

مقاله اصلی

بررسی ساختار قشر مغز در PNES با استفاده از VBM و ضخامت قشری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۲۶ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۰۳

خلاصه

مقدمه: مکانیسم‌های زمینه‌ای که مستقیماً منجر به بروز حملات غیرصرعی روان‌زاد (PNES) می‌شوند، هنوز به طور کامل روشن نشده‌اند. مطالعات تصویربرداری عصبی اخیر مدل‌های نورویولوژیک را برای تبیین PNES پیشنهاد داده‌اند. مطالعه حاضر با هدف بررسی تفاوت‌های بالقوه ساختارهای مغزی، به طور خاص مورفومتری مبتنی بر وکسل (VBM) و ضخامت قشری، بین افراد مبتلا به PNES و افراد سالم انجام شده است.

روش کار: در مطالعه حاضر، ۲۲ بیمار (۱۱ زن، ۹ مرد) و ۴۰ فرد سالم (۲۲ زن و ۱۸ مرد) شرکت داشتند. تشخیص PNES در بیماران با مانیتورینگ ویدیویی-EEG تأیید شده بود. تمامی مشارکت‌کنندگان تحت تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) قرار گرفتند. تحلیل مورفومتری مبتنی بر وکسل به کمک نرم‌افزار SPM و اندازه‌گیری ضخامت قشری با نرم‌افزار FreeSurfer انجام شد و نتایج با گروه کنترل مقایسه گردید.

نتایج: مقدار VBM قشری در نواحی حرکتی شامل مناطق اولیه، پره‌موتور و حرکتی مکمل در گروه PNES بیشتر از گروه کنترل بود. ضخامت قشری بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت. همچنین مقدار VBM قشری در گروه PNES در نواحی مرتبط با سیستم لیمبیک، از جمله لوب تمپورال (شامل شکنج میانی دوطرفه، شکنج فوقانی سمت راست، پاراهیپوکامپ سمت راست)، لوب فرونتال (شکاف زیرکالوزال) و لوب اکسیپیتال (شکنج میانی سمت چپ، کونه آس چپ، و شکنج زبانی سمت چپ) نسبت به گروه کنترل کمتر بود.

نتیجه‌گیری: اختلال در تنظیم میان نواحی کنترل حرکات و نواحی کنترل هیجانی می‌تواند به عنوان یکی از مکانیزم‌های پاتوفیزیولوژیک PNES در نظر گرفته شود؛ موضوعی که در پژوهش‌های مختلف به شیوه‌های متنوع مطرح شده است. با این حال، به دلیل نبود اجماع کامل میان مطالعات، انجام تحقیقات بیشتری با حجم نمونه بزرگ‌تر در این زمینه ضروری است.

کلمات کلیدی

حملات غیرصرعی روان‌زاد، تصویربرداری عصبی، مورفومتری مبتنی بر وکسل (VBM)، ضخامت قشری، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی
بی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

فرزانه دهقانی^۱

محمدامین فتوحی اردکانی^۲

محمد اربابی^۳

زنبیره سلیمی^۴

مجتبی یاسینی^۵

حمید میرحسینی^۶

حمیده عجم زبیدی^۷

صبا امیری^۸

علیرضا آل علی^۹

رضا بیدکی^{۱۰*}

^۱متخصص روان‌پزشکی، مرکز توسعه تحقیقات، مرکز جامع روان‌پزشکی یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

^۲دانشجوی کارشناسی ارشد روان‌شناسی بالینی، گروه روان‌پزشکی و روان‌شناسی بالینی، دانشکده پزشکی، بیمارستان ابن‌سینا، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳استاد گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات آسیب‌های مغز و نخاع، مرکز تحقیقات پزشکی روان‌تن (سایکوسوماتیک)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۴دانشیار گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، بیمارستان ابن‌سینا، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۵استاد تمام گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات اعتیاد و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

^۶دانشیار گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات اعتیاد و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

^۷آزمایشگاه عصب روان‌پزشکی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۸مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۹دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^{۱۰}نویسنده مسئول: دکتر رضا بیدکی، استاد تمام گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات اعتیاد و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

مقدمه

حملات غیرصرعی روان‌زاد (PNES)^۱ یکی از شایع‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین اشکال اختلالات علائم نورولوژیک کارکردی (FNSD) محسوب می‌شوند (۱-۳). شیوع PNES حدود ۱/۴ تا ۴/۹ در هر ۱۰۰ هزار نفر در سال برآورد می‌شود (۴، ۵) و بیش از ۲۰٪ از ارجاعات بیماران به مراکز صرع برای صرع مقاوم به دارو را تشکیل می‌دهد (۱، ۲). PNES موجب رنج و ناتوانی قابل توجهی می‌شود، همراه با کیفیت زندگی پایین‌تر در ارتباط با مراقبت‌های سلامت، و حدود ۱۰-۵ درصد از بیماران سرپایی مبتلا به صرع را شامل می‌شود (۶).

PNES با تغییر ناگهانی در سطح هوشیاری، حرکات بدن یا رفتار مشخص می‌شود که شبیه به حمله صرعی به نظر می‌رسد (۷). هرچند از نظر ظاهری شبیه حملات صرعی هستند، اما PNES با تخلیه‌های غیرطبیعی نورونی همراه نیست (۸). مکانیسم زمینه‌ای که به‌طور مستقیم منجر به PNES می‌شود هنوز به‌طور دقیق مشخص نیست (۷، ۸). یک نظریه بر اساس فرض روان‌پویشی (روان‌تحلیلی) مغز را با یک رایانه مقایسه می‌کند و عنوان می‌کند که PNES به دلیل نقص در «نرم‌افزار» مغز رخ می‌دهد در حالی که «سخت‌افزار» سالم است (۹-۱۱).

داده‌های مقدماتی متناقض حاصل از مطالعات تصویربرداری عصبی نشان داده‌اند که PNES صرفاً یک وضعیت روان‌زاد نیست، بلکه ممکن است با تغییرات نورویولوژیک زمینه‌ای — به‌ویژه در ساختار و ارتباطات مغزی — همراه باشد (۱۲-۱۵). در تلاش برای بررسی همبسته‌های نوروآناتومیک در PNES، مطالعات گذشته نشان داده‌اند که نواحی مرتبط با نواحی حرکتی و همچنین دستگاه لیمبیک در مقایسه با گروه کنترل سالم دچار تغییرات ساختاری هستند (۱۶-۱۸).

