

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

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۵ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۱۸

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 نورویبولوژیک را برای تبیین PNES پیشنهاد داده‌اند. این مطالعه 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 این پژوهش، 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 دو طرفه، شکنج فوقانی سمت راست، پاراهیبوکامپ سمت راست)، لوب فرونتال (شکاف زیر کالوزال) 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

PNES، تصویربرداری عصبی، مورفومتری مبتنی بر وکسل (VBM)، ضخامت قشری،

MRI

پی‌نوشت: 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
^۳گروه 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

^۷زمايشگاه 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

Email: Rezabidaki@SSU.ac.ir

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 نورواناتومیک 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 وكسل (Voxel-Based Morphometry, VBM) 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 به‌عنوان 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.

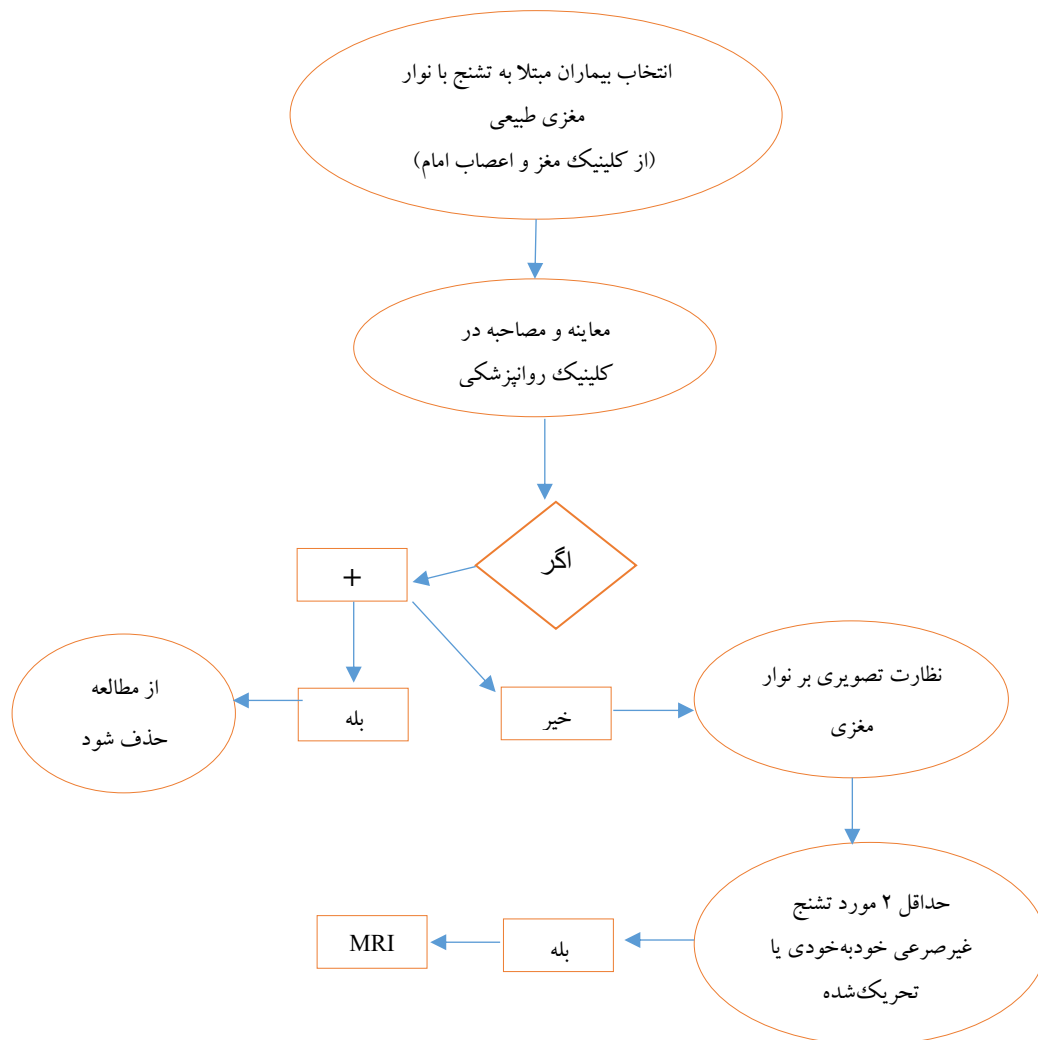
مطالعه تغییرات ساختاری مغز در PNES از جنبه‌های متعددی اهمیت دارد. این امر نه تنها می‌تواند به تبیین بهتر پاتوفیزیولوژی اختلال کمک کند، بلکه در افتراق PNES از حملات صرعی، بهینه‌سازی برنامه‌ریزی درمانی و نیز به چالش کشیدن دیدگاه‌های نادرست مبنی بر «واقعی نبودن» یا صرفاً «رفتاری بودن» این اختلال نقش مهمی 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

