi inesistente. Si tratta quindi di tecniche semi-automatiche o completamente automatizzate.

a) Tecniche di analisi avanzate RM biased

In queste metodiche rientrano i sistemi di misurazione morfologica che richiedono una definizione manuale dei contorni delle aree di interesse. Tra le aree cerebrali maggiormente investigate con questo approccio, ricordiamo il corpo calloso e l'ippocampo. L'analisi volumetrica dell'ippocampo, ad esempio, è utile nello studio di patologie quali l'Alzheimer e l'epilessia del lobo temporale. L'atrofia dell'ippocampo diventa evidente a un esame visivo solo quando viene raggiunta una perdita volumetrica significativa. Il vantaggio delle metodiche di analisi volumetrica manuale, dotate di elevata sensibilità e specificità, è quello di fornire, quindi, elementi di analisi predittiva di eventi neurodegenerativi ancora non completamente espressi. Lo svantaggio di queste metodiche è che sono time-consuming².

b) Tecniche di analisi avanzate RM unbiased

Queste metodiche sono rivolte alla quantificazione dei volumi cerebrali intesi sia nella loro interezza (volume della materia grigia/bianca dell'intero encefalo) che in determinate regioni cerebrali. Nel panorama delle neuroimmagini esistono numerosi software e metodologie che si occupano della stima del calcolo volumetrico (ad es., SIENAX, VBM, cortical thickness). Al momento non esiste un "gold standard", ma vi è una applicazione preferenziale delle varie tecniche in relazione alla patologia in esame.

Uno dei software maggiormente utilizzati per il calcolo della volumetria cerebrale è il SIENAX. Questo tool fornisce una quantificazione dei volumi totali di materia grigia, bianca e del liquido cerebrospinale³. Il software segmenta il cervello da tutto quello che non rientra nel parenchima cerebrale e calcola i volumi totali della materia grigia (gray matter, GM), bianca (white matter, WM) e del liquido cerebrospinale (Cerebro-Spinal Fluid, CSF). Successivamente il cervello viene registrato in uno spazio standard (utilizzando il template del Montreal National Institute). Oltre alla misurazione dei differenti compartimenti cerebrali, il SIENAX esegue anche una misurazione della calotta cranica, dato, che sarà poi utilizzato per la

² I principali software dedicati a questo tipo di analisi sono:

a) MRIcro (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>);

b) MRreg (www.erg.ion.ucl.ac.uk/MRreg.htm);

c) DISPLAY (J.D. MacDonald, Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute; www.bic.mni.mcgill.ca/software/Display/Display.html).

³ Maggiori informazioni si possono trovare su: (FSL, Oxford Centre for functional MRI of the brain, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)

normalizzazione dei volumi di GM, WM e CSF. La caratteristica principale, che differenzia questa metodica da molte altre, è proprio la presenza di tale correzione dei volumi cerebrali eseguita non sul volume intracranico (la somma di GM, WM e CSF) ma direttamente sul volume del cranio, rendendo quindi la normalizzazione delle misurazioni più attendibile e meno soggetta a variazioni individuali. Il SIENAX utilizza normali sequenze morfologiche ad alta risoluzione T1-pesate. Esiste anche la versione per l'analisi delle immagini su valutazioni longitudinali (SIENA) che risulta avere una sensibilità elevata per la quantificazione volumetrica, seriata nel tempo, nel singolo paziente.

Una delle metodiche di neuroimaging avanzato molto conosciuta nell'ambito degli studi morfologici è la *Voxel-Based Morphometry (VBM)*. Questo metodo consiste nella caratterizzazione della neuroanatomia cerebrale basata sull'analisi dell'intensità del segnale T1 relativa ai diversi compartimenti tissutali. La VBM è una metodica completamente automatizzata che permette di quantificare differenze di volume voxel per voxel. E' un tool che si trova su due piattaforme informatiche: SPM e FSL⁴. La quantificazione non viene eseguita in termini oggettivi (es. calcolo del volume di una regione in ml) ma su un confronto statistico sul singolo voxel tra due differenti gruppi di soggetti. Lo scopo è quello di determinare se uno specifico voxel ha un'intensità differente in un gruppo rispetto all'altro. I dati prodotti non hanno però valenza clinica sul singolo paziente, ma possono essere ricondotti ad indagini fisiopatologiche su gruppi di pazienti o su patologie in generale. Ciò che questo software restituisce, quindi, sono mappe statistiche che hanno permesso di conoscere e definire alcuni meccanismi chiave della fisiopatologie di malattie come l'Alzheimer, il Parkinson e l'Epilessia. Le procedure che permettono l'analisi di VBM sono le seguenti (Figura 1): ogni singola immagine morfologica viene normalizzata ad un template di riferimento (Montreal National Institute, MNI) utilizzando un processo di deformazione non-lineare. Questo tipo di processo matematico non ha tanto lo scopo di uguagliare ogni singola struttura cerebrale del soggetto a quella del template, quanto di accomodare la forma del cervello del singolo a quella del template. Quindi il cervello viene deformato per assomigliare il più possibile a quello di riferimento e

⁴ Maggiori informazioni si possono trovare su: (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk) e (Oxford Centre for functional MRI of the brain, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl).

questa operazione ovviamente produce delle perdite di informazioni relative alla variabilità strutturale individuale. Parte di queste informazioni sarà in seguito recuperata attraverso distinte operazioni matematiche, chiamate *Modulation* e *Smoothing*. Ogni immagine normalizzata è poi segmentata utilizzando un algoritmo capace di riconoscere i tre tessuti a seconda dell'intensità di segnale T1. Infine si procede all'analisi statistica voxel per voxel per determinare la presenza di fenomeni neurodegenerativi tra un gruppo verso l'altro.

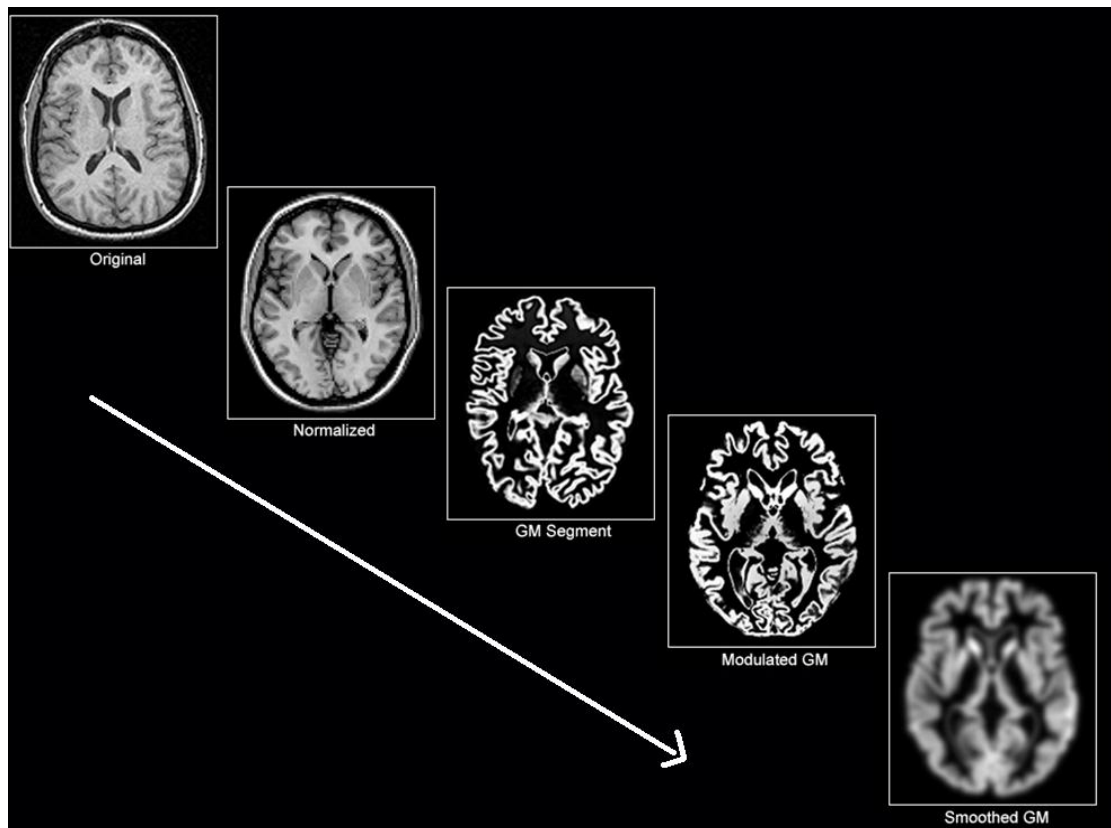


Figure 1: Le fasi principali di pre-processing della VBM. Dopo aver normalizzato e segmentato il compartimento di grigia cerebrale (ma l'analisi può essere eseguita allo stesso modo anche su materia bianca e CSF) la VBM esegue altre due operazioni matematiche che hanno lo scopo di recuperare parte delle informazioni morfologiche perse durante il processo di normalizzazione. Nella fase di modulazione, l'intensità di segnale di ogni singolo voxel viene "modulata" cioè modificata, aggiustata a seconda del parametro di deformazione non-lineare. In altre parole, vengono registrate, durante il processo di normalizzazione, all'interno di una matrice, tutte le informazioni relative al grado di deformazione subita da ogni singolo voxel dell'immagine T1 di partenza. Questi valori sono poi utilizzati per modificare (in positivo o in negativo) i valori di intensità di segnale di ogni singolo voxel. In questo modo è possibile preservare la quantità assoluta di volume cerebrale e quindi anche correggere per alcuni errori derivanti dal non-perfetto processo di normalizzazione spaziale. Se prendiamo dei pazienti con atrofia dell'ippocampo. La normalizzazione non-lineare ingrandirà innaturalmente questa struttura per farla accomodare a quella

del template. Questa deformazione esagerata sarà registrata e successivamente il valore di intensità dell'ippocampo sarà abbassato per ricreare la condizione di atrofia pre-esistente. Lo smoothing è un processo statistico che permette di modificare i dati sull'intensità di segnale di ogni singolo voxel in modo tale da avere valori generali che presentino una distribuzione parametrica e quindi che permettano delle statistiche inferenziali. Una volta terminata la fase di pre-processing, le immagini normalizzate, segmentate e modulate di ogni soggetto sono pronte per essere sottoposte a indagini statistiche di gruppo.