مرفومتري مبتني بر وکسل (Voxel-Based Morphometry) و ضخامت قشري دو روش معتبر تصويربرداری MRI برای برآورد حجم مغز محسوب می‌شوند (۱۹، ۲۰). این ابزارها

مسیرهای امیدبخشی را برای کشف بسترهای عصبی مرتبط با PNES فراهم می‌کنند و امکان بررسی ارتباط بین ناهنجاری‌های نواحی خاص مغز با فرایندهای پردازش هیجانی، خودآگاهی و کنترل حرکتی — حوزه‌هایی که در این جمعیت بیمار اغلب مختل می‌شوند — مهیا می‌سازند (۲۱).

با این وجود، یافته‌های مطالعات موجود ناهمگون است (۱۶). در حالی که یک مطالعه، نواحی حرکتی را به عنوان اصلی‌ترین محل تفاوت‌ها معرفی کرده، مطالعه دیگری دستگاه لیمبیک را به عنوان شاخص‌ترین ناحیه متمایز بین بیماران PNES و گروه کنترل گزارش داده است. بنابراین، انجام پژوهش‌های بیشتر با روش‌شناسی یکسان به منظور شفاف‌سازی مکانیسم‌های زمینه‌ای ضروری است.

مطالعه تغییرات ساختاری مغز در PNES از جنبه‌های متعددی اهمیت دارد. این امر نه تنها می‌تواند به تبیین بهتر پاتوفیزیولوژی اختلال کمک کند، بلکه در افتراق PNES از حملات صرعی، بهینه‌سازی برنامه‌ریزی درمانی و نیز به چالش کشیدن دیدگاه‌های نادرست مبنی بر «واقعی نبودن» یا صرفاً «رفتاری بودن» این اختلال نقش مهمی ایفا می‌کند (۲۲). همچنین شناسایی الگوهای پایدار و قابل تکرار در ساختار مغز، می‌تواند مسیر توسعه نشانگرهای زیستی تشخیصی را هموار ساخته و در کاهش تشخیص‌های نادرست و کاهش انگ اجتماعی مرتبط با این بیماری نقش مهمی ایفا کند. در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، هدف ما بررسی احتمال وجود تفاوت در ساختارهای مغزی (بر اساس VBM قشري و ضخامت قشري) بین افراد مبتلا به PNES و گروه کنترل است.

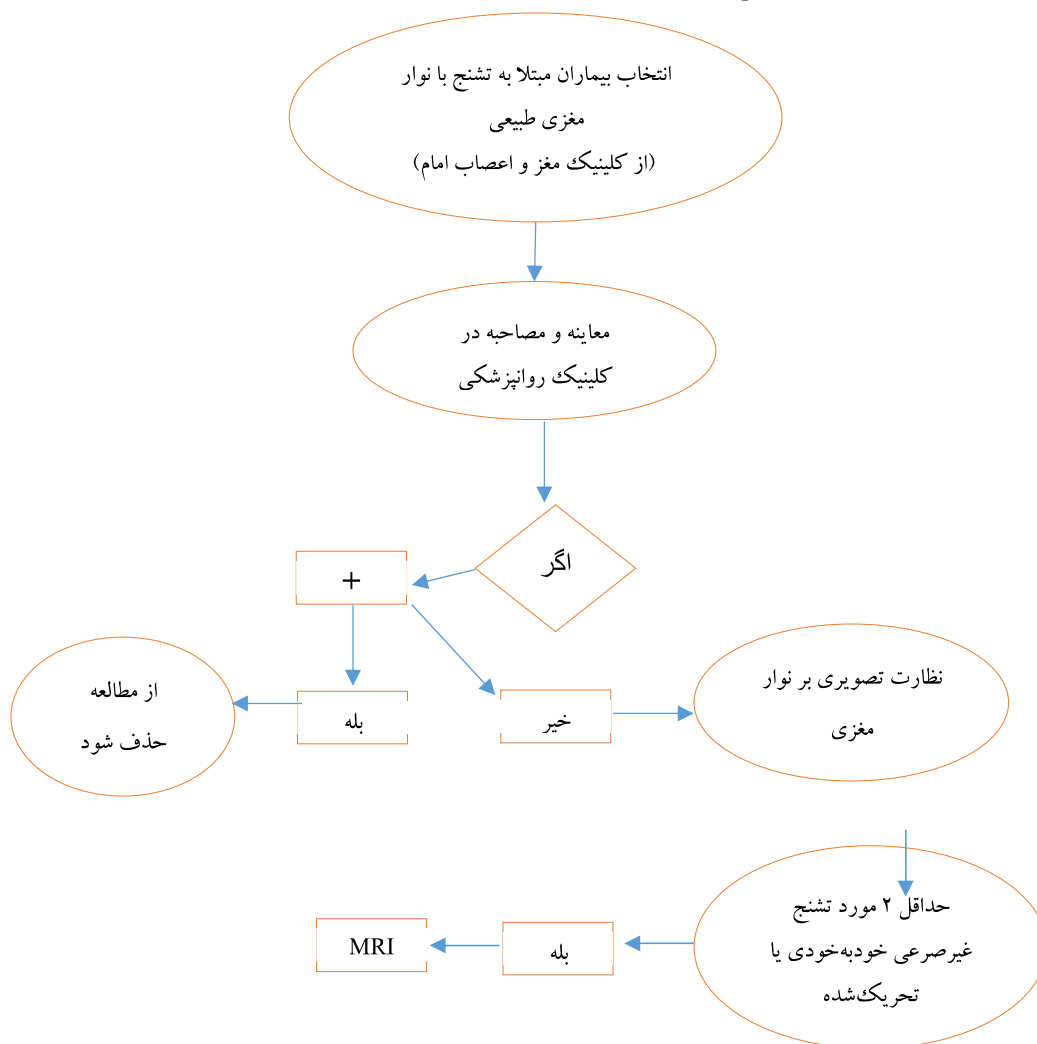
روش کار آزمودنی‌ها

تمام بیماران مبتلا به حملات غیرصرعی روان‌زاد (PNES) راست‌دست بودند (میانگین سنی 28.38 ± 10.84 ؛ بازه سنی ۱۶ تا ۵۱ سال؛ تعداد زن/مرد: ۵/۱۶). میانگین سنی تجربه‌ی نخستین حمله PNES برابر با 14.65 ± 6.67 سال بود.