¹ Psychogenic Non-Epileptic Seizures

این مطالعه توصیفی-مقطعی بین نوامبر ۲۰۱۹ تا سپتامبر ۲۰۲۱ انجام شد و طی آن، ۲۱ بیمار مبتلا به تشنج‌های روان‌زاد غیراپیلتیک (PNES) در بیمارستان امام خمینی (ره) تهران شناسایی شدند. بیماران در گروه «قطعی» قرار گرفتند در صورتی که دارای سابقه بالینی مشخص تشنج بوده و حداقل دو نتیجه منفی از الکتروانسفالوگرافی (EEG) بین‌حمله‌ای یا حین حمله در پایش ویدئویی EEG-به‌دست آمده باشد.

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. 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.



نمودار ۱. انتخاب بیماران

مطالعه نشدند. همچنین، بیماران گروه PNES فاقد هرگونه بیماری طبی یا نورولوژیک جدی، اختلال روان‌پزشکی

بیمارانی که هیچ حمله خودبه‌خودی یا القا شده با ویژگی‌های مشخص ثبت شده نداشتند، و نیز افرادی که هم‌زمان مبتلا به تشنج‌های صرعی و PNES بودند، وارد

TR = 1800 میلی ثانیه، **T1-Weighted**،
MPRAGE، TE = 3.53 میلی ثانیه، TI = 1100 میلی ثانیه،
 حالت چندبرشی = توالی (Sequential)، اندازه و کسل = 1.0
 $1.0 \times 1.0 \times 1.0$ میلی متر، زاویه چرخش (Flip Angle) $\gamma =$
 درجه، جهت رمزگذاری فاز = قدامی به خلفی، FOV Read
 $= 256$ میلی متر، تعداد برش ها = ۱۶۰، اندازه ماتریس =
 $160 \times 256 \times 1$ ، تعداد میانگین گیری (Averages) = ۱

تحلیل مورفومتری مبتنی بر وکسل (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 استریوتاکسیک مؤسسه عصب شناسی مونترآل (MNI) هنجارسازی گردید. تصاویر در SPM12 با استفاده از نرمال سازی فضایی (16 Affine پارامتری) و بر اساس قالب استاندارد MNI پردازش شدند. سپس تصاویر هنجارشده تفکیک و با یک هسته گاوسی به عرض نیمه-حداکثر 10 میلی متر هموارسازی شدند.

برای تحلیل آماری، نقشه های حجمی GM هنجارشده، تفکیک شده، تعدیل شده و هموار شده با استفاده از مدل خطی کلی (GLM) ارزیابی شدند. کوواریانس (ANCOVA) با حجم کل مجمله (ICV) به عنوان متغیر هم پخشی به کار رفت و سن و جنس به عنوان متغیرهای غیرموردعلاقه 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. اسکریپت **Recon-all** به طور خودکار برای تفکیک مغز و بازسازی قشر اجرا گردید. پس از اتمام پردازش، تفکیک بافت و برجسب گذاری ساختارها بازبینی شد. خطاهای تفکیک ماده خاکستری قشری (مانند تخصیص بخش هایی از

عمده، سابقه سوء مصرف مواد یا دریافت داروهای ضدروان پریشی بودند (نمودار ۱).