Una delle più recenti tecniche avanzate di analisi morfologica cerebrale completamente automatizzata riguarda lo studio dello spessore corticale⁵. Questo tipo di metodica parte da un concetto completamente diverso da tutte le altre tecniche presenti nel panorama scientifico: il cervello umano è un complesso sistema tridimensionale che per essere studiato e quantificato nella sua forma reale deve essere riportato ad un sistema bidimensionale e quindi geometrico. La possibilità di deformare (letteralmente: “appiattare”) la superficie della corteccia cerebrale per poterne studiare la forma e la struttura senza l’interferenza dei numerosi e complessi giri e solchi richiede un enorme impiego di algoritmi computerizzati che solo alcuni moderni software riescono a risolvere in maniera precisa (Figura 2).

⁵ (Freesurfer; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>).

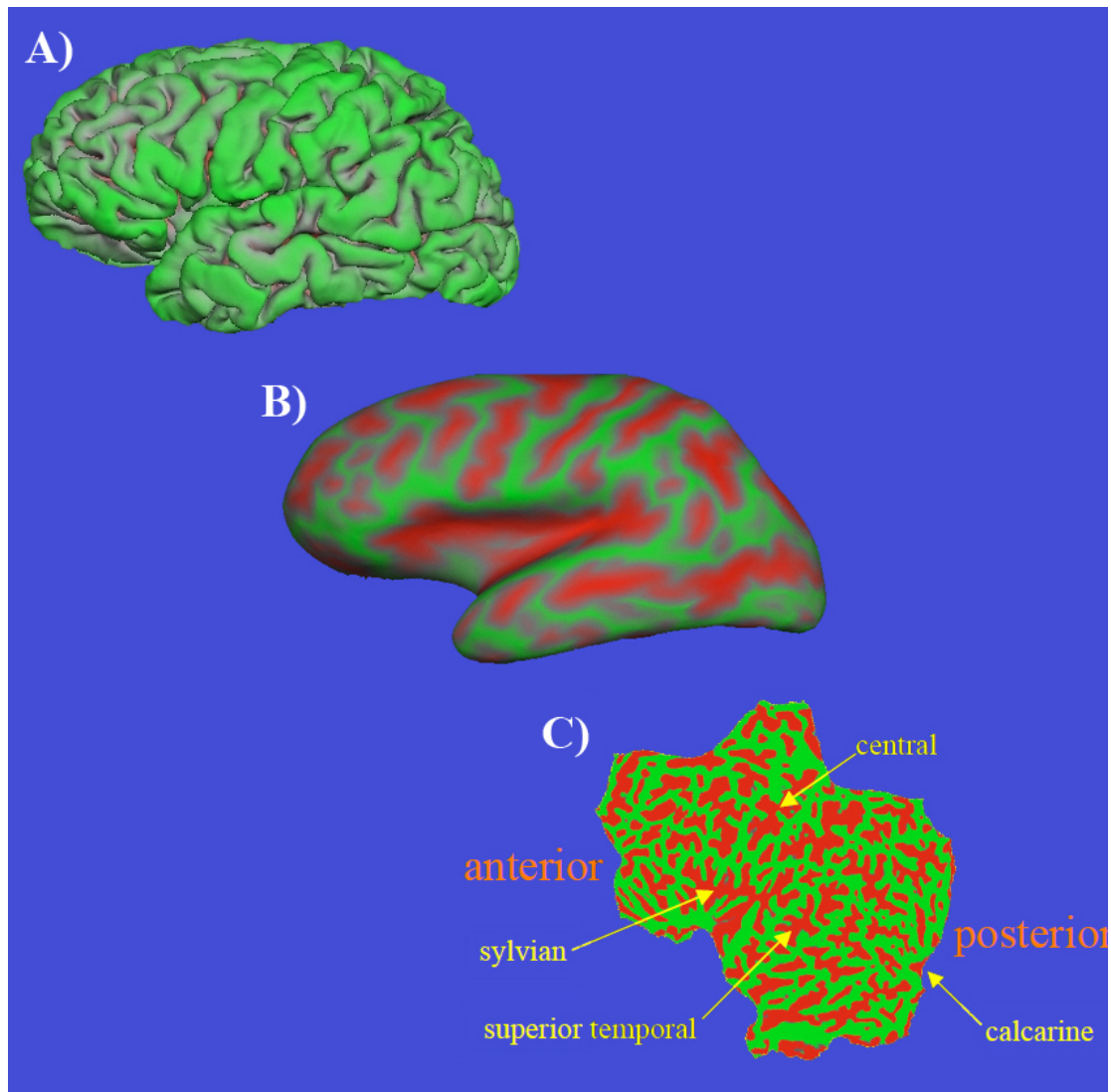


Figura 2: Processo di deformazione (appiattimento) della corteccia cerebrale umana da un sistema tridimensionale ad uno bidimensionale. (A) La corteccia cerebrale si presenta nella sua classica forma tridimensionale che non permette di indagare la sua complessa natura fatta di giri (colorati in verde) e solchi. Il software per l'analisi dello spessore corticale (Freesurfer) permette di deformare la corteccia cerebrale in due fasi: (B) una fase di "semi-inflated cortical surface" grazie al quale è possibile visualizzare i solchi corticali (colorati in rosso) ed una fase (C) di totale deformazione in cui tutta la corteccia cerebrale umana viene riportata da uno spazio tridimensionale ad uno bidimensionale.

Una volta che la corteccia cerebrale è riportata in un sistema bidimensionale il software esegue la quantificazione della morfometria corticale tramite la misurazione dello spessore corticale. Questo tipo di informazione strutturale risulta quindi di gran lunga più affidabile del calcolo probabilistico delle modifiche nell'intensità di segnale T1 relative alla materia grigia (es. VBM). Per raggiungere questo scopo il software segmenta il bordo che divide materia bianca e grigia da quello della superficie

corticale e voxel per voxel calcola la distanza geometrica tra questi due punti (Figura 3). Sono in corso studi per dimostrare la validità di questa metodica nell'indagine clinica su base individuale.

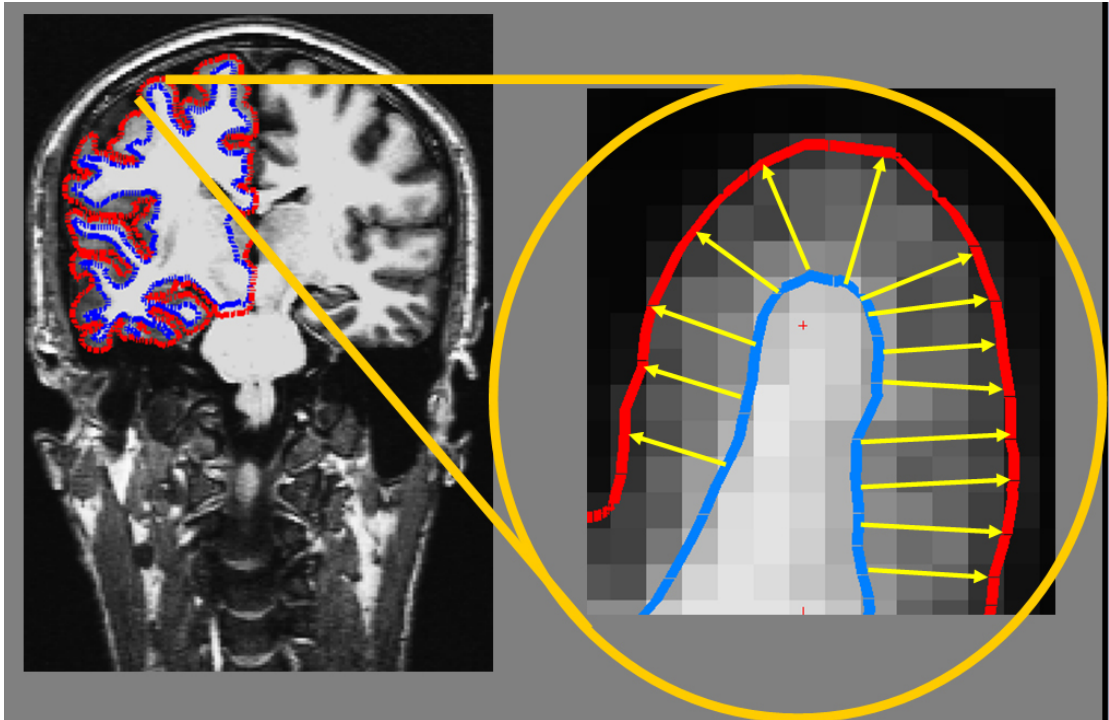


Figura 3: Ricostruzione dello spessore corticale come realizzato dal software Freesurfer. L'immagini sono state ricavate dalla guida on-line del sito ufficiale: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial>