^۱ Psychogenic Non-Epileptic Seizures

غیراپیلیتیک (PNES) در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران شناسایی شدند. بیماران در گروه «PNES قطعی» قرار گرفتند در صورتی که دارای سابقه بالینی مشخص تشنج بوده و حداقل دو نتیجه منفی از الکتروانسفالوگرافی (EEG) بین حمله‌ای یا حین حمله در پایش ویدئویی EEG-به‌دست آمده باشد.

میانگین تعداد حملات PNES در هر ماه 5.59 ± 7.06 گزارش شد. تمام افراد گروه کنترل نیز راست‌دست بودند (میانگین سنی 30.77 ± 6.59 ؛ بازه سنی ۲۳ تا ۵۰ سال؛ تعداد زن/مرد: ۱۸/۲۲) هیچ تفاوت معناداری در این متغیرها میان گروه‌های PNES و کنترل مشاهده نشد. این مطالعه توصیفی-مقطعی بین نوامبر ۲۰۱۹ تا سپتامبر ۲۰۲۱ انجام شد و طی آن، ۲۱ بیمار مبتلا به تشنج‌های روان‌زاد



نمودار ۱. انتخاب بیماران

بیماری طبی یا نورولوژیک جدی، اختلال روان‌پزشکی عمده، سابقه سوء مصرف مواد یا دریافت داروهای ضدروان‌پریشی بودند (نمودار ۱).

بیمارانی که هیچ حمله خودبه‌خودی یا القاشده با ویژگی‌های مشخص ثبت شده نداشتند، و نیز افرادی که هم‌زمان مبتلا به تشنج‌های صرعی و PNES بودند، وارد مطالعه نشدند. همچنین، بیماران گروه PNES فاقد هرگونه

گروه کنترل

اطلاعات مربوط به ۴۰ فرد سالم راست دست که از نظر سن (میانگین سنی 27 ± 8) و نسبت جنسیت (۲۲ زن) با بیماران همتا شده بودند و هیچ گونه سابقه اختلال روان پزشکی یا نورولوژیک نداشتند، از بانک داده آزمایشگاه ملی تصویربرداری مغز ایران استخراج شد.

معاینات و EEG

معاینات نورولوژیک در همه بیماران طبیعی گزارش شد و هیچ یک سابقه صرع نداشتند. تمام ثبت های ویدئویی-EEG بر اساس پروتکل پذیرفته شده در یک سیستم آنالوگ ۲۴ کاناله و مطابق با سیستم بین المللی ۱۰-۲۰ EEG انجام شد. این پروتکل شامل روش های القای تشنج و اقدامات فعال سازی معمول در بیمارانی بود که حمله خود به خودی ثبت نشده داشتند. کلیه EEG ها توسط یک نوروسایکتریست دارای تخصص در تفسیر EEG بازبینی شد.

ارزیابی روان پزشکی و عصب روان شناختی

تمام بیماران تحت ارزیابی عصب روان شناختی رسمی و معاینه روان پزشکی قرار گرفتند. برای غربالگری شناختی از آزمون ارزیابی شناختی آدن بروک (ACE) نسخه ۲۰۰۸ استفاده شد. این آزمون حوزه های توجه، حافظه، زبان، سیالی کلامی و پردازش دیداری-فضایی را ارزیابی می کند. همچنین، مصاحبه بالینی توسط عصب روان شناس جهت سنجش عملکرد هوشی (IQ) انجام شد.

تصویربرداری مغز

تصویربرداری MRI با دستگاه Siemens Prisma مدل ۳ تسلا (۲۰۱۶) انجام شد. اسکن ساختاری سه بعدی T1-weighted با مشخصات زیر به دست آمد: TA = 4:12 دقیقه، TR = 1800 میلی ثانیه، T1-Weighted- MPRAGE، TE = 3.53 میلی ثانیه، TI = 1100 میلی ثانیه، حالت چندبرشی = توالی (Sequential)، اندازه وُکسل = 1.0 × 1.0 × 1.0 میلی متر، زاویه چرخش (Flip Angle) = ۷

درجه، جهت رمزگذاری فاز = قدمی به خلفی، FOV Read = ۲۵۶ میلی متر، تعداد برش ها = ۱۶۰، اندازه ماتریس = 256 × 160، تعداد میانگین گیری (Averages) = ۱

تحلیل مورفومتری مبتنی بر وُکسل (VBM)

برای تحلیل VBM از نرم افزار SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) استفاده شد. ابتدا یک قالب ماده خاکستری (Grey Matter – GM) اختصاصی ایجاد شد و تمام تصاویر ساختاری در فضای بومی به فضای استریوتاکیسک مؤسسه عصب شناسی مونترآل (MNI) هنجار سازی گردید. تصاویر در SPM12 با استفاده از نرمال سازی فضایی (Affine 16 پارامتری) و بر اساس قالب استاندارد MNI پردازش شدند. سپس تصاویر هنجار شده تفکیک و با یک هسته گاوسی به عرض نیمه حداکثر 10 میلی متر هموار سازی شدند.

برای تحلیل آماری، نقشه های حجمی GM هنجار شده، تفکیک شده، تعدیل شده و هموار شده با استفاده از مدل خطی کلی (GLM) ارزیابی شدند. کوواریانس (ANCOVA) با حجم کل مجموعه (ICV) به عنوان متغیر هم پختی به کار رفت و سن و جنس به عنوان متغیرهای غیر مورد علاقه وارد مدل شدند.

