

## ارزیابی و تخمین حجم ماده‌ی خاکستری مبتنی بر مورفومتری بر اساس Voxel در تصاویر MRI مغزی مبتلایان به اختلال شناختی خفیف و سالمندان طبیعی

دکتر سعید کرمانی<sup>۱</sup>، زهرا کریمی<sup>۲</sup>، دکتر مجید برکتین<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** در سال‌های اخیر، با افزایش میانگین امید به زندگی در جهان، تشخیص بیماری آلزایمر از اهمیت بالایی برخوردار گردیده است. در صورت پیشرفت اختلال شناختی خفیف (MCI یا Mild cognitive impairment)، توانایی‌های ذهنی بیمار به صورت غیر قابل برگشت پذیر مختل و منجر به بیماری آلزایمر و دمانس می‌گردد. این اختلال، مورد توجه ویژه‌ی پژوهشگران زیادی قرار گرفته است؛ چرا که با تشخیص آن در مراحل اولیه، می‌توان شروع بیماری را به تأخیر انداخت. راه‌های معمول تشخیص این بیماری، آزمایش‌های بیوشیمی و آزمون‌های روان‌شناختی است. برای تشخیص این بیماری، یکی از رویکردهای پیشنهادی، تجزیه و تحلیل تصاویر تشدید مغناطیسی (MRI یا Magnetic resonance imaging)، برای بررسی تغییر ساختار مغز انسان می‌باشد. در طرح حاضر، تلاش شد تا به کمک تکنیک‌های نوین پردازش تصویر و با تجزیه و تحلیل تصاویر MRI، افراد مبتلا و سالمندان طبیعی از نظر تغییرات حجم ماده‌ی خاکستری در نواحی مختلف مغزی، ارزیابی و مقایسه شوند.

**روش‌ها:** در این پژوهش، از مورفومتری بر اساس Voxel (Voxel-based morphometry یا VBM) بر روی تصاویر MRI مربوط به ۱۷ فرد سالم و ۲۳ بیمار مبتلا به اختلال شناختی خفیف استفاده شد و تغییرات به وجود آمده در اثر بیماری به صورت کمی مورد ارزیابی قرار گرفت. به این منظور، به کمک نرم‌افزار SPM8، پردازش‌های لازم صورت گرفت. سپس، به منظور یافتن نواحی که در ابتدای بیماری دچار آتروفی شده بود، با استفاده از آزمون‌های آماری بر اساس Voxel، حجم ماده‌ی خاکستری در تصاویر دو گروه با هم مقایسه شد.

**یافته‌ها:** با استفاده از مورفومتری حجم ماده‌ی خاکستری، نواحی از مغز که در شروع بیماری دچار آتروفی بودند، شناسایی شد. در مبتلایان به اختلال شناختی خفیف، کاهش حجم ماده‌ی خاکستری ( $P < 0.050$ ) و اصلاح FWE (Family-wise error) در نواحی لوب فرونتال ( $P = 0.025$ ) و لوب مدیال تمپورال ( $P = 0.025$ ) مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** به کمک مورفومتری بر اساس Voxel، آتروفی حجم ماده‌ی خاکستری در نواحی فرونتال و مدیال تمپورال در بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف قابل مشاهده است که باعث کاهش ماده‌ی خاکستری می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** اختلالات شناختی خفیف، حجم ماده‌ی خاکستری، مورفومتری بر اساس Voxel، تصاویر تشدید مغناطیسی

**ارجاع:** کرمانی سعید، کریمی زهرا، برکتین مجید. ارزیابی و تخمین حجم ماده‌ی خاکستری مبتنی بر مورفومتری بر اساس Voxel در تصاویر MRI مغزی مبتلایان به اختلال شناختی خفیف و سالمندان طبیعی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۳):

۱۶۴۹-۱۶۶۱

۱- استادیار. گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی و گروه بیوالکترونیک، دانشکده فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوالکترونیک، دانشکده فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار مرکز تحقیقات سایکوسوماتیک و گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: kermani@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سعید کرمانی