3. MATERIALI E METODI

3.1 Pazienti e controlli

Da settembre 2007 ad agosto 2010 presso i Centri di Epilessia Universitari di Catanzaro e Reggio Calabria sono stati reclutati prospettivamente 23 pazienti affetti da crisi psicogene; tre di questi hanno rifiutato di partecipare allo studio mentre gli altri 20 sono stati inclusi (11 donne, età media 36,7 +/- 13,5 anni; range 17-58). Nei soggetti inclusi la diagnosi definitiva di PNES è stata stabilita sulla base di una storia clinica indicativa e sulla documentazione di crisi spontanee o indotte attraverso una video-EEG. Nessuno dei pazienti arruolati presentava comorbidità con epilessia, malattie sistemiche o neurologiche gravi, abuso di sostanze o disturbi psicotici, né era in trattamento con neurolettici.

Come gruppo controllo sono stati reclutati consecutivamente dallo staff della nostra Università e dall'Unità di Ricerca di Neuroimmagini del Consiglio Nazionale delle Ricerche, 40 volontari sani paragonati per età (età media 36,2 +/- 9,8) e sesso (21 donne) senza nessuna storia di patologie neurologiche o psichiatriche. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad esame obiettivo neurologico per documentare l'assenza di patologia, ad una registrazione EEG valutata in doppio cieco da due epilettologi esperti, ad una registrazione v-EEG seguendo il protocollo standard per soggetti affetti da epilessia ed infine ad una risonanza magnetica (RM) per dimostrare l'assenza di lesioni vascolari cerebrali, tumori e/o atrofia corticale e subcorticale. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università e tutti i soggetti reclutati hanno dato il loro consenso per la partecipazione.

3.2 Batteria Psichiatrica/Neuropsicologica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica e psichiatrica eseguita dalla Dr.ssa Maria Cecilia Gioia. Il quoziente intellettivo premorbo è stato valutato con il Test di Intelligenza Breve (TIB), versione italiana del National Adult Reading Test (NART); esso consiste in una rapida prova di lettura di 54 parole di cui 34 parole test ad accentazione irregolare/regolare, la cui lettura determina il punteggio al test, e 20 parole ad elevata frequenza d'uso e si basa sull'ipotesi che l'abilità di

lettura utilizzata per stimare il quoziente intellettivo sia preservata anche in caso di deterioramento cognitivo (Sartori, 1995; Colombo, 2000). Per la valutazione delle funzioni esecutive è stato utilizzato il Modified Card Sorting Test (MCST), versione ridotta del Wisconsin Card Sorting Test che consta di 48 items volti ad indagare le abilità di ragionamento astratto e di problem solving (Caffarra, 2004); l'attenzione e la flessibilità nel gestire contemporaneamente più di uno stimolo e nel modificare un'attività in corso sono state valutate con il Trail Making Test (TMT) parte A e parte B (Giovagnoli, 1996). La valutazione psichiatrica si è avvalsa della Dissociative Experiences Scale versione II (DES-II), delle tre principali sottoscale (Amnesia, Depersonalizzazione/Derealizzazione e Assorbimento) e della DES-Taxon; del Somatoform Dissociation Questionnaire-20 (SDQ-20); del Beck Depression Inventory (BDI) e dello State-Trait Anxiety Inventory Y1 e Y2 (STAI Y1 e Y2). La DES-II è un questionario di autovalutazione costituito da 28 items sviluppato specificamente come strumento di screening per identificare soggetti che sperimentano sintomi dissociativi (Bernstein, 1986); la DES-Taxon è una sottoscala con 8 items derivati dalla DES che viene utilizzata per distinguere precisamente tra dissociazione patologica (amnesia e depersonalizzazione) e dissociazione non patologica (assorbimento) (Waller, 1996). Il SDQ-20 è una scala di autovalutazione comprendente 20 items che segue la distinzione originaria tra sintomi dissociativi positivi (ad esempio dolore) e negativi (es: anestesia), elemento centrale nei disturbi somatoformi, ed è utilizzata per analizzare le componenti somatiche della dissociazione (Nijenhuis, 1996). Il BDI è una scala di autovalutazione per la sintomatologia depressiva (Beck, 1961) mentre lo STAI Y1 e Y2 è un questionario di autovalutazione composto da due parti che indagano separatamente l'ansia di stato (inerente ad una condizione temporanea) e l'ansia di tratto (inerente ad una disposizione personale del soggetto, costante nel tempo) (Spielberger, 1983). La diagnosi dei disordini dell'Asse I del DSM-IV-TR correnti o pregressi è stata stabilita utilizzando la Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) Plus version, intervista psichiatrica strutturata divisa in moduli corrispondenti alle categorie diagnostiche (Sheehan, 1998). Tutti i tests sono stati somministrati in modo standardizzato e nella stessa sequenza in tutti i pazienti.

3.3 Acquisizione di immagini di risonanza magnetica strutturale ad alto campo

Il Brain imaging è stato eseguito secondo il protocollo di routine utilizzando uno scanner di RM a 1.5-T (Signa NV/I; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). I dati MRI strutturali erano acquisiti utilizzando una sequenza T1-pesata tridimensionale (3D)(SPGR) aventi i seguenti parametri: tempo di ripetizione = 15.2 ms, tempo di eco = 6,7 ms; FOV= 24 cm; dimensione della matrice 256 X 256; spessore di strato = 1.2 millimetri. I partecipanti sono stati posti comodamente nello scanner con varie imbottiture nel coil per garantire fissazione testa. Il protocollo immagine era identico per tutti i partecipanti dello studio (Figura 4).



Figura 4: Classica condizione sperimentale per uno studio di risonanza magnetica. A sinistra è rappresentata il soggetto prima della sua entrata all'interno del magnete. A destra la rappresentazione del "Coil" classico usato dalle macchine di Risonanza Magnetica che fungendo da "radiotrasmittitore" invia e registra le informazioni sulla risposta neurale alle onde magnetiche emesse dalla Risonanza.

3.4 Analisi delle Immagini Strutturali Cerebrali

L'analisi VBM analisi è stata eseguita con un protocollo ottimizzato (Good et al., 2001) utilizzando il software SPM (Statistical Parametric Mapping)⁶. In breve, tutte le immagini morfologiche sono state convertite da file DICOM a file NIFTI⁷ e successivamente normalizzate per riportare tutti i cervelli ad uno spazio comune,

⁶ Maggiori informazioni su: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

⁷ Lo standard DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine, immagini e comunicazione digitali in medicina) definisce i criteri per la comunicazione, la visualizzazione, l'archiviazione e la stampa di informazioni di tipo biomedico quali ad esempio immagini radiologiche. Le immagini NIFTI sono una tipologia di conversione delle immagini DICOM utili per la lettura da parte di software di post-processing avanzato.

conseguentemente la perdita di informazione anatomica dovuta ai processi di normalizzazione è stata recuperata con gli algoritmi di *modulation*. Infine tutte le immagini normalizzate e modulate sono state sottoposte ad una fase di *smoothing* per aumentare la potenza statistica dei valori di materia grigia. Le immagini smoothed sono state infine utilizzate per le analisi statistiche basate sul Modello lineare generale (Friston et al., 1995). Nello specifico, l'analisi statistica consisteva in un *t-test* per misure indipendenti. Come soglia statistica per le analisi abbiamo applicato una correzione per multiple comparisons (False Discovery Rate (FDR), $p < 0.05$). Inoltre, per valutare qualsiasi covariazione tra i cambiamenti di volume e i dati clinici, abbiamo eseguito una analisi di correlazione. Sono stati considerati tutti i punteggi delle scale cliniche e neuropsichiatriche.

Le Misurazioni dello spessore corticale sono state ottenute utilizzando il software *Freesurfer* (Fischl & Dale, 2000) il quale, voxel per voxel, calcolava la distanza tra la parete esterna della materia grigia e l'inizio della materia bianca. Questo tipo di analisi permette di ricostruire completamente in vivo la corteccia cerebrale. Grazie ad un atlante anatomico che il software possiede già a priori è possibile anche assegnare i valori di spessore corticale a determinare aree anatomiche (Figura 5). L'analisi dello spessore cerebrale a livello statistico è stato effettuato come per le analisi VBM, utilizzando il Modello Lineare Generale. Sempre in maniera simile alle precedenti analisi morfologiche, è stato utilizzato un modello *t-test* per determinare la differenza tra il gruppo dei controlli e i PNES. La soglia statistica era sempre settata a (FDR), $p < 0.05$.