تحلیل ضخامت قشری

برای اندازه گیری ضخامت قشری مبتنی بر MRI از نرم افزار FreeSurfer نسخه 6.0.0 (<http://www.surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) استفاده شد.

اسکرپت Recon-all به طور خود کار برای تفکیک مغز و بازسازی قشر اجرا گردید. پس از اتمام پردازش، تفکیک بافت و برچسب گذاری ساختارها بازبینی شد. خطاهای تفکیک ماده خاکستری قشری (مانند تخصیص بخش هایی از دورا مادر به قشر) به صورت دستی با نرم افزار TkMedit اصلاح شد و اسکرپت مجدداً برای باز تولید سطوح اجرا گردید. هموار سازی داده ها با گزینه Qcache در FreeSurfer انجام شد تا داده ها برای تحلیل آماری آماده شوند. سطح

معناداری اولیه $p > 0.001$ در نظر گرفته شد و برای کنترل مقایسات چندگانه، اصلاح تجمعی با روش **نرخ خطای کشف کاذب (FDR)** برای هر دو نیمکره اعمال گردید.

تحلیل آماری

پخش نرمال داده‌ها در هر گروه با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف (K-S) بررسی شد. سپس میانگین حجم کل مجسمه (TIV)، ضخامت قشری، حجم مطلق ماده خاکستری (GM) و حجم نسبی GM بین گروه PNES و گروه کنترل سالم (HC) مقایسه گردید. بر اساس نتایج آزمون نرمالیتی K-S، از آزمون t مستقل یا آزمون مان-ویتنی U استفاده شد. سطح خطای آلفا در ۰/۰۵ ثابت گردید. همه تحلیل‌ها دوطرفه بوده و با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد.

نتایج

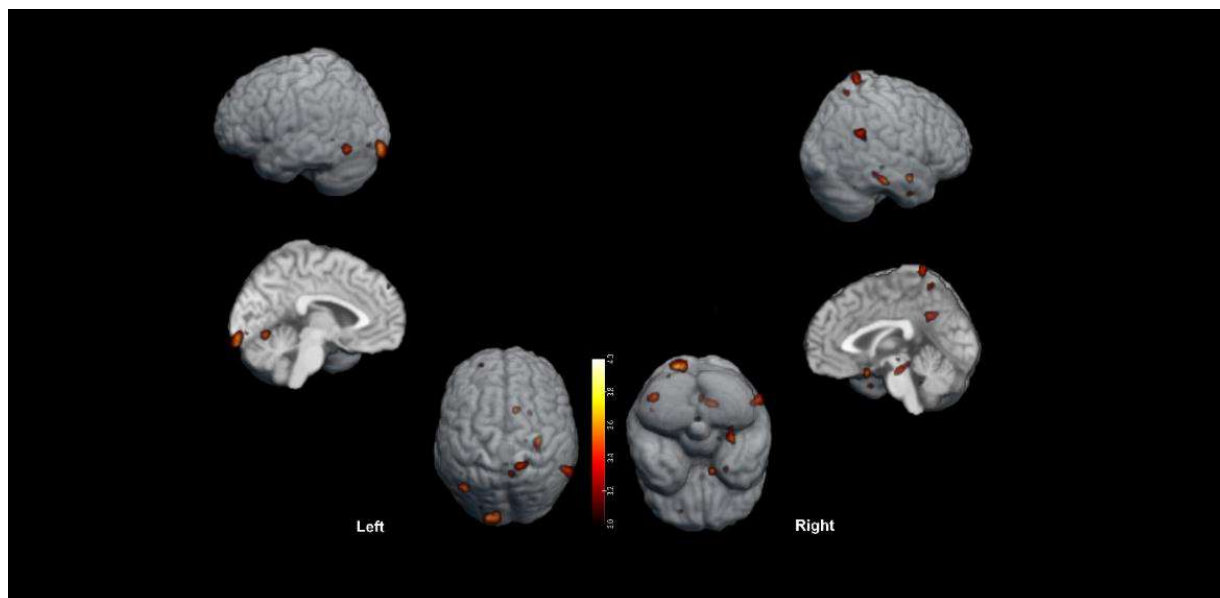
ارزیابی عصب‌روان‌شناختی و روان‌پزشکی

امتیاز آزمون ACE در بیماران برابر با ۸۹ (انحراف معیار ۵/۸) و در دامنه ۸۷ تا ۱۰۰ بود. بهره هوشی (IQ) نیز از طریق مصاحبه بالینی سنجیده شد. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی بیماران مبتلا به PNES در جدول

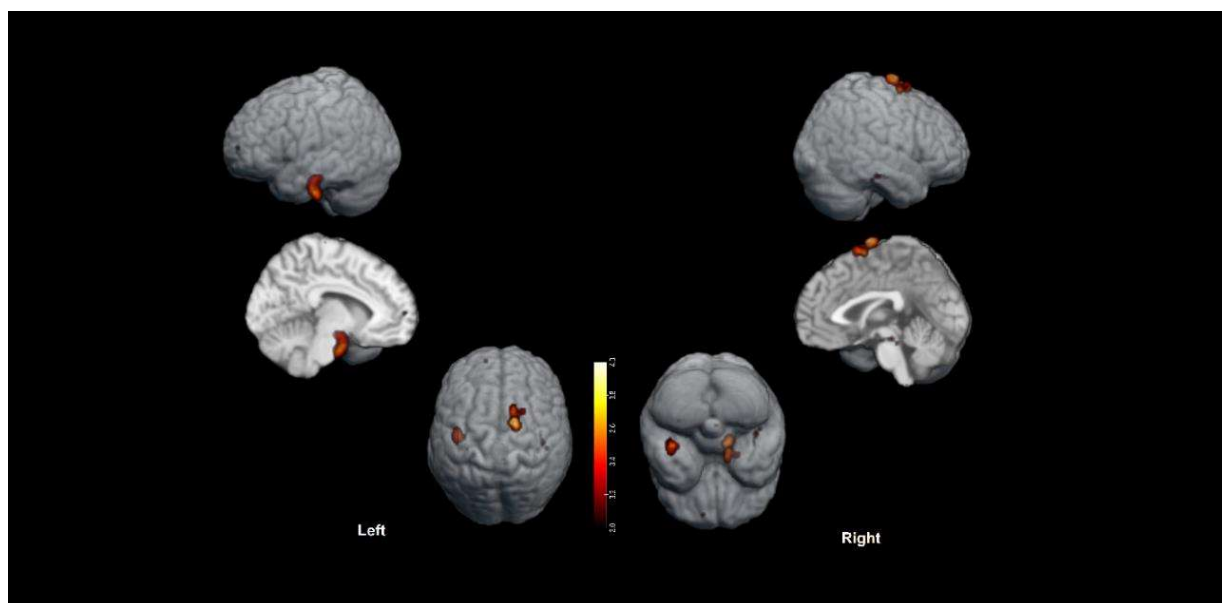
مربوط ارائه شده است. معاینات نورولوژیک در تمامی بیماران طبیعی گزارش شد.