## مقدمه

با افزایش میانگین امید به زندگی در جهان، بیماری آلزایمر به یکی از مهم‌ترین و پرهزینه‌ترین بیماری‌ها به ویژه در کشورهای پیشرفته تبدیل شده است (۱)؛ تخمین زده می‌شود که شیوع آلزایمر بعد از ۶۰ سالگی، هر ۵ سال دو برابر شود. متأسفانه این بیماری و سایر انواع دمانس، هزینه‌ی سنگینی را بر اقتصاد جوامع تحمیل می‌کند و مراقبت از این بیماران طولانی و برای خانواده‌ها و سیستم‌های بهداشتی طاقت‌فرسا می‌باشد (۲).

آخرین آمارهای موجود، رشد جمعیت ایران را ۲/۱ درصد تخمین زده است؛ در حالی که رشد جمعیت سالمندی را ۹/۱ درصد گزارش می‌کند. در سال ۱۳۷۵، ۶/۶ درصد جمعیت ایران را سالمندان تشکیل داده بودند و پیش‌بینی می‌شود که در سال ۱۴۰۰، این رقم به ۱۰ درصد بالغ گردد؛ این بدان معنی است که در این سال، جامعه‌ی ایران جمعیتی سالخورده تلقی می‌گردد (۳). از آن جایی که پیری یکی از عوامل خطر اصلی برای بیماری آلزایمر است، اغلب پژوهش‌های عصب- روان‌شناختی زوال عقل، بر روی بیماری آلزایمر تمرکز کرده‌اند؛ چرا که این بیماری، شایع‌ترین علت زوال عقل است و ۵۰-۶۰ درصد کل سالمندان دچار زوال عقل، به این بیماری (آلزایمر) مبتلا هستند. به همین دلیل، تشخیص زودهنگام این بیماری به ویژه در مرحله‌ی نخست، دارای اهمیت بسیار زیادی است و نقش به‌سزایی در بهبود کیفیت زندگی و کاهش هزینه‌های مبتلایان خواهد داشت.

اختلال شناختی خفیف (MCI) یا به مشکلات شناختی

اشاره دارد که توسط بیمار و یا یک فرد مطلع از وضعیت بیمار شرح داده می‌شود و توسط ارزیابی بالینی پزشک تأیید می‌گردد؛ به صورتی که این مشکلات، اختلالی در کارکرد روزانه و کلی شناختی بیمار ایجاد نکرده باشد و همچنین، معیارهای لازم جهت تشخیص دمانس را نیز شامل نگردد. MCI به عنوان یک مرحله‌ی گذر بین سالمندی طبیعی و دمانس در نظر گرفته می‌شود؛ به طوری که سالیانه ۱۵-۱۰ درصد موارد MCI به دمانس پیشرفت می‌کند. بنا بر این در سال‌های اخیر، این اختلال مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است تا با تشخیص مشکلات شناختی در مراحل اولیه، بتوان با درمان دارویی و مداخلات بازتوانی و کنترل عوامل خطر، شروع دمانس را به تأخیر انداخت (۲).

به تازگی، در تعریف MCI مفهوم گسترده‌تری پدیدار شده و حوزه‌های شناختی دیگری به جز حافظه را در بر گرفته است. این ویژگی‌ها، زیرگروه‌های بالینی را که شامل انواع فراموشی و غیرفراموشی می‌باشد و حوزه‌های شناختی واحد و متعدد را در بر می‌گیرد. با ظهور این طرح‌های طبقه‌بندی وسیع‌تر، چالش‌های تشخیصی مرتبط با MCI افزایش یافته است (۴-۳). به نظر می‌رسد، ۴۰-۱۰ درصد مواردی که MCI تشخیص داده می‌شوند، در ارزیابی‌های بعدی به سطح طبیعی باز می‌گردند. این بی‌ثباتی تشخیص، ممکن است به علت وجود زیرگروه‌های گوناگون MCI نیز باشد (۵-۶)؛ به گونه‌ای که مشخص شده است، کسانی که به عنوان MCI در یک حوزه‌ی واحد شناختی طبقه‌بندی می‌شوند، در بیش از ۵۰ درصد موارد بهبود می‌یابند؛ با این حال، کسانی که به عنوان MCI در چند حوزه