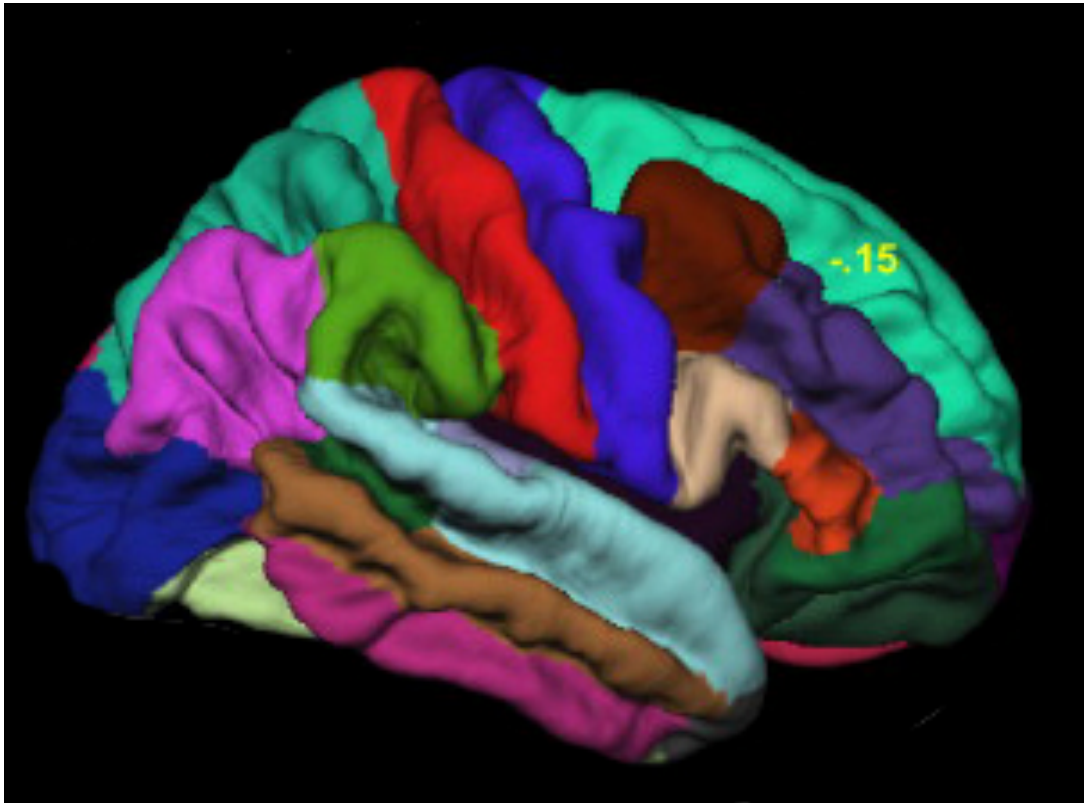


Figura 5: Ricostruzione della corteccia cerebrale di un singolo soggetto umano come fornito da Freesurfer. Le aree colorate rappresentano il risultato della parcellizzazione automatica delle principali regioni cerebrali.

Per tutte le altre tipologie di analisi a livello comportamentale, abbiamo utilizzato il software STATISTICA v.6. Per le variabili di categoria abbiamo usato l'analisi χ^2 o il test di Fisher mentre per le variabili continue abbiamo fatto l'analisi usando il test di Mann-Whitney o di Kruskal-Wallis. Le correlazioni sono state eseguite attraverso una procedura di correlazione non parametrica bivariate (Spearman's coefficient). L'errore alfa è stato settato a 0.05. Tutta l'analisi statistica è stata condotta usando il Statistical Package for Social Sciences (Version 12 for Windows, SPSS Inc. Chicago, IL).

4. RISULTATI

4.1 Clinici e Demografici

L'età media di esordio delle crisi psicogene è 21,6 anni (DS 9.0). La semeiologia delle crisi era altamente stereotipata in ogni paziente e principalmente caratterizzate da una fase convulsiva, con manifestazioni motorie toniche, cloniche o bizzarre coinvolgenti usualmente gli arti superiori o inferiori bilateralmente. Su 20 pazienti 4 avevano una storia familiare positiva per crisi psicogene. L'esame obiettivo neurologico è risultato normale in tutti i pazienti. Nessuno dei nostri pazienti presentava anomalie elettroencefalografiche critiche o intercritiche durante il monitoraggio video-EEG. In ogni paziente la RMN cerebrale tradizionale non ha mostrato lesioni.

A livello comportamentale, come è possibile vedere dalla tabella 1, il numero delle categorie completate al Modified Card Sorting Test corrisponde significativamente al punteggio del Somatoform Dissociation Questionnaire ($\rho = -0.580$; $p = 0.009$), al punteggio totale della Dissociative Experiences Scale ($\rho = -0.509$; $p = 0.031$), delle sottoscale DES-Amnesia ($\rho = -0.483$; $p = 0.042$) e DES-Absorption ($\rho = -0.531$; $p = 0.023$). Il numero di errori perseverativi al Modified Card Sorting Test correla in modo significativo con il punteggio SDQ ($\rho = -0.510$; $p = 0.026$) e con il punteggio della sottoscala DES Absorption ($\rho = -0.519$; $p = 0.027$).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con PNES.

	<i>N= 20</i>
Età	36.7 ± 13.5
Sesso M/F	9/11
Età all'esordio PNES	23.4 ± 7.6
IQ premorbo tot	103.9 ± 10.9
IQ premorbo verb	103.3 ± 12.1
IQ premorbo perf	100.0 ± 10.6
TMT A	41.8 ± 18.9
TMT B	135.6 ± 62.5
TMT B-A	97.6 ± 48.1
MCST Cat	4.7 ± 1.4
MCST Pers	7.2 ± 5.5
MINI Diagnosi	
Disturbi dell'umore (attuali/pregressi)	15 (75%)
Disturbi d'ansia (attuali/pregressi)	19 (95%)
Disturbi da conversion	7 (35%)
BDI	18.2 ± 12
STAI Y1	30.3 ± 19.4
STAI Y2	34.9 ± 16.6
SDQ	9.0 ± 3.9
DES Tot	19.3 ± 20.5
DES-Amnesia	16.4 ± 20.1
DES-Dp/Dr	19.2 ± 21.6
DES-Assorbimento	25.7 ± 26.2
DES Taxon	13.5 ± 21.9

IQ: Intelligence Quotient; BDI: Beck Depression Inventory; DES: Dissociative Experiences Scale versione II; MCST: Modified Card Sorting Test; STAI-Y1 and-Y2: State- Trait Anxiety Inventory Y1 e Y2; SDQ: Somatoform Dissociation Questionnaire; TMT: Trial Making Test

4.2 Risultati di Risonanza Magnetica strutturale

4.2.1 Le differenze a livello di volume corticale e sottocorticale

L'analisi VBM ha evidenziato un pattern selettivo di perdita volumetrica. In particolare, rispetto ai controlli, i pazienti con crisi psicogene mostravano una rilevante perdita di volume di sostanza grigia nel cervelletto bilateralmente, nel giro precentrale destro (includendo sia la corteccia motoria primaria che premotoria), nel giro frontale mediale destro, nella corteccia cingolata anteriore e nell'area motoria supplementare (Figura 6, Tabella 2).

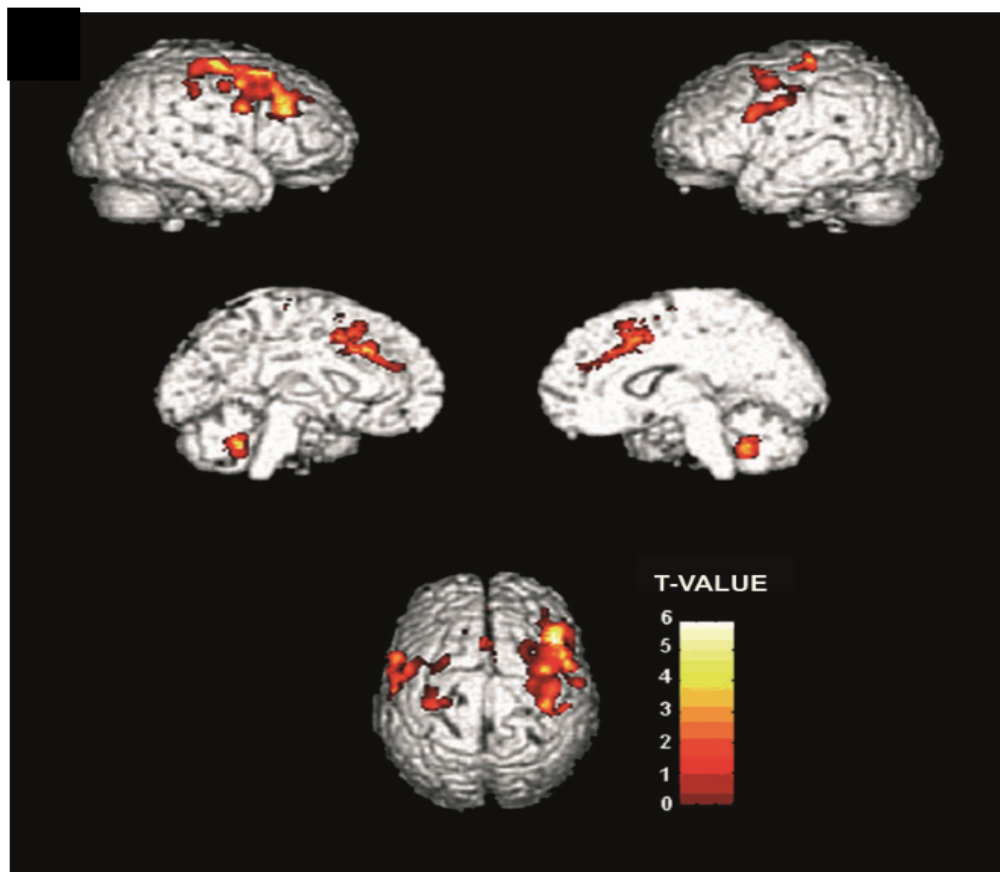


Figura 6: Rappresentazione 3D della riduzione del volume di sostanza grigia nella corteccia corticale e cerebellare mostrata dal gruppo PNES rispetto ai controlli come rilevato dalla analisi VBM. La barra colorimetrica rappresenta gli intervalli di t-score. A scopo di rappresentazione, la significatività è mostrata alla soglia non corretta di $p < 0,001$.