گروه کنترل

اطلاعات مربوط به ۴۰ فرد سالم راست دست که از نظر سن (میانگین سنی 37 ± 10) 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 خودبه خودی ثبت نشده داشتند. کلیه EEG ها توسط یک نوروسایکیتریست 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:

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 پاراهیبوکامپال راست؛ لوب پیشانی شامل شکنج ساب‌کالوزال؛ و لوب آهیانه شامل شکنج پس‌مرکزی راست و پره‌کونئوس 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)".

دورا مادر به قشر) به صورت دستی با نرم‌افزار TkMedit اصلاح شد و اسکریپت مجدداً برای بازتولید سطوح اجرا گردید. هموارسازی داده‌ها با گزینه Qcache در FreeSurfer انجام شد تا داده‌ها برای تحلیل آماری آماده شوند. سطح معناداری اولیه $p > 0.001$ در نظر گرفته شد و برای کنترل مقایسات چندگانه، اصلاح تجمعی با روش **فوخ خطای کشف کاذب (FDR)** برای هر دو نیمکره اعمال گردید.

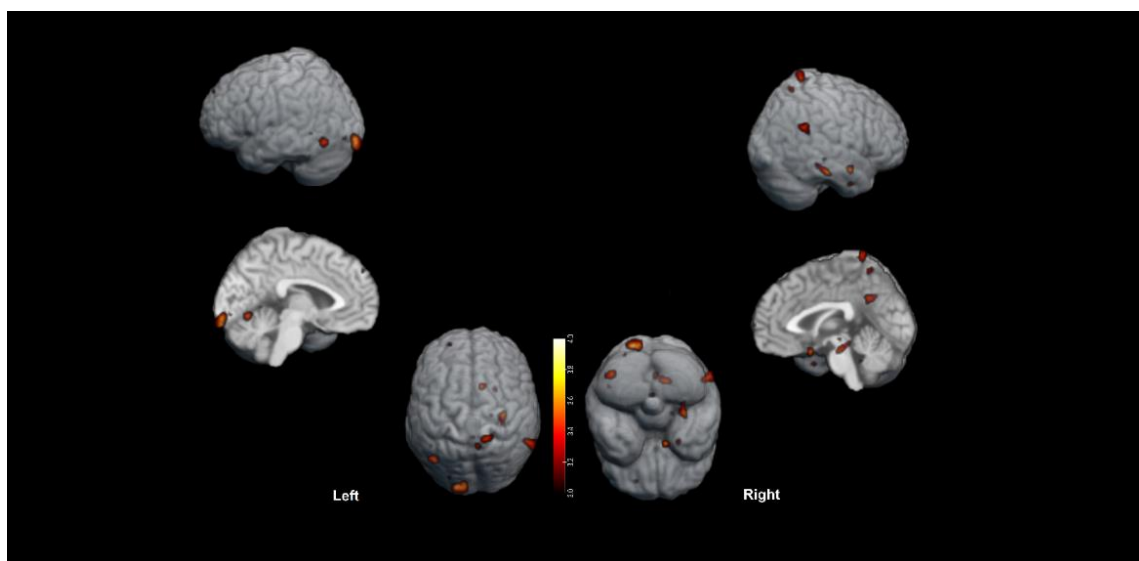
تحلیل آماری

پخش نرمال داده‌ها در هر گروه با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف (K-S) بررسی شد. سپس میانگین حجم کل جمجمه (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.