نتایج VBM

مقایسه گروه بیماران مبتلا به PNES با گروه کنترل سالم (با سطح معناداری $p \leq 0.001$ بدون تصحیح برای مقایسات چندگانه) نشان داد که در بیماران مبتلا به PNES کاهش قابل توجه حجم قشری مشاهده می‌شود، که در نواحی لوب پس‌سری شامل شیار اکسیپیتال میانی چپ، کونئوس چپ، شکنج زبانی چپ؛ لوب گیجگاهی شامل شکنج گیجگاهی میانی دوطرفه، شکنج گیجگاهی فوقانی راست، شکنج پاراهپیوکامپال راست؛ لوب پیشانی شامل شکنج ساب‌کالوزال؛ و لوب آهیانه شامل شکنج پس‌مرکزی راست و پره کونئوس راست مشاهده شد (شکل ۱). تغییرات VBM بین دو گروه PNES و کنترل در جدول ۱ مشخص شده است. برعکس، در لوب پیشانی شامل ناحیه پیش‌حرکتی و حرکتی مکمل راست، شکنج پیش‌مرکزی چپ، شکنج پیشانی فوقانی راست؛ و در لوب گیجگاهی شامل شکنج فوزیفورم چپ افزایش حجم مشاهده شد (شکل ۲).



شکل ۱. تحلیل مورفومتری مبتنی بر وکسل (VBM) برای کنتراست بین گروهی $HC > PNES$ (HC - PNES) در قالب سه‌بعدی، نشان‌دهنده کاهش حجم ماده خاکستری (GM) در بیماران مبتلا به PNES در نواحی پس‌سری، گیجگاهی، پیشانی و آهیانه. سطح معناداری: $p \leq 0.001$ (بدون تصحیح برای مقایسات چندگانه).



شکل ۲. تحلیل مورفومتری مبتنی بر وکسل (VBM) برای کنتراست بین گروهی HC < PNES (PNES - HC) در قالب سه بعدی، نشان دهنده افزایش حجم ماده خاکستری (GM) در بیماران مبتلا به PNES در لوب‌های پیشانی و گیجگاهی. سطح معناداری: $p \leq 0.001$ (بدون تصحیح برای مقایسات چندگانه).

نتایج ضخامت قشری

تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار FreeSurfer نشان نداد که بین گروه کنترل و گروه بیماران مبتلا به PNES تفاوت معنادار آماری در ضخامت قشری وجود داشته باشد.

جدول ۱. تغییرات VBM بین دو گروه PNES و کنترل

افزایش حجم قشر مغز در نواحی در	کاهش حجم قشر مغز در نواحی در
گروه PNES نسبت به گروه کنترل	گروه PNES نسبت به گروه کنترل
لوب پیشانی (ناحیه پیش حرکتی راست و حرکتی تکمیلی، پیش مرکزی چپ، شکج پیشانی فوقانی راست) و لوب گیجگاهی (شکج دوکی شکل چپ)	لوب پس سری (شکج پس سری میانی چپ، کونئوس چپ، شکج مرکزی چپ، لوب گیجگاهی (شکج گیجگاهی میانی دو طرفه، شکج گیجگاهی فوقانی راست، شکج پارا هیپوکامپ راست)، لوب پیشانی (شکج ساب کالوزال) و لوب آهیانه (شکج پس مرکزی راست، پیش کونئوس راست)

(شکج پیش مرکزی چپ، ناحیه پیش حرکتی راست، ناحیه حرکتی مکمل راست) و کاهش حجم در نواحی مرتبط با پردازش هیجانی و حسی مشاهده شد؛ این نواحی شامل شکج‌های گیجگاهی میانی و فوقانی، شکج پارا هیپوکامپال راست، شکج ساب کالوزال، پره کونئوس، شکج پس سری میانی، کونئوس، شکج زبانی و شکج پس مرکزی بود. از آنجا که نتایج مبتنی بر سطح معناداری غیر تصحیح شده ($p \leq 0.001$) هستند، باید با احتیاط تفسیر و به عنوان یافته‌های مقدماتی در نظر گرفته شوند.

تغییرات غیرطبیعی در نواحی حرکتی در PNES

یکی از یافته‌های شاخص، افزایش غیرطبیعی حجم قشری (VBM) در نواحی حرکتی، از جمله ناحیه پیش حرکتی راست، ناحیه حرکتی مکمل راست و شکج پیش مرکزی چپ بود. این نواحی در برنامه‌ریزی و اجرای حرکات نقش کلیدی دارند. این افزایش حجم قشری ممکن است با اختلالات حرکتی مشخصه PNES مرتبط باشد. در حالی که مطالعات پیشین، نظیر مطالعه Labate و همکاران (۲۳) نیز تغییرات حجمی یا ضخامت قشری در قشر حرکتی را گزارش کرده‌اند، جهت این تغییرات در پژوهش حاضر متفاوت بود.

بحث

این مطالعه ضخامت قشری و مورفومتری وابسته به وکسل (VBM) را در بیماران مبتلا به PNES در مقایسه با افراد سالم بررسی کرد. پس از انجام آزمون‌های آماری و در نظر گرفتن مقایسات چندگانه، افزایش حجم قشری در نواحی حرکتی

که می تواند ناشی از تفاوت های بالینی PNES یا روش شناسی مطالعات باشد.