Tabella 2. Localizzazione delle alterazioni di volume della sostanza grigia come rilevato dall'analisi VBM nel confronto tra gruppo di controllo e gruppo PNES.

Regioni cerebrali	Brodmann's Area (BA) ⁸	Valori <i>p</i>	Valori <i>t</i>	Coordinate MNI		
				x	y	z
Cervelletto Destro		0.001 ^{FDR}	6.29	13	-52	-37
Cervelletto Sinistro		0.002 ^{FDR}	5.24	-11	-53	-31
Giro Precentrale Destro	BA 4	0.001 ^{FDR}	5.2	40	-17	64
Giro Frontale Destro	BA 45	0.01 ^{FDR}	5.41	40	28	30
Corteccia Cingolata Ant	BA 32	0.018 ^{FDR}	4.97	5	9	47
Area Motoria Supplementare	BA 8	0.019 ^{FDR}	4.83	0	20	50
Giro Postcentrale Sinistro	BA 4	0.001, unc	4.3	-54	-5	36
Giro Precentrale Sinistro	BA 6	0.001, unc	4.25	-47	0	51
Giro Postcentrale destro	BA 3	0.001, unc	4.2	46	-27	43

I dati VBM sono stati corretti per volume intracranico totale, età e sesso. Per identificare i picchi più significativi è stata utilizzata la soglia corretta per comparazioni multiple: $P < 0,05$ (FDR). FDR: False Discovery rate; Unc: Uncorrected threshold.

Quando la soglia di significatività è stata abbassata ad un livello meno conservativo ($p < 0.001$, *unc*; vedi Tabella 2) senza considerare la correzione per comparazioni multiple, i pazienti con PNES mostravano un'area di atrofia aggiuntiva a livello del giro postcentrale bilaterale e del giro precentrale sinistro.

⁸ Un'area di Brodmann si definisce come una regione della corteccia cerebrale definita (oltre che per la sua localizzazione anatomica) in base alla sua citoarchitettura, o organizzazione di cellule cerebrali (neuroni, astrociti e neuroglia) e fibre nervose. Furono così dette grazie alla classificazione operata dal neurologo tedesco Korbinian Brodmann, all'inizio del XX secolo.

4.2.2 Le differenze a livello di spessore corticale

Abbiamo analizzato lo spessore corticale dell'intero cervello sia nei pazienti PNES sia nei controlli riscontrando alterazioni statisticamente significative nelle regioni cerebrali identificate dalle precedenti analisi VBM. In particolare, abbiamo rilevato una riduzione dello spessore corticale ($FDR < 0.05$) nel giro precentrale destro, giro frontale superiore destro, precuneo destro, giro paracentrale destro (Figura 7).

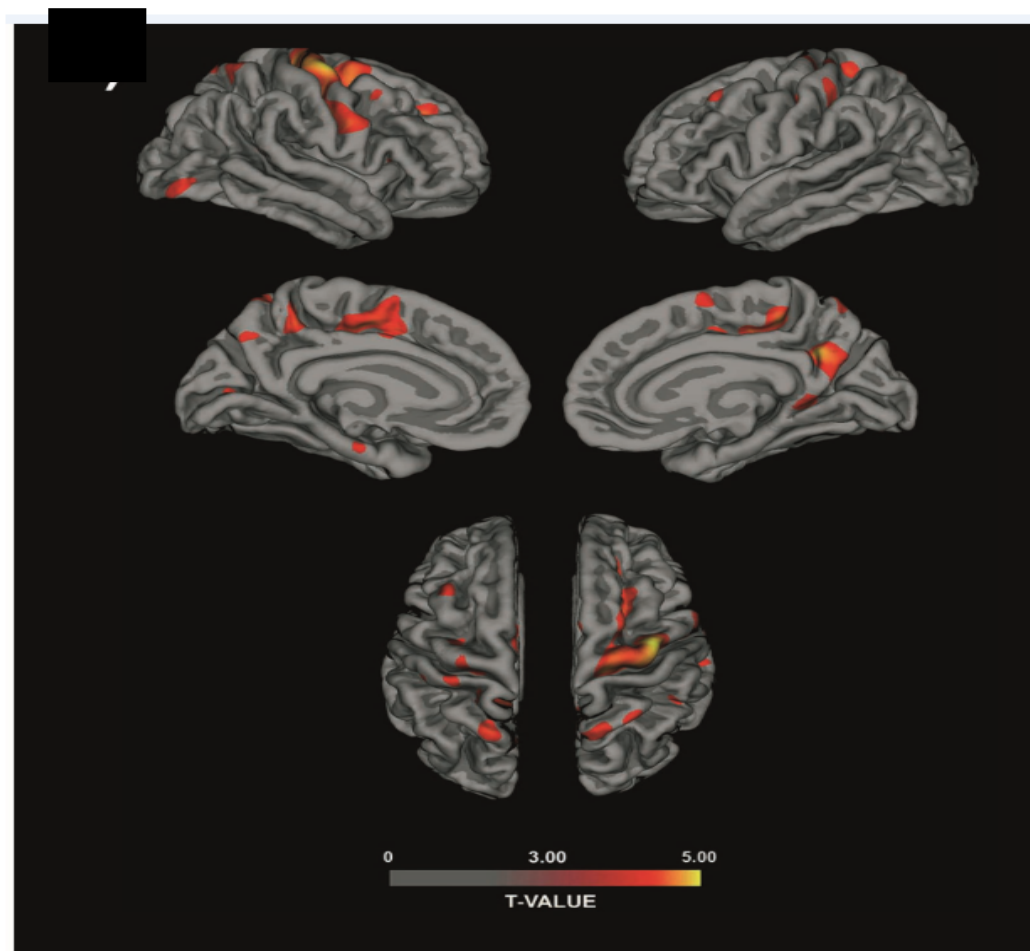


Figura 7: Analisi dello spessore corticale. La barra colorimetrica rappresenta gli intervalli di *t*-score, dal giallo (*t*-value=5.00) al rosso (*t*-value=3.00), che rappresentano le aree in cui i pazienti con PNES mostravano una significativa sottigliezza corticale rispetto ai controlli, con differenze di picco di almeno 0,3mm

Per migliorare l'indagine abbiamo abbassato la soglia di significatività ad un livello meno conservativo ($p < 0,001$) senza correzione per comparazioni multiple. A questo livello statistico, i pazienti con PNES mostravano pattern aggiuntivi neurodegenerativi: assottigliamento corticale pronunciato a livello del solco cingolato destro, giro frontale superiore destro, giro parietale superiore destro, scissura frontale superiore destra, scissura calcarina sinistra, solco cingolato sinistro, precuneo sinistro, corteccia entorinale sinistra, scissura frontale superiore sinistra, giro frontale superiore sinistro, scissura pre e postcentrale sinistra e giro frontale sinistro. Non sono state evidenziate parti di corteccia in cui lo spessore corticale fosse maggiore nei controlli sani rispetto ai pazienti.

4.2.3 Correlazione tra variabili psicologiche e anatomia cerebrale

Per capire se il pattern neurodegenerativo trovato con le analisi di confronto tra pazienti e controlli, potesse essere guidato da una particolare variabile clinica o comportamentale, abbiamo eseguito un'analisi di correlazione. L'analisi di regressione multipla eseguita sia con il software di volumetria (VBM) che con quello di analisi dello spessore corticale (freesurfer) evidenziavano un unico risultato significativo riguardante i punteggi al test di depressione (Beck scores) nei pazienti PNES. Infatti, la nostra analisi dimostrava una correlazione significativa-negativa tra la severità della sintomatologia depressiva rilevata dalla valutazione neuropsicologica e il volume/spessore della corteccia premotoria dorsale destra (Figura 8): più il livello di depressione era elevato, più la corteccia premotoria mostrava un riduzione di volume/spessore (Figura 8).