و مضر و با قدرت تفکیک فضایی بالا و به عنوان یک روش غیرتهاجمی مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. این روش به متخصص کمک می‌کند تا تغییرات آناتومیک کوچک را که به راحتی قابل تشخیص نیستند، مشاهده کند (۵).

در پژوهش‌های اخیر، تصاویر مغزی افراد مبتلا به اختلالات شناختی و آلزایمر را با افراد سالم مقایسه کرده‌اند. مواردی که به کمک تحلیل تصاویر پزشکی در تشخیص این بیماری مورد بررسی قرار گرفته است، شامل مقایسه‌ی تصاویر افراد سالم و افراد مبتلا و بررسی آتروفی مغزی و کاهش چشمگیر حجم مغزی، بررسی چگالی ماده‌ی خاکستری (GM) یا Gray matter)، ماده‌ی سفید (WM) یا White matter) و مایع مغزی-نخاعی (CSF) یا Cerebrospinal fluid) و نیز اندازه‌گیری ضخامت قشر مغز می‌باشد که در اثر ابتلا به MCI دستخوش تغییر می‌شود. اما تاکنون یک روش مطمئن که تفاوت قطعی بین آن‌ها را تشخیص دهد و بیماری آلزایمر را پیش‌بینی کند، به دست نیامده است (۱۱). با این وجود، این روش در مقایسه با مطالعات عصب‌شناسی که به بررسی رفتاری و شناختی انسان‌ها می‌پردازد، بسیار کارآمدتر است؛ چرا که در مطالعات عصب‌شناسی، تفاوت بین افراد با تعیین میانگین حذف می‌شود و این کار سبب نادیده گرفتن اطلاعات اساسی ناشی از تفاوت افراد، می‌گردد (۶).

از طرفی، با توجه به این که علت عمده‌ی آتروفی مغزی ناشی از آتروفی ماده‌ی خاکستری می‌باشد، در این پژوهش از حجم ماده‌ی خاکستری به عنوان پیش‌بینی کننده در بیماری MCI استفاده گردید. البته موضوع آتروفی مغزی با چالش زیادی روبه‌رو است؛

ی شناختی طبقه‌بندی می‌شوند، تنها در ۱۲ درصد موارد بهبود می‌یابد (۷). MCI به دو گروه فراموشی (Amnestic) و غیر فراموشی (Non-amnestic) تقسیم می‌شوند (۸). افراد Amnestic، اغلب دارای نقص حافظه هستند و افراد Non-amnestic شامل نقص در سایر حوزه‌های شناختی غیر از حافظه و به طور عمده دارای نقص در عملکرد می‌باشند (۹).

بیماران مبتلا به MCI به ویژه افراد با کاهش حافظه‌ی ابتدایی، دارای احتمال بالایی برای تبدیل به زوال عقل با نرخ ۱۵-۱۰ درصد سالانه هستند. بنا بر این، مبتلایان به MCI نشان دهنده‌ی گروه مهمی هستند که باید مطالعات مربوط به گسترش زوال عقل و به ویژه آلزایمر روی آن‌ها صورت گیرد. مزیت اصلی تشخیص MCI این است که به شناسایی افرادی که در معرض زوال عقل به ویژه آلزایمر هستند، کمک می‌کند. این موضوع از این جهت که می‌توان از افراد در مراحل اولیه پشتیبانی کرد، دارای اهمیت است.

