

Psychogenic non-epileptic seizures : the identification of neurophysiological correlates

Citation for published version (APA):

Kolfschoten-van der Kruijs, S. J. M. (2014). *Psychogenic non-epileptic seizures : the identification of neurophysiological correlates*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2014

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

The goal of this thesis was to investigate physiological characteristics of patients with psychogenic non-epileptic seizures (PNES) in order to explore possible pathological mechanisms. A specific focus was on the process of dissociation, since PNES often involve dissociative phenomena and an increased dissociation tendency has been previously reported in patients with PNES. This thesis investigated the exact role of dissociation in (subgroups of) patients with PNES, and examined physiological characteristics derived from magnetic resonance imaging and electrocardiography data in order to clarify the underlying processes that lead to the occurrence of PNES.

Chapter 2 reviewed the literature on physiological characteristics of patients with PNES. All studies that were identified had an exploratory character. However, the results suggest that neurophysiological characteristics such as brain activity, cardiovascular parameters and neuroendocrine functioning may be abnormal in patients with PNES, and warranted future research.

In *Chapter 3*, literature on neurophysiological correlates of the wider concept of functional neurological syndromes and symptoms (FNSS) and related dissociative characteristics was reviewed in order to explore potential underlying mechanisms of PNES. HRV, EEG and (functional) MRI emerged as sensitive methods to detect physiological changes related to hypnosis, dissociation and dissociative disorders such as FNSS, and can possibly provide more information about their etiology. It was suggested that the use of such measures in future research could provide more insight in underlying mechanisms and could eventually provide guidelines for appropriate treatment of dissociative conditions.

The study described in *Chapter 4* aimed to define a general psychological profile of patients with PNES and to specify possible subgroups. Describing a general profile appeared to conceal specific subgroups with subsequent treatment implications. Four important subgroups were identified; a subgroup of patients with trauma history

and increased dissociation scores, two subgroups of patients with increased somatization tendency (which were differentiated based on the presence or absence of disturbed level of cognitive functioning), and a subgroup of patients whose vulnerability resulted from other personality factors.

Chapter 5 describes the findings of a study in which seed-based functional connectivity analyses of MRI data were used to identify differences in resting-state brain networks between patients with PNES and healthy controls. Patients demonstrated stronger functional connectivity values between areas involved in emotion (insula), executive control (inferior frontal gyrus and parietal cortex) and movement (precentral sulcus) which were significantly associated with dissociation scores. We suggested that the abnormally strong functional connectivity in patients with PNES provides a possible neurophysiological correlate for the underlying psychoform and somatoform dissociation mechanism where emotion can influence executive control, resulting in a motor reaction (e.g., seizure-like episodes).

In the study described in *Chapter 6*, resting-state brain networks of patients with PNES were assessed in a larger study population, and using the data-driven approach of independent component analyses. Patients displayed increased contribution of the orbitofrontal, insular and subcallosal cortex in the resting-state fronto-parietal network; the cingulate and insular cortex in the resting-state network associated with executive control; the cingulate gyrus, superior parietal lobe, pre- and postcentral gyri and supplemental motor cortex in the resting-state network associated with sensorimotor functioning; and the precuneus and (para-) cingulate gyri in the default-mode network. The connectivity strengths within these regions of interest significantly correlated with dissociation scores. In the discussion, we proposed possible pathways by which the alterations identified in the resting-state networks could contribute to the process of dissociation in patients with PNES.

Chapter 7 describes the results of heart rate variability (HRV) analyses in patients with PNES. In the five-minute interval before PNES, we observed significantly increased activity of the sympathetic branch of the autonomic nervous system, and significantly increased parasympathetic functioning after PNES. Future investigation is needed to identify the exact nature of the increased arousal that precedes PNES,

since it is unclear whether the increased sympathetic system activity results from external or internal stressors, from “prodromal” feelings that a PNES is coming, or from the body's anticipation to movement.

In *Chapter 8*, peri-ictal heart rate variability parameters of patients with epilepsy were examined and the potential aid of these parameters to predict seizures and differentiate between epilepsy and PNES is discussed. Since no significant pre-ictal changes in heart rate and HRV parameters were observed, the prediction of seizures appears not possible based on the used parameters and approach. It also suggests the pre-ictal changes we observed in patients with PNES (*Chapter 7*) to be specific for this population and potentially useful for differential diagnosis in future.

In *Chapter 9*, the clinical implications of the findings presented in this thesis were discussed, as well as possibilities for future research.

Samenvatting

Het onderzoek in dit proefschrift richt zich op fysiologische kenmerken van patiënten met psychogene niet-epileptische aanvallen (PNEA) met als doel mogelijke pathologische mechanismen te verkennen. Specifieke aandacht werd gericht op het proces van dissociatie, omdat PNEA vaak gepaard gaat met dissociatieve kenmerken, en omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat patiënten met PNEA vaak een verhoogde neiging tot dissociatie hebben. De precieze rol van dissociatie in (subgroepen van) patiënten met PNEA werd onderzocht, en *magnetic resonance imaging* (MRI) en electrocardiografie (ECG) technieken werden ingezet om meer duidelijkheid te verschaffen over de onderliggende processen die leiden tot het optreden van de aanvallen.