کاهش حجم در ساختارهای سیستم لیمبیک

همچنین، کاهش حجم قشری (VBM) در نواحی لیمبیک نظیر شکنج ساب کالوزال راست، شکنج پاراهیپوکامپال راست، شکنج گیجگاهی میانی دوطرفه و شکنج گیجگاهی فوقانی راست مشاهده شد. این ساختارها در تنظیم هیجان نقش حیاتی دارند (۲۴) و اختلال در کارکرد آنها از ویژگی های کلیدی PNES است.

با توجه به کوتاه بودن مدت ابتلا در نمونه ما، انتظار می رفت تغییرات جبرانی مشابهی نیز در نواحی کنترل هیجان مشاهده شود، اما این گونه نبود. این تفاوت احتمالاً ناشی از گونه گونی مکانیسم های پلاستیستی مغزی در بخش های مختلف باشد. بنابراین، ممکن است سیستم لیمبیک دچار آتروفی شود، در حالی که قشر حرکتی با پلاستیستی جبرانی سعی در سازگاری با اختلال عملکرد حرکتی داشته باشد.

این یافته ها با دیدگاه غالب مبنی بر نقش اختلال در تنظیم هیجان در شکل گیری PNES همخوان است، هرچند که جهت تغییرات با مطالعه Ristic و همکاران (۲۰۱۷) که افزایش ضخامت قشری در ساختارهای لیمبیک گزارش کردند متفاوت است (۲۵). این اختلاف می تواند ناشی از تفاوت در شاخص های تصویربرداری باشد. در حالی که مطالعه حاضر تغییرات حجم ماده خاکستری را با VBM بررسی کرده است، Ristic و همکاران به اندازه گیری ضخامت قشری پرداخته اند. VBM ترکیبی از تغییرات ضخامت و سطح قشر را در نظر می گیرد، در حالی که اندازه گیری ضخامت قشری تنها تغییرات در نوار قشری را منعکس می کند (۲۶).

تغییرات در قشر بینایی

کاهش حجم قشری همچنین در نواحی پس سری شامل کونئوس چپ، شکنج زبانی چپ و شکنج پس سری میانی چپ مشاهده شد. این نواحی در پردازش بینایی و آگاهی فضایی نقش

کلیدی دارند و تغییرات ساختاری در آنها می تواند با اختلالات شناختی مرتبط باشد (۲۷-۳۰). نتایج مشابه در لوب پس سری در اختلالاتی چون PNES، PTSD و MDD نیز گزارش شده است که نشان دهنده الگوهای مشترک در پردازش محرک های هیجانی، حافظه و استرس است (۳۱، ۳۲).

در PNES، این تغییرات ممکن است بازتاب اختلال در پردازش اطلاعات بینایی و هیجانی باشد که می تواند محرک یا تشدیدکننده وقوع حملات باشد (۲۲). در PTSD، تغییرات قشر بینایی غالباً با حساسیت بیش از حد به تهدیدهای بصری و خاطرات آسیب زا مرتبط است. در افسردگی نیز تغییرات ساختاری قشر بینایی می تواند بیانگر دشواری در پردازش محرک های مثبت و تمرکز افراطی بر محرک های منفی باشد (۳۳، ۳۴).

این همپوشانی در یافته ها بین PNES، MDD و PTSD نشان می دهد که این اختلالات ممکن است الگوهای مشابهی از تغییرات ساختاری مغز را در پاسخ به فشار روانی و هیجانی تجربه کنند. با توجه به شیوع بالای همبودی MDD (۴۸-۶۰٪) و PTSD (۲۰-۴۰٪) در بیماران PNES (۳۷-۳۵)، بخشی از تغییرات مشاهده شده در این بیماران شاید بازتاب سازوکارهای عصبی این اختلالات همراه باشد. پژوهش هایی مانند مطالعه Kerr و همکاران (۲۰۲۲) با مقایسه مستقیم MDD، PNES و گروه کنترل سالم، تلاش کرده اند تغییرات مختص PNES را شناسایی کنند (۳۸). گنجاندن گروه های کنترل روان پزشکی در مطالعات آینده می تواند به روشن تر شدن ویژگی های ساختاری ویژه PNES کمک کند.

نتیجه گیری

یافته های این پژوهش نه تنها تغییرات ساختاری گزارش شده پیشین در نواحی حرکتی و لیمبیک بیماران PNES را بازتولید می کند، بلکه همپوشانی های مهمی را با اختلالات روان پزشکی نظیر PTSD و MDD برجسته می سازد. تغییرات مشاهده شده در لوب پس سری، به ویژه در شکنج زبانی و کونئوس، بیانگر وجود یک اختلال گسترده تر در شبکه های یکپارچه سازی حسی و هیجانی است که فراتر از کارکردهای

صرفاً حرکتی و تنظیم هیجان عمل می‌کند. این بینش‌ها اهمیت نگاه فرابالینی (Transdiagnostic) در تفسیر نتایج نوروایمتریکن در PNES را نشان می‌دهد و بر ضرورت بررسی عمیق‌تر تعامل میان همبودی‌های روان‌پزشکی و تغییرات ساختاری مغز در این بیماران در پژوهش‌های آتی تأکید می‌کند. یکی از محدودیت‌های اصلی این مطالعه، حجم نمونه کوچک (۲۱ نفر) بود. به دلیل دشواری در جذب بیماران مبتلا به PNES، تعمیم‌پذیری یافته‌های این پژوهش به جمعیت‌های بزرگ‌تر ممکن است محدود باشد.

یکی دیگر از محدودیت‌های آماری این پژوهش، استفاده از سطح معناداری تصحیح‌نشده ($p \leq 0.001$) در تحلیل‌های VBM بود. به دلیل محدودیت‌های فنی و نبود دسترسی به داده‌های خام تصویربرداری جهت پردازش مجدد، امکان به‌کارگیری روش‌های تصحیح چندگانه، نظیر FWE یا FDR، در این مرحله فراهم نشد. از این رو، نتایج ارائه‌شده باید به‌عنوان یافته‌های مقدماتی در نظر گرفته شده و با احتیاط تفسیر شوند. همچنین، به علت همان محدودیت در دسترسی به داده‌های اولیه، آمار تفصیلی آزمون‌ها (از جمله مقادیر t یا z ، خطای معیار و فاصله اطمینان) گزارش نشده است. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، با حجم نمونه بیشتر، دسترسی کامل به داده‌های خام و استفاده از روش‌های آماری پیشرفته همراه با تصحیح چندگانه، نتایج بازآزمایی و گزارش آماری به‌طور کامل ارائه شود تا ارزیابی دقیق‌تری از داده‌ها امکان‌پذیر گردد.