از جمله راه‌های تشخیص این بیماری، آزمایش‌های بیوشیمی، آزمون‌های روان‌شناختی (Mini-mental state examination) MMSE Neuropsychiatry unit cognitive assessment tool (NUCOG) و بررسی ژنتیک و تکنیک‌های تصویربرداری قابل ذکر است (۱۰). در سال‌های اخیر، توانایی‌های بالقوه‌ی تصاویر تشدید مغناطیسی (MRI) یا (Magnetic resonance imaging) نسبت به سایر روش‌های تصویربرداری موجود مانند توموگرافی مقطعی (Computed tomography) (CT scan) و Positron emission tomography به عنوان یک روش کم‌هزینه‌تر و بدون استفاده از پرتوهای یونیزان

مورفومتری مبتنی بر Voxel، اندازه‌گیری تغییرات ساختاری مغز با افزایش سن، یادگیری، بیماری و یا تکامل مغز است و به منظور اندازه‌گیری کمی تغییرات این موارد در اثر بیماری، ریخت‌شناسی بهترین روش می‌باشد.

ریخت‌شناسی مغز با داده‌های تصویربرداری غیرتهاجمی سیستم عصبی، به ویژه MRI آغاز شد. این داده‌ها از ابتدا دیجیتال بودند و این امر، امکان تجزیه و تحلیل این تصاویر را با روش‌های پیشرفته‌ی ریاضی و آماری فراهم کرد. همچنین، به کمک این روش، امکان آن فراهم شد که ویژگی‌های آناتومیک مغز مانند شکل، جرم، حجم و ویژگی‌های دیگر مانند چگالی ماده‌ی خاکستری مغز (Gray matter density)، اتصالات ماده‌ی سفید مغز، ضخامت قشر مغز و مایع مغزی-نخاعی به صورت کمی اندازه‌گیری شوند. سپس، می‌توان این ویژگی‌ها را به حجم مغز یا سطح مغز نگاشت کرد و به الگوها و گسترش این ویژگی‌ها در طول زمان و بین افراد مختلف و یا گونه‌های مختلف دست یافت.

بنا بر این، آن چه برای پژوهشگران حایز اهمیت است، یافتن نواحی از مغز است که در شروع بیماری دچار آتروفی می‌شوند. در این راستا، روش‌های پردازش تصویر، به عنوان مشاور در تشخیص بیماری برای پزشک متخصص اعصاب و روان بسیار ارزشمند خواهد بود. در طرح حاضر، تلاش شد تا به کمک تکنیک‌های نوین پردازش تصویر و با تجزیه و تحلیل تصاویر MRI با روش VBM، افراد مبتلا و سالمندان طبیعی از نظر تغییرات حجم ماده‌ی خاکستری و بروز آتروفی در نواحی مختلف مغزی، ارزیابی و مقایسه شوند و نواحی مغزی که در شروع

چرا که هم در افراد کهن‌سال و هم در افراد سالم، ممکن است آتروفی مغزی مشاهده شود و به راحتی قابل تفکیک نباشد و همچنین، در بین بیماران مبتلا به آلزایمر نیز بسیار متغیر است. به عبارتی، نواحی از مغز که زودتر از سایر نواحی دچار آتروفی می‌شوند و به عنوان یک نشانه برای این بیماری محسوب می‌شود نیز بسیار متفاوت است.

بنا بر این، به منظور تشخیص و افتراق افراد مبتلا به MCI از افراد سالمند طبیعی، لازم است ویژگی‌های نواحی مغزی که می‌تواند به عنوان بهترین شاخص برای تشخیص زودهنگام آلزایمر یا به عبارتی MCI باشد، مورد بررسی قرار گیرد؛ چرا که در تشخیص زودهنگام، یافتن نواحی که در ابتدا دچار آتروفی می‌شوند، بسیار مهم است.