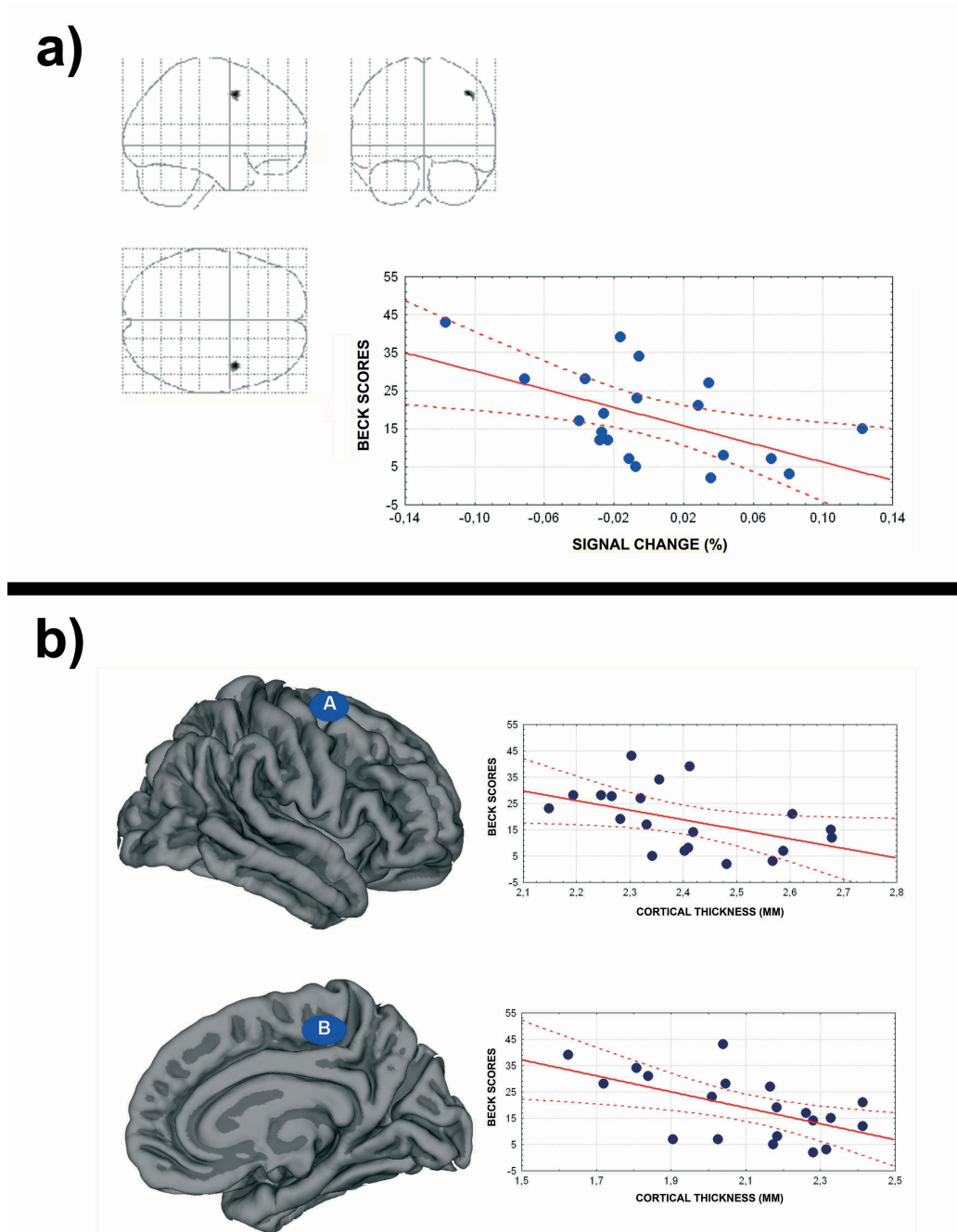


Figura 8: *Analisi di correlazione morfologia-comportamento.* Il grafico mostra la distribuzione dei valori della scala di depressione (asse y) correlati ai valori di volume (A) e di thickness (B) di aree motorie e premotorie. (asse x) nei pazienti con PNES.

5. DISCUSSIONE

Il presente lavoro di tesi ha contribuito ad aprire una nuova finestra di conoscenze sui meccanismi fisiopatologici legati alle crisi psicogene e in maniera più generale ai disturbi somatoformi. L'evidenza scientifica, raggiunta con i più moderni metodi di neuroimaging sperimentale, ha dimostrato in maniera inequivocabile che i pazienti affetti da un disturbo psichiatrico sono in realtà caratterizzate da un quadro neurodegenerativo molto particolare. Infatti, mentre la maggior parte dei disturbi psichiatrici si manifesta a livello neurobiologico con anomalie a carico del sistema limbico deputato alla regolazione delle emozioni, i pazienti con PNES invece mostrano un quadro patologico solo di aree coinvolte nel sistema motorio primario e secondario. Il coinvolgimento di strutture motorie amplifica ancora di più il legame tra la fenomenologia dei PNES e la neurologia, in particolare quella relativa ai disturbi motori. Esistono, infatti, molte patologie neurologiche che fenotipicamente si presentano con un deficit motorio e che a livello neurofisiologico sono caratterizzate dall'atrofia di aree come il cervelletto e corteccia motoria primaria (Cerasa et al., 2012; 2013).

Lo sforzo profuso durante i 3 anni di questa tesi è stato anche premiato con una pubblicazione scientifica sulla più importante rivista al mondo di Epilessia (Labate et al., 2012).

5.1 Le Crisi Psicogene Non Epiletiche sono una malattia Neurologica o Psichiatrica ?

Storicamente, il termine crisi psicogene nasce con l'antico concetto di isteria e si riferiva all'origine dei sintomi, descritti esclusivamente nelle donne e causati, secondo la concezione fallocentrica della cultura ellenica, da un utero errabondo nel corpo perché inappagato biologicamente (Veith, 1965). Il modello cerebrocentrico dei disturbi mentali si è imposto definitivamente con Thomas Willis (1621-1675); il neurologo inglese descriveva i sintomi isterici come manifestazioni primitive del cervello causate da un dismetabolismo o da difetti della struttura anatomica che alteravano le funzioni superiori (Cassano, 1999) e nel tardo 1800 il concetto della "isteroepilessia" come disordine organico cerebrale venne riproposto da Jean Martin

Charcot (1825-1893) (Goetz, 1987). Oggi, i fattori eziologici di tipo psicologico delle crisi psicogene sono ben definiti, ma i potenziali meccanismi organici alla base di queste manifestazioni parossistiche, sebbene ipotizzati, sono rimasti sempre sconosciuti.

La nostra sperimentazione, utilizzando due tecniche di risonanza avanzata, l'analisi VBM e la misurazione dello spessore corticale, ha dimostrato come nonostante l'assenza di alterazioni macroscopiche visibili alla risonanza tradizionale, i pazienti con PNES mostrano un'abnorme sottigliezza corticale delle regioni motorie e premotorie dell'emisfero destro e del cervelletto bilateralmente. È altrettanto vero che abbiamo trovato una rilevante associazione tra l'aumento dello score depressivo e l'atrofia delle regioni sopracitate. In accordo con i nostri risultati, studi precedenti di neuroimmagini effettuati in pazienti con disturbi da conversione o con disordini del movimento di natura psicogena hanno rivelato anomalie del network motorio, soprattutto della corteccia prefrontale e del giro del cingolo anteriore, sebbene le interpretazioni risultino contrastanti. Alcuni autori hanno ipotizzato che i disturbi da conversione caratterizzati da paralisi compromettano l'iniziativa motoria, sulla base del riscontro di una ipoattivazione della corteccia prefrontale, struttura specificamente attivata dalla scelta di compiere un gesto motorio (Spence, 2000), altri hanno teorizzato un'abnorme inibizione dell'esecuzione motoria da parte del network prefronto-cingolato (Marshall, 1997), altri ancora non hanno rilevato nessuna alterazione cerebrale atipica durante l'esecuzione del movimento, bensì una ipoattivazione della corteccia motoria durante l'osservazione del movimento, che potrebbe riflettere l'incapacità nel creare una rappresentazione mentale dell'azione (Burgmer, 2006). Più recentemente, uno studio di RM funzionale ha dimostrato che pazienti con disturbi conversivi di tipo motorio hanno maggiori collegamenti funzionali tra amigdala destra e area motoria supplementare destra, fornendo supporto diretto al modello dei disturbi da conversione basato su interazioni limbiche-motorie abnormi ed evidenziando il ruolo dei fattori emotivi nell'iniziare o mantenere tale tipo di disturbi (Voon, 2010).

Le maggiori anomalie della corteccia motoria supplementare viste nei nostri pazienti con PNES si rapportano alla sua funzione, infatti tale area è implicata sia nelle azioni spontanee sia nell'inibizione motoria incosciente. A questo proposito, è

interessante notare come le crisi epilettiche che originano nella corteccia motoria supplementare mostrano molte caratteristiche in comune con le crisi psicogene, quali un esordio improvviso, posture bizzarre di braccia e gambe bilateralmente, frequente componente sessuale o emozionale e conservazione della coscienza, complicandone la diagnosi differenziale (Williamson, 1985). Inoltre abbiamo riscontrato anomalie cerebellari in entrambi gli emisferi e la letteratura ha identificato nel cervelletto un punto cruciale del network nervoso alla base dell'esperienza soggettiva di emozione e nelle funzioni cognitive; esso potrebbe tradurre infatti, uno stato emotivo elaborato altrove in una data risposta autonoma e motoria (Sacchetti, 2009). Il verme cerebellare sarebbe infatti coinvolto, non soltanto nella regolazione delle risposte autonome alla paura ma anche nella formazione del ricordo dell'esperienza dolorosa. Inoltre questa struttura mostra una marcata attivazione durante la rievocazione di episodi personali a componente emotiva, e, dati i collegamenti anatomici tra le due regioni, potrebbe interagire con l'amigdala nella formazione delle risposte inconsce alla paura.