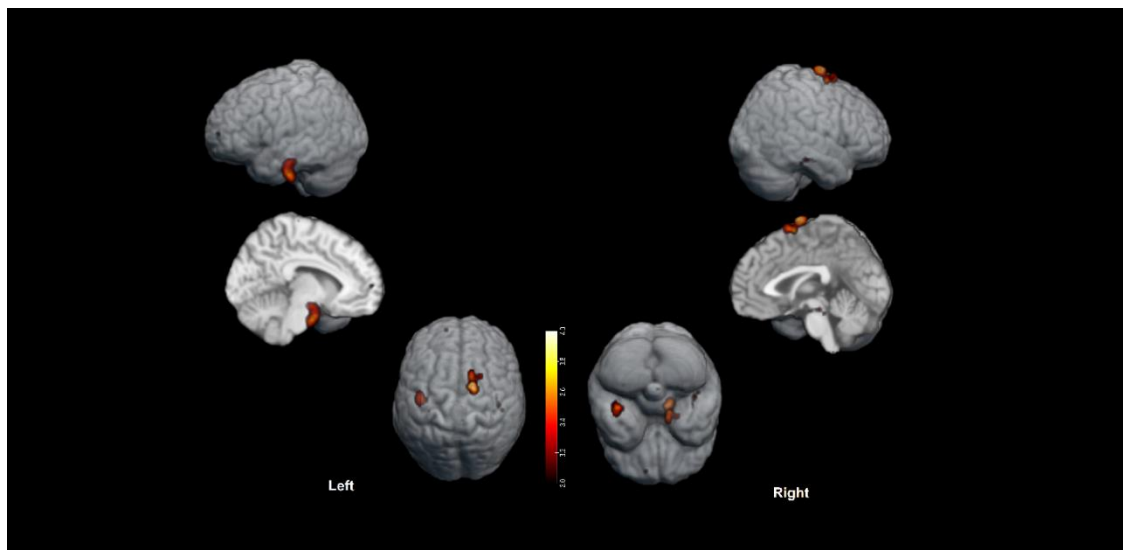
نتایج

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



شکل ۱. تحلیل مورفومتری مبتنی بر وکسل (VBM) برای کنتراست بین گروهی HC > PNES (HC - PNES) در قالب سه بعدی، نشان دهنده کاهش حجم ماده خاکستری (GM) در بیماران مبتلا به PNES در نواحی پس سری، 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

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

بحث

بررسی کرد. پس از انجام آزمون‌های آماری و در نظر گرفتن مقایسات چندگانه، افزایش حجم قشری در نواحی حرکتی (شکنج پیش مرکزی چپ، ناحیه پیش حرکتی راست، ناحیه

این مطالعه ضخامت قشری و مورفومتری وابسته به وکسل (VBM) را در بیماران مبتلا به PNES در مقایسه با افراد سالم

حالی که قشر حرکتی با پلاستیسیته جبرانی سعی در سازگاری با اختلال عملکرد حرکتی داشته باشد. این یافته‌ها با دیدگاه غالب مبنی بر نقش اختلال در تنظیم هیجان در شکل‌گیری 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 می‌تواند ناشی از تفاوت در شاخص‌های تصویربرداری باشد. در حالی که مطالعه حاضر تغییرات حجم ماده خاکستری را با VBM بررسی کرده است، Ristic و همکاران به اندازه‌گیری ضخامت قشری پرداخته‌اند. VBM ترکیبی از تغییرات ضخامت و سطح قشر را در نظر می‌گیرد، در حالی که اندازه‌گیری ضخامت قشری تنها تغییرات در نوار قشری را منعکس می‌کند (۲۶).

تغییرات در قشر بینایی

کاهش حجم قشری همچنین در نواحی پس‌سری شامل کونئوس چپ، شکنج زبانی چپ و شکنج پس‌سری میانی چپ مشاهده شد. این نواحی در پردازش بینایی و آگاهی فضایی نقش کلیدی دارند و تغییرات ساختاری در آن‌ها می‌تواند با اختلالات شناختی مرتبط باشد (۲۷-۳۰). نتایج مشابه در لوب پس‌سری در اختلالاتی چون PNES، PTSD و MDD نیز گزارش شده است که نشان‌دهنده الگوهای مشترک در پردازش محرک‌های هیجانی، حافظه و استرس است (۳۱، ۳۲).