مطالعات زیادی انجام شده و در آن الگوهای متفاوتی از آتروفی مغز در سطوح مختلف بیماران مبتلا به MCI مشاهده شده است. اغلب یافته‌ها، کاهش حجم ماده‌ی خاکستری را در مراحل اولیه‌ی MCI در نواحی فوقانی لوب مدیال تمپورال گزارش داده و در اثر پیشرفت این بیماری، درگیری قسمت‌های فوقانی و قشری لوب تمپورال و فرونتال و سینگلوم نیز مشاهده شده است (۱۲-۱۳). به همین دلیل، در حال حاضر، هیچ یک از نواحی را نمی‌توان به صورت صد در صد برای تشخیص زودهنگام آلزایمر به کار گرفت و به نظر می‌رسد تشخیص با استفاده از تصاویر پزشکی، دستخوش مشکلاتی است.

به دلیل محدودیت‌های موجود در تشخیص MCI با مطالعه‌ی ناحیه‌ای مغز (Region of interest یا ROI)، بهترین روش Voxels-based morphometry (VBM) می‌باشد. ریخت‌شناسی مغز یا همان

بیماری دچار آتروفی می‌شوند، تعیین گردد.

## روش‌ها

مراحل انجام این پژوهش شامل بخش‌های زیر بود: گام اول، جمع‌آوری داده‌های مورد نیاز در این تحقیق بود. طبق محاسبات انجام شده، از ۴۰ نفر شامل ۱۷ نفر افراد طبیعی و ۲۳ نفر مبتلایان به MCI، تصاویر MRI تهیه شد.

در گام دوم، پیش‌پردازش داده‌ها به منظور آماده‌سازی داده‌ها و مقایسه‌ی ماده‌ی خاکستری مغز در فضای استاندارد شامل تقطیع ماده‌های مغزی، نرمالیزاسیون و هموارسازی تصاویر انجام شد.

در گام سوم، تصاویر به دست آمده برای بررسی معنی‌دار بودن نتایج آزمون‌های شناختی NUCOG و آزمون‌های زیر مجموعه‌ی آن با حجم ماده‌ی خاکستری تجزیه و تحلیل شد و نیز تأثیر عوامل خطر بر همبستگی حجم ماده‌ی خاکستری و بیماری MCI بررسی گردید. در نهایت، به منظور افتراق دو گروه سالمند طبیعی و مبتلا به MCI و یافتن نواحی از ماده‌ی خاکستری مغز (ROI) که در اثر بیماری دچار آتروفی شده بود، از مورفومتری مبتنی بر Voxel استفاده شد.

در گام چهارم، مختصات به دست آمده در مراحل قبلی با فضای سه بعدی استاندارد MNI (Montreal Neurological Institute) منطبق بر نواحی اطلس‌ها تطبیق داده شد.

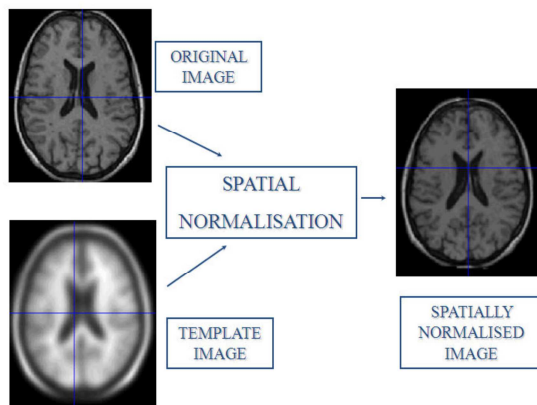
در ادامه، جزئیات و توضیحات بیشتر در خصوص موارد و گام‌های پیش گفته، ارائه می‌گردد.