La maggiore atrofia a carico dell'emisfero destro, specialmente della corteccia premotoria dorsale destra, confermerebbe la specializzazione funzionale degli emisferi cerebrali ipotizzata da numerosi autori sia nel controllo motorio sia nell'elaborazione emotiva. Da una parte, la compromissione dell'emisfero sinistro (dominante) si riflette nell'elaborazione difettosa delle informazioni somatiche interne e dell'integrazione senso-motoria (Flor, 1981). Dall'altra, la compromissione dell'emisfero destro (non dominante) si riflette in una rappresentazione difettiva dello stato corporeo (Ross, 1994; Damasio, 2003). Le nostre scoperte sono in accordo con tale sistema integrativo. Infatti abbiamo identificato regioni cerebrali nell'emisfero sinistro (dominante) coinvolte nella percezione delle informazioni somatiche endogene (ad esempio il precuneo sinistro, solco cingolato sinistro, corteccia entorinale sinistra e giro frontale sinistro) e regioni nell'emisfero destro (non dominante) che sono principalmente coinvolte nella rappresentazione dello stato corporeo e nella sua rilevanza emotiva (ad esempio il giro parietale superiore destro, solco cingolato destro, giro frontale superiore destro, scissura calcarina destra e solco frontale superiore destro).

È interessante notare che nessuna delle regioni cerebrali identificate correlava con i parametri neuropsicologici ma soltanto con le variabili psicopatologiche, suggerendo che la disfunzione cognitiva è probabilmente secondaria alla psicopatologia piuttosto che primaria.

Le alterazioni strutturali dei circuiti sensori-motori e del cervelletto nei pazienti con PNES sono simili a quelle descritte recentemente nei pazienti affetti dalla sindrome di Gilles de la Tourette, studiati con VBM e spessore corticale (Sowell, 2008; Thomalla, 2009); in tali pazienti la relazione tra sottigliezza corticale e severità della sintomatologia ha suggerito l'importanza delle aree sensori-motorie, insieme con i gangli della base, nella patogenesi del disturbo. È perciò possibile che le PNES condividano alcuni meccanismi fisiopatologici con tale sindrome; infatti caratteristiche cliniche comuni sono i fattori scatenanti di tipo psicologico, il decorso cronico fluttuante e la presenza di fenomeni motori complessi ripetitivi e stereotipati.

Le nostre scoperte evidenziano quindi chiaramente l'importanza assunta nelle crisi psicogene dalla psicopatologia associata che potrebbe rappresentare il terreno fertile su cui agirebbe un meccanismo dissociativo causando una rappresentazione dello stato corporeo endogeno di tipo disfunzionale. Diversi autori hanno proposto un modello "multi-step" in cui fattori biologici e psicologici condizionano sviluppo, insorgenza e mantenimento delle crisi psicogene (Bodde, 2009; Reuber, 2009); secondo questo modello una specifica vulnerabilità, spesso etichettata come organicità, potrebbe avere un ruolo importante nello sviluppo delle PNES, probabilmente come "fattore extra". Dal nostro punto di vista, questo studio apporta ulteriori evidenze dell'esistenza di anomalie cerebrali nei pazienti con crisi psicogene ma suggerisce che tali anomalie sono relative alla psicopatologia associata che interviene, insieme con fattori causali di tipo psicologico (ad esempio esperienze traumatiche) nello sviluppo delle crisi stesse. Le evidenze attuali suggeriscono inoltre che queste regioni cerebrali abbiano un ruolo importante nella patogenesi delle PNES; il fatto che le anomalie strutturali siano più pronunciate nei pazienti con maggiore severità della sintomatologia depressiva potrebbe rappresentare un meccanismo adattativo di plasticità corticale-subcorticale.

Sebbene le piccole dimensioni del campione dei pazienti esaminati possano costituire un limite del nostro studio, l'analisi prospettica, l'omogeneità e la rappresentatività del campione e l'accurata valutazione clinica e psichiatrica sono punti di forza del nostro lavoro.

5.2 Implicazione per la futura pratica clinica

Il principale problema nel management clinico dei pazienti PNES è la mancata diagnosi differenziale con le crisi epilettiche vere e proprie e la conseguente impostazione della terapia farmacologica. I farmaci antiepilettici, non sembrano avere infatti, nessun effetto nel diminuire le crisi dei pazienti PNES. Questa evidenza però non spinge il clinico a interrompere la terapia farmacologica, perché molte forme di epilessia del lobo temporale sono di default riconosciute come “farmaco-resistenti”.

I pazienti esaminati nel nostro studio inoltre non presentavano trattamenti farmacologici in corso che avrebbero potuto contribuire alle alterazioni strutturali cerebrali rilevate inficiando i risultati dello studio, come è stato osservato in pazienti psichiatrici trattati con neurolettici (Navari, 2009). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi longitudinali per stabilire se le alterazioni anatomiche che abbiamo rilevato siano effettivamente marcatori biologici delle crisi psicogene; sarebbe altresì auspicabile eseguire la stessa analisi per un confronto tra pazienti con crisi psicogene e pazienti con crisi epilettiche oppure pazienti con crisi sia di natura psicogena sia epilettica.

Cosa cambierà nel futuro della pratica clinica di questi pazienti dopo le nostre scoperte è ancora impossibile da prevedere. Quello che però è emerso in questi ultimi anni è che altri tipi di trattamenti non-farmacologici mostrano risultati molto più promettenti rispetto all'applicazione di farmaci anti-epilettici. Infatti la psicoterapia cognitivo-comportamentale sembra produrre una forte riduzione dei sintomi clinici nei pazienti PNES (Goldstein, 2010). Se confermata, questa evidenza potrebbe rappresentare un'eccellente alternativa terapeutica per la cura e prognosi di questi pazienti.

6. CONCLUSIONI

Da quando il nostro lavoro è stato pubblicato sulla rivista *Epilepsia*, ha già ricevuto un notevole interessare mondiale. Citando fonti da **Google scholar**, infatti, il lavoro, scritto insieme ai neurologi del dipartimento di Neurologia dell'Università di Catanzaro, ha già ricevuto 26 citazioni ad un solo 1 anno dalla sua pubblicazione. Crediamo che nei prossimi anni i nostri risultati contribuiranno fortemente a cambiare le teorie neuroscientifiche sui disturbi da conversione/somatoformi le quali avranno ricadute importanti sia nell'ambito clinico psichiatrico sia in quello neurologico.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn, Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC
2. Ashburner J, Friston KJ (2000): Voxel-based morphometry: the methods. *Neuroimage* 11:805–821.
3. Barry E, Krumholz A, Bergey GK, Chatha H, Alemayehu S, Grattan L (1998): Nonepileptic posttraumatic seizures. *Epilepsia* 39: 427-31
4. Bathia M, Sinha PK, Jain S, Padma MV, Maheshwari MC (1997): Usefulness of short-term video EEG recording with saline induction in pseudoseizures. *Acta Neurol Scand* 95: 363-6
5. Bathia MS, Sapra S (2005): Pseudoseizures in children: a profile of 50 cases. *Clin Pediatr* 44:617-21
6. Bauer J (1996): Epilepsy and prolactin in adults: a clinical review. *Epilepsy Research* 24: 1-7
7. Bazil CW, Kothari M, Luciano D, et al (1994): Provocation of nonepileptic seizures by suggestion in a general seizure population. *Epilepsia* 35: 768-70
8. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961): An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561-571
9. Benbadis SR (2005): A spell in the epilepsy clinic and a history of “chronic pain” or “ fibromyalgia” independently predict a diagnosis of psychogenic seizures. *Epilepsy Behav* 6: 264-5
10. Benbadis SR, Agrawal V, O. Tatum W (2001): How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology* 57:915-17
11. Benbadis SR, Hauser WA (2000): An estimate of the prevalence of psychogenic nonepileptic seizures. *Seizure* 9: 280-281

12. Bergen D, Ristanovic R (1993): Weeping as a common element of pseudoseizures. *Arch Neurol* 50: 1059-60
13. Bernstein EM, Putnam FW (1986): Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *J Nerv Ment Dis* 174:727-735
14. Bodde, NM, Brooks JL, Baker GA, Boon PA, Hendriksen JG, Mulder OG *et al* (2009): Psychogenic non-epileptic seizures – Definition, etiology, treatment and prognostic issues: a critical review. *Seizure* 18:543-553
15. Brett M (1999): The MNI brain and the Talairach atlas. MRC CBU Imaging home page. Disponibile al: <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/contents.html>
16. Burgmer M, Konrad C, Jansen A, Kugel H, Sommer J, Heindel W, *et al* (2006): Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis. *Neuroimage* 29:1336-1343
17. Caffarra P, Vezzadini G, Dieci F, Zonato F, Venneri A (2004): Modified Card Sorting Test: normative data. *J Clin Exp Neuropsychol* 26:246-250
18. Cassano, Pancheri, *et al* (1999): Trattato italiano di psichiatria. Editore Elsevier-Masson
19. Cerasa A, Passamonti L, Valentino P, Nisticò R, Pirritano D, Gioia MC, Chiriaco C, Mangone G, Perrotta P, Quattrone A. Cerebellar-parietal dysfunctions in multiple sclerosis patients with cerebellar signs. *Exp Neurol*. 2012 Oct;237(2):418-26.
20. Cerasa A, Valentino P, Chiriaco C, Pirritano D, Nisticò R, Gioia CM, Trotta M, Del Giudice F, Tallarico T, Rocca F, Augimeri A, Bilotti G, Quattrone A. MR imaging and cognitive correlates of relapsing-remitting multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. *J Neurol*. 2013 May;260(5):1358-66
21. Chung SS, Gerber P, Kirilin KA (2006): Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 66: 1730-1