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

این همپوشانی در یافته‌ها بین PNES، MDD و PTSD نشان می‌دهد که این اختلالات ممکن است الگوهای مشابهی از

حرکتی مکمل راست) و کاهش حجم در نواحی مرتبط با پردازش هیجانی و حسی مشاهده شد؛ این نواحی شامل شکنج‌های گیجگاهی میانی و فوقانی، شکنج پاراهیبو کامپال راست، شکنج ساب کالوزال، پره کونئوس، شکنج پس‌سری میانی، کونئوس، شکنج زبانی و شکنج پس‌مرکزی بود. از آنجا که نتایج مبتنی بر سطح معناداری غیرتصحیح شده ($p \leq 0.001$) هستند، باید با احتیاط تفسیر و به‌عنوان 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 پیش‌حرکتی راست، ناحیه حرکتی مکمل راست و شکنج پیش‌مرکزی 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 که می‌تواند ناشی از تفاوت‌های بالینی PNES یا روش‌شناسی مطالعات باشد.

کاهش حجم در ساختارهای سیستم لیمبیک

همچنین، کاهش حجم قشری (VBM) در نواحی لیمبیک نظیر شکنج ساب کالوزال راست، شکنج پاراهیبو کامپال 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 ویژگی‌های کلیدی PNES است.

با توجه به کوتاه بودن مدت ابتلا در نمونه ما، انتظار می‌رفت تغییرات جبرانی مشابهی نیز در نواحی کنترل هیجان مشاهده شود، اما این گونه نبود. این تفاوت احتمالاً ناشی از گونه‌گونی مکانیسم‌های پلاستیسیته مغزی در بخش‌های مختلف باشد. بنابراین، ممکن است سیستم لیمبیک دچار آتروفی شود، در

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 داده‌های قدردانی می‌کنیم. این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی تهران (TUMS) با کد گرنت [TUMS-95-04-30-33505] انجام شده است.

این مطالعه برگرفته از رساله تخصصی یکی از دستیاران روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، به منظور اخذ بورده 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.

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 مشاهده‌شده در این بیماران شاید بازتاب سازوکارهای عصبی این اختلالات همراه باشد. پژوهش‌هایی مانند مطالعه Kerr و همکاران (۲۰۲۲) با مقایسه مستقیم MDD، PNES و گروه کنترل سالم، تلاش کرده‌اند تغییرات مختص PNES را شناسایی کنند (۳۸). گنجاندن گروه‌های کنترل روان‌پزشکی در مطالعات آینده می‌تواند به روشن‌تر شدن ویژگی‌های ساختاری ویژه PNES کمک کند.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نه تنها تغییرات ساختاری گزارش‌شده پیشین در نواحی حرکتی و لیمبیک بیماران PNES را بازتولید می‌کند، بلکه همپوشانی‌های مهمی را با اختلالات روان‌پزشکی نظیر PTSD و MDD برجسته می‌سازد. تغییرات مشاهده‌شده در لوب پس‌سری، به‌ویژه در شکنج زبانی و کونئوس، بیانگر وجود یک اختلال گسترده‌تر در شبکه‌های یکپارچه‌سازی حسی و هیجانی است که فراتر از کارکردهای صرفاً حرکتی و تنظیم هیجان عمل می‌کند. این بینش‌ها اهمیت نگاه فرابالینی (Transdiagnostic) در تفسیر نتایج نورویومتریک 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

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 شرکت کنندگان رضایت نامه کتبی آگاهانه اخذ شد. شرکت کنندگان 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: 04/06/2024 - Accepted: 07/12/2024

Farzaneh Dehghani Mohammadamin
Fotouhi Ardakani
Mohammad Arbabi
Zanireh Salimi
Mojtaba Yasini
Hamid Mirhosseini
Hamideh Ajam zibadi
Saba Amiri
Alireza Aleali
Reza Bidaki

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

Msc Student of Clinical Psychology, Psychiatry and clinical psychology Department, School of Medicine, Ebsnina Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Department of Psychiatry, Brain and Spinal Cord Injury Research Center, Psychosomatic Medicine Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Associate Professor, Psychiatry and clinical psychology Department, School of Medicine, Ebsnina Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Professor, Department of Psychiatry, Addiction and Behavioral Sciences Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

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

Neuropsychiatry Laboratory, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
School 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