تشکر و قدردانی

از آقایان کوهان‌پور و بسطانی برای همکاری ارزشمندشان سپاسگزاری می‌شود. همچنین از «آزمایشگاه ملی نقشه‌برداری مغز» (NBML)، تهران، ایران به دلیل

فراهم کردن خدمات جمع‌آوری داده قدردانی می‌کنیم. این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی تهران (TUMS) با کد گرنت [TUMS-95-04-30-33505] انجام شده است. مطالعه حاضر برگرفته از رساله تخصصی یکی از دستیاران روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، به منظور اخذ بوردا تخصصی در رشته روان‌پزشکی است. طرح پژوهش ابتدا در گروه روان‌پزشکی ارائه و تصویب شد و سپس به تأیید شورای پژوهشی دانشکده پزشکی رسید. نویسندگان مقاله هیچ‌گونه حمایت مالی مستقیمی برای اجرای این تحقیق دریافت نکرده‌اند. این کار حاصل همکاری بین‌دانشگاهی است.

مشارکت نویسندگان

حمید میرحسینی سرپرست و مشاور کار، محمد اربابی مسئول جمع‌آوری داده‌ها و طراحی مطالعه، یاسینی سرپرست مطالعه، بیدکی مسئول طراحی مطالعه، اصلاح و نگارش مقاله، فرزانه دهقانی در تمام مراحل کار و فتوحی اردکانی و سلیمی در اصلاح و نگارش مقاله مشارکت داشتند.

تأیید اخلاق و رضایت برای شرکت

کد اخلاق این پژوهش توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده پزشکی تأیید شده است. پیش از شروع مطالعه، از تمامی شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه کتبی آگاهانه اخذ شد. شرکت‌کنندگان از ماهیت داوطلبانه حضور در پژوهش و حق انصراف در هر مرحله مطلع شدند. همچنین محرمانگی کلیه اطلاعات شخصی آنان تضمین گردید. تنها افرادی که تمایل به مشارکت داشتند وارد مطالعه شدند.

تضاد منافع

هیچ موردی برای اعلام وجود ندارد.

References

1. Szaflarski JP, Hughes C, Szaflarski M, Ficker DM, Cahill WT, Li M, et al. Quality of life in psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2003;44(2):236-42.
2. Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy & Behavior*. 2003;4(3):205-16.
3. Perez DL, LaFrance Jr WC. Nonepileptic seizures: an updated review. *CNS spectrums*. 2016;21(3):239-46.

4. Asadi-Pooya AA, Sperling MR. Epidemiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2015;46:60-5.
5. Asadi-Pooya AA, Emami Y, Emami M. Psychogenic non-epileptic seizures in Iran. *Seizure*. 2014;23(3):175-7.
6. Brown RJ, Reuber M. Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clinical psychology review*. 2016;47:55-70.
7. Asadi-Pooya AA. Biological underpinnings of psychogenic nonepileptic seizures: directions for future research. *Neurological Sciences*. 2016;37(7):1033-8.
8. Brown RJ, Reuber M. Psychological and psychiatric aspects of psychogenic non-epileptic seizures (PNES): a systematic review. *Clinical Psychology Review*. 2016;45:157-82.
9. Bowman ES, Markand ON. Psychodynamics and psychiatric diagnoses of pseudoseizure subjects. *The American journal of psychiatry*. 1996;153(1):57-63.
10. Bègue I, Adams C, Stone J, Perez DL. Structural alterations in functional neurological disorder and related conditions: a software and hardware problem? *NeuroImage: Clinical*. 2019;22:101798.
11. Baslet G. Psychogenic non-epileptic seizures: a model of their pathogenic mechanism. *Seizure*. 2011;20(1):1-13.
12. Amiri S, Arbabi M, Rahimi M, Badragheh F, Zibadi HA, Asadi-Pooya AA, et al. Effective connectivity between emotional and motor brain regions in people with psychogenic nonepileptic seizures (PNES). *Epilepsy & Behavior*. 2021;122:108085.
13. Amiri S, Mirbagheri MM, Asadi-Pooya AA, Badragheh F, Zibadi HA, Arbabi M. Brain functional connectivity in individuals with psychogenic nonepileptic seizures (PNES): An application of graph theory. *Epilepsy & Behavior*. 2021;114:107565.
14. Li R, Li Y, An D, Gong Q, Zhou D, Chen H. Altered regional activity and inter-regional functional connectivity in psychogenic non-epileptic seizures. *Scientific reports*. 2015;5(1):11635.
15. Arthuis M, Micoulaud-Franchi J-A, Bartolomei F, McGonigal A, Guedj E. Resting cortical PET metabolic changes in psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2015;86(10):1106-12.
16. Mcsweeney M, Reuber M, Levita L. Neuroimaging studies in patients with psychogenic non-epileptic seizures: a systematic meta-review. *NeuroImage: Clinical*. 2017;16:210-21.
17. Labate A, Cerasa A, Mula M, Mumoli L, Gioia MC, Aguglia U, et al. Neuroanatomic correlates of psychogenic nonepileptic seizures: a cortical thickness and VBM study. *Epilepsia*. 2012;53(2):377-85.
18. Ristić AJ DM, Kerr M, Kovačević M, Parojčić A, Sokić D. Cortical thickness, surface area and folding in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy research*. 2015 May 1;112:84-91.
19. Hutton C DVE, Ashburner J, Deichmann R, Turner R. Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage*. 2008 May 1;40(4):1701-10.
20. Ashburner J FKV-bmtmNJ-.
21. Lee S AJ, Gaston TE, Griffis JC, Hernando KA, Knowlton RC, Szaflarski JP, Ver Hoef LW. White matter diffusion abnormalities in patients with psychogenic non-epileptic seizures. *Brain research*. 2015 Sep 16;1620:169-76.
22. Reuber M. The etiology of psychogenic non-epileptic seizures: toward a biopsychosocial model. *Neurol Clin*. 2009;27(4):909-24.
23. Labate A, Cerasa A, Mula M, Mumoli L, Gioia MC, Aguglia U, et al. Neuroanatomic correlates of psychogenic nonepileptic seizures: a cortical thickness and VBM study. *Epilepsia*. 2012;53(2):377-85.
24. Narumoto J, Okada T, Sadato N, Fukui K, Yonekura Y. Attention to emotion modulates fMRI activity in human right superior temporal sulcus. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2001;12(2):225-31.
25. Ristić AJ, Daković M, Kerr M, Kovačević M, Parojčić A, Sokić D. Cortical thickness, surface area and folding in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Res*. 2015;112:84-91.
26. Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyler LT, Jernigan TL, Prom-Wormley E, Neale M, et al. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cerebral cortex*. 2009;19(11):2728-35.
27. Wang M, Su J, Zhang J, Zhao Y, Yao Q, Zhang Q, et al. Visual cortex and cerebellum hyperactivation during negative emotion picture stimuli in migraine patients. *Sci Rep*. 2017;7:41919.
28. Nyatega CO, Qiang L, Adamu MJ, Younis A, Kawuwa HB. Altered dynamic functional connectivity of cuneus in schizophrenia patients: a resting-state fMRI study. *Applied Sciences*. 2021;11(23):11392.
29. Mattioli P, Pardini M, Famà F, Girtler N, Brugnolo A, Orso B, et al. Cuneus/precuneus as a central hub for brain functional connectivity of mild cognitive impairment in idiopathic REM sleep behavior patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2834-45.
30. Zhang L, Qiao L, Chen Q, Yang W, Xu M, Yao X, et al. Gray matter volume of the lingual gyrus mediates the relationship between inhibition function and divergent thinking. *Frontiers in Psychology*. 2016;7:1532.

31. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry*. 2017;22(6):900-9.
32. O'Doherty DC, Chitty KM, Saddiqui S, Bennett MR, Lagopoulos J. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2015;232(1):1-33.
33. Li J, Xu C, Cao X, Gao Q, Wang Y, Wang Y, et al. Abnormal activation of the occipital lobes during emotion picture processing in major depressive disorder patients. *Neural regeneration research*. 2013;8(18):1693-701.
34. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. *Annual review of clinical psychology*. 2010;6(1):285-312.
35. Walsh S, Levita L, Reuber M. Comorbid depression and associated factors in PNES versus epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2018;60:44-56.
36. Rady A, Elfatratry A, Molokhia T, Radwan A. Psychiatric comorbidities in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*. 2021;118:107918.
37. Diprose W, Sundram F, Menkes DB. Psychiatric comorbidity in psychogenic nonepileptic seizures compared with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2016;56:123-30.
38. Kerr WT, Tatekawa H, Lee JK, Karimi AH, Sreenivasan SS, O'Neill J, et al. Clinical MRI morphological analysis of functional seizures compared to seizure-naïve and psychiatric controls. *Epilepsy & Behavior*. 2022;134:108858.

Original Article

Structural Analysis of the Cerebral Cortex in Psychogenic Non-Epileptic Seizures (PNES): A Voxel-Based Morphometry and Cortical Thickness Assessment

Received: 17/07/2025 - Accepted: 25/08/2025

Farzaneh Dehghani¹
 Mohammadamin Fotouhi Ardakani²
 Mohammad Arbabi³
 Zanireh Salimi⁴
 Mojtaba Yasini⁵
 Hamid Mirhosseini⁶
 Hamideh Ajam Zibadi⁷
 Saba Amiri⁸
 Alireza Aleali⁹
 Reza Bidaki^{5*}

¹Specialist in Psychiatry, Research Development Center, Comprehensive Psychiatry Center of Yazd, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

²Msc Student of Clinical Psychology, Psychiatry and clinical psychology Department, School of Medicine, Ebnsina Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³Department of Psychiatry, Brain and Spinal Cord Injury Research Center, Psychosomatic Medicine Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴Associate Professor, Psychiatry and clinical psychology Department, School of Medicine, Ebnsina Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁵Professor, Department of Psychiatry, Addiction and Behavioral Sciences Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁶Associate Professor, Department of Psychiatry, Addiction and Behavioral Sciences Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁷Neuropsychiatry Laboratory, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁸Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁹School of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Reza Bidaki, Professor, Department of Psychiatry, Addiction and Behavioral Sciences Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
 Tel: +98 35 3263 2003
 Email: Rezabidaki@SSU.ac.ir

Abstract

Introduction: The underlying mechanisms directly leading to psychogenic non-epileptic seizures (PNES) have not yet been fully elucidated. Recent neuroimaging studies have proposed neurobiological models to explain PNES.

Methods: This study aimed to investigate potential differences in brain structures—specifically voxel-based morphometry (VBM) and cortical thickness—between individuals with PNES and healthy controls.

Results: Cortical VBM values in motor-related areas—including the primary motor cortex, premotor cortex, and supplementary motor areas—were higher in the PNES group compared to controls. No significant differences in cortical thickness were found between the two groups. Additionally, cortical VBM values in the PNES group were lower in regions associated with the limbic system, including the temporal lobe (bilateral middle temporal gyrus, right superior temporal gyrus, right parahippocampal gyrus), frontal lobe (subcallosal sulcus), and occipital lobe (left middle occipital gyrus, left cuneus, and left lingual gyrus) compared with controls.

Conclusion: Dysregulation between motor control areas and emotion-regulating regions may be considered one of the pathophysiological mechanisms of PNES—an idea proposed in various forms in previous studies. However, due to the lack of complete consensus across studies, further research with larger sample sizes is warranted.

Keywords: PNES, Neuroimaging, Voxel-Based Morphometry (VBM), Cortical Thickness, MRI

Acknowledgement: There is no conflict of interest