22. Colombo L, Brivio C, Benaglio I, Siri S, Capp SF (2000): Alzheimer patients' ability to read words with irregular stress. *Cortex* 36:703-714
23. Dale AM, Fischl B, Sereno MI (1999): Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9:179–194
24. Damasio A (2003): Looking for Spinoza: Joy, Sorrow and the Feeling Brain. New York: Harcourt.
25. de Timary P, Fouchet P, Sylin M, et al (2002): Non-epileptic seizures: delayed diagnosis in patients presenting with EEG or clinical signs of epileptic seizures. *Seizure* 11:193-7
26. Duncan R, Oto M (2008): Predictors of antecedent factors in psychogenic nonepileptic attacks: multivariate analysis. *Neurology* 71: 1000-5
27. Duncan R, Oto M, Martin E, Pelosi A (2006): Late onset psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 66: 1644-7
28. Fischl B, Dale AM (2000): Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:11050–11055.
29. Fiszman A, Alves Leon SV, Nunes RG, D'Andrea I, Figueira I (2004): Traumatic events and posttraumatic stress disorder in patients with psychogenic nonepileptic seizures: a critical review. *Epilepsy Behav* 5: 815-25
30. Flor Henry, P, Fromm-Auch D, Tapper M, Schopflocher D (1981): A neuropsychological study of stable syndrome of hysteria. *Biol Psychiatry* 16:601-626
31. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995): Statistical parametric maps in functional imaging: A general approach. *Hum Brain Mapp* 2:189–210.

32. Geyer JD, Payne TA, Drury I (2000): The value of pelvic thrusting in the diagnosis of seizures and pseudoseizures. *Neurology* 54: 227-9
33. Giovagnoli AR, Del Pesce M, Mascheroni S, Simoncelli M, Laiacona M, Capitani E (1996): Trail making test: normative values from 287 normal adult controls. *Ital J Neurol Sci*17:305-309
34. Goetz CG (1987): Charcot the clinician. The Tuesday lessons. New York: Raven press
35. Goldstein LH, Chalder T, Chigwedere C, Khondoker MR, Moriarty J, Toone BK, Mellers JD. Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures: a pilot RCT. *Neurology*. 2010 Jun 15;74(24):1986-94.
36. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001): A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14:21-36
37. Gunatilake SB, De Silva HG, Ranasinghe G (1997): Twenty-seven venous cutdowns to treat pseudostatus epilepticus. *Seizure* 6: 71-72
38. Howell SJ, Owen L, Chadwick DW (1989): Pseudostatus epilepticus. *Q J Med* 71: 507-519
39. Invernizzi G (2006): Manuale di Psichiatria e Psicologia Clinica, Terza Edizione. McGraw-Hill
40. Labate A, Cerasa A, Mula M, Mumoli L, Gioia MC, Aguglia U, Quattrone A, Gambardella A. Neuroanatomic correlates of psychogenic nonepileptic seizures: a cortical thickness and VBM study. *Epilepsia*. 2012 Feb;53(2): 377-85
41. Lesser RP (1996): Psychogenic seizures. *Neurology* 46: 1499-1507
42. Marchetti RL, Kuregant D, Neto JG, et al (2008): Psychiatric diagnoses of patients of psychogenic nonepileptic seizures. *Seizure* 17: 247-53

43. Marshall JC, Halligan PW, Fink GR, Wade DT, Frackowiak RS (1997): The functional anatomy of a hysterical paralysis. *Cognition* 64:B1-B8
44. Meierkord H, Will B, Fish D, Shorvon S (1991): The clinical features and prognosis of pseudoseizures diagnosed using video-EEG telemetry. *Neurology* 41: 1643-6
45. Montoya A, Price BH, Lepage M (2006): Neural correlates of 'functional' symptoms in neurology. *Funct Neurol* 21:193-197
46. Navari S, Dazzan P (2009): Do antipsychotic drugs affect brain structure? A systematic and critical review of MRI findings. *Psychol Med* 39:1763-1777
47. Nijenhuis ER, Spinhoven P, Van Dyck R, Van der Hart O, Vanderlinden J (1996): The development and the psychometric characteristics of the Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20). *J Nerv Ment Dis* 184:688-694
48. O'Sullivan SS, Spillane JE, McMahon EM, et al (2007). Clinical characteristics and outcome of patients diagnosed with psychogenic nonepileptic seizures: a 5-year review. *Epilepsy Behav* 11:77-84
49. Reuber M (2009): The etiology of psychogenic nonepileptic seizures: toward a biopsychosocial model. *Neurol Clin* 27: 909-924
50. Reuber M, Baker GA, Gill R, Smith DF, Chadwick DW (2004): Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death. *Neurology* 62: 834-835
51. Reuber M, Elger CE (2003): Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav* 4: 205-16
52. Reuber M, Fernández G, Bauer J, Helmstaedter C, Elger CE (2002): Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 58: 493-5

53. Reuber M, Fernández G, Bauer J, Singh DD, Elger CE (2002): Interictal EEG abnormalities in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 43: 1013-1020
54. Reuber M, Fernández G, Helmstaedter C, Quirishi A, Elger CE (2002): Evidence of brain abnormality in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 3: 249-254
55. Reuber M, House AO, Pukrop R, Bauer J, Elger CE (2003): Somatization, dissociation and general psychopathology in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Res* 57: 159-67
56. Reuber M, Kral T, Kurthen M, Elger CE (2002): New-onset psychogenic seizures after intracranial neurosurgery. *Acta Neurochir* 144: 901-907
57. Reuber M, Pukrop R, Mitchell AJ, Bauer J, Elger CE (2003): Clinical significance of recurrent psychogenic nonepileptic seizure status. *J Neurol* 250: 1355-1362
58. Ross ED, Homan RW, Buck R (1994): Differential hemispheric lateralization of primary and social emotions. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 7:1-9.
59. Sacchetti B, Scelfo B, Strata P (2009): Cerebellum and emotional behavior. *Neuroscience* 162:756-762.
60. Sartori G, Colombo L, Vallar G, Rusconi ML, Pinarello A (1995): T.I.B. Test di intelligenza breve per la valutazione del quoziente intellettivo attuale e pre-morboso. [TIB-Brief Test of Intelligence for assessing present and pre-morbid intelligence.]. Professione di Psicologo. Giornale dell'Ordine degli Psicologi, 4:1.24.
61. Schachter SC, LaFrance Jr. WC (2010): Gates and Rowan's Nonepileptic Seizures- Third edition. Cambridge University Press
62. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E *et al* (1998):The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the

development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59:22-33.

63. Sowell ER, Kan E, Yoshii J, Thompson PM, Bansal R, Xu D *et al* (2008): Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nat Neurosci* 11:637-639
64. Spence SA, Crimlisk HL, Cope H, Ron MR, Grasby PM (2000): Discrete neurophysiological correlates in prefrontal cortex during hysterical and feigned disorder of movement. *Lancet* 355:1243-1244
65. Spielberger C (1983): Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI: Form Y). Palo Alto, C.A., Consulting Psychologists Press
66. Szaflarski JP, Hughes C, Szaflarski M, Ficker DM, Cahill WT, Privitera MD (2003): Quality of life in psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 44: 236-42
67. Thomalla G, Siebner HR, Jonas M, Bäumer T, Biermann-Ruben K, Hummel F, *et al* (2009): Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 132:765-777
68. Veith I (1965): Hysteria: the history of a disease. Chicago: University of Chicago Press
69. Voon V, Brezing C, Gallea C, Ameli R, Roelofs K, LaFrance WC Jr *et al* (2010): Emotional stimuli and motor conversion disorder. *Brain* 133:1526-1536
70. Vossler DG, Haltiner AM, Schepp SK, *et al* (2004). Ictal stuttering: a sign suggestive of psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 63: 516-519
71. Vuilleumier P (2005): Hysterical conversion and brain function. *Prog Brain Res* 150: 309-329

72. Vuilleumier P, Chicherio C, Assal F, Schwartz S, Slosman D, Landis T (2001): Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss. *Brain* 124:1077-1190.
73. Waller NG, Putnam FW, Carlson EB (1996): Types of dissociation and dissociative types: A taxometric analysis of dissociative experiences. *Psychol Methods* 1:300-32.
74. WHO. World Health Organization (1992). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines.
75. Williamson PD, Spencer DD, Spencer SS, Novelly RA, Mattson RH (1985): Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Ann Neurol* 18:497–504