Hoofdstuk 2 betreft een review van de reeds bestaande literatuur over fysiologische kenmerken van patiënten met PNEA. Alle onderzoeken die eerder zijn uitgevoerd hadden een verkennend karakter. De resultaten wezen er echter op dat neurofysiologische karakteristieken zoals hersenactiviteit, cardiovasculaire parameters en neuroendocrien functioneren mogelijk afwijkend zijn in patiënten met PNEA en gaven aanleiding tot nader onderzoek.

In *Hoofdstuk 3* wordt literatuur over neurofysiologische correlaten van functionele neurologische syndromen en symptomen (FNSS) en gerelateerde dissociatieve kenmerken besproken om zo mogelijke onderliggende mechanismen van PNEA te onderzoeken. MRI, EEG en ECG technieken bleken sensitief genoeg om fysiologische veranderingen te detecteren die gepaard gaan met hypnose, dissociatie en dissociatieve aandoeningen zoals FNSS, en kunnen mogelijk meer informatie verschaffen over de etiologie. We concludeerden dat het gebruik van zulke technieken in toekomstig onderzoek mogelijk meer inzicht in de onderliggende mechanismen van dissociatieve aandoeningen kan bieden, en wellicht ook richtlijnen voor gepaste behandeling oplevert.

Het onderzoek dat wordt omschreven in *Hoofdstuk 4* had als doel om een algemeen psychologisch profiel van patiënten met PNEA te definiëren en om mogelijke subgroepen te onderscheiden. Factoranalyse toonde vier subgroepen; een subgroep van patiënten met psychotrauma en toegenomen dissociatietendens, twee subgroepen van patiënten met toegenomen somatisatietendens (bij een daarvan was ook het cognitief functioneren van de patiënten aangedaan), en een subgroep van patiënten die werden gekenmerkt door persoonlijkheidsproblemen.

Hoofdstuk 5 beschrijft de bevindingen van een MRI onderzoek waarin de functionele hersenconnectiviteit werd geanalyseerd om de hersennetwerken in rust (zgn. *resting-state* netwerken) van patiënten met PNEA en gezonde controles te vergelijken. Patiënten met PNEA vertoonden sterkere functionele connecties tussen hersengebieden die betrokken zijn bij emotie (insula), executief functioneren (inferieur frontale gyrus en pariëtale cortex) en beweging (precentrale sulcus) die significant correleerden met dissociatiescores. We concludeerden dat de abnormaal sterke functionele connectiviteit bij patiënten met PNEA een mogelijk neurofysiologisch correlaat is van het onderliggende psychoforme en somatoforme dissociatiemechanisme, waardoor emotie mogelijk executieve controle kan beïnvloeden, resulterend in een motorische reactie (zijnde een aanval).

In het onderzoek dat wordt omschreven in *Hoofdstuk 6* werden de *resting-state* hersennetwerken van een grotere studiepopulatie onderzocht middels analyse van onafhankelijke componenten (*independent component analyses*; ICA). Patiënten met PNEA vertoonden een sterkere bijdrage van de orbitofrontale cortex, insula en gyrus cinguli in het frontaal-pariëtale netwerk; de gyrus cinguli en insula in het netwerk dat geassocieerd wordt met executieve controle; de gyrus cinguli, superior pariëtaalkwab, pre- en postcentrale gyri en supplementaire motorische cortex in het netwerk dat geassocieerd wordt met sensorisch-motorisch functioneren; en de precuneus en gyrus cinguli in het zgn. *default mode* netwerk.

Hoofdstuk 7 beschrijft de resultaten van onderzoek naar de hartslagvariabiliteit (*heart rate variability*; HRV) van patiënten met PNEA dat werd uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in het functioneren van het autonome zenuwstelsel rondom een

aanval. In het 5-minuten interval voorafgaand aan een PNEA werd een significante toename van het sympathisch functioneren waargenomen, en na een PNEA werd een significante toename in parasympathisch functioneren gezien. Verder onderzoek is nodig om de oorzaak van de toename in sympathisch functioneren voorafgaand aan een aanval te achterhalen, aangezien het onduidelijk is of deze wordt veroorzaakt door externe of interne stressoren, door "prodromale" gevoelens dat een PNEA nadert, of doordat het lichaam zich anticipeert op beweging.

In *Hoofdstuk 8* werden de peri-ictale HRV parameters van epileptische aanvallen onderzocht, en werd gekeken naar de potentiële bruikbaarheid van deze maten om aanvallen te voorspellen en te differentiëren tussen epilepsie en PNEA. Aangezien er geen significante pre-ictale veranderingen in hartslag en HRV parameters werden waargenomen, lijkt het voorspellen van aanvallen niet mogelijk met de gebruikte parameters en analysemethoden. Ook kan worden geconcludeerd dat de pre-ictale veranderingen die we bij patiënten met PNEA identificeerden (*Hoofdstuk 7*) specifiek zijn voor deze patiëntenpopulatie en wellicht in de toekomst kunnen worden ingezet voor differentiaaldiagnostiek.

In *Hoofdstuk 9* werden de klinische implicaties van de bevindingen in dit proefschrift en mogelijkheden voor toekomstig onderzoek besproken.