جمع‌آوری دادگان: برای گردآوری جمعیت نمونه، از مراجعه کنندگان به واحد آنژیوگرافی بیمارستان

نور اصفهان استفاده گردید. یک مصاحبه‌ی نیمه ساختار یافته توسط دستیار روان‌پزشکی انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه، شامل افراد با سن بیشتر از ۶۰ سال و دارای حداقل تحصیلات ابتدایی بود. افراد تحت آزمون‌های روان‌شناختی MMSE و NUCOG قرار گرفتند و افرادی که در آزمون MMSE نمرات ۲۶-۲۱ و در آزمون NUCOG نمرات ۸۷-۷۵ را کسب نمودند، به عنوان افراد مبتلا به MCI در گروه بیمار قرار گرفتند. افرادی که نمره‌ی MMSE بالای ۲۶ و نمره‌ی NUCOG بالای ۸۷ را کسب کردند، به عنوان افراد سالم از نظر شناختی در گروه شاهد قرار گرفتند. در نهایت، ۴۰ نفر شامل ۱۷ نفر افراد سالم (گروه شاهد) و ۲۳ نفر مبتلایان به MCI (گروه مورد) به منظور قرار گرفتن در این پژوهش مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس از تمامی افراد تحت مطالعه، MRI مغزی با استفاده از دستگاه MRI زیمنس ۱/۵ تسلا، مدل Avanto تهیه شد.

تنظیمات دستگاه به ترتیب زمان بازیابی TR (Retrieval time) برابر ۳۰۰ میلی‌ثانیه، زمان T1 برابر ۷ میلی‌ثانیه، T2 برابر ۵ میلی‌ثانیه و میزان Flip angle برابر با ۸ درجه تنظیم و تصاویر نهایی با قالب دایکوم ذخیره شد. نمونه‌ای از تصاویر دایکوم ثبت شده با تنظیمات ذکر شده در این تحقیق در شکل ۱ آمده است. پیش‌پردازش تصویری: برای اعمال روش‌های ریخت‌شناسی تصاویر مغز MRI مبتنی بر T1، انجام یک سری پیش‌پردازش لازم بود. این کار توسط ابزار موجود بر روی نرم‌افزار SPM8 صورت گرفت. VBM شامل فرایندی است که ابتدا تصاویر را در یک فضای استاندارد مانند MNI هماهنگ می‌کند تا بتوان تصاویر را به یک الگوی واحد تطبیق داد. از مزایای

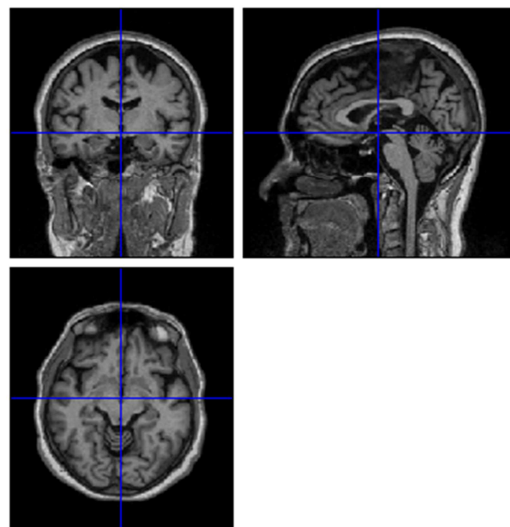
مغزی- نخاعی تقطیع شد و هر Voxel، به احتمال‌ترین بافت ماده‌ی سفید، خاکستری و مایع مغزی- نخاعی، بر اساس شدت روشنایی هر Voxel و نداشت احتمال پیشین که با توجه به دانش قبلی از توزیع بافت‌های یک فرد سالم به دست آمده بود، تخصیص یافت. خروجی این مرحله، سه تصویر تقطیع شده‌ی باینری برای بافت‌های پیش‌گفته بود. در شکل ۳، نمونه‌ای از تقطیع مغز به سه بافت ماده‌ی خاکستری، ماده‌ی سفید مغز و مایع مغزی- نخاعی دیده می‌شود. در نهایت، به منظور جبران کردن خطاهای طبیعی‌سازی فضایی، به روش Convolve شدن با یک کرنل گوسی (Gaussian kernel) هموارسازی تصاویر انجام شد. این هموارسازی، موجب شد که عدد هر Voxel میانگینی از ماده‌ی خاکستری و سفید Voxel‌های مجاور باشد (۱۵).



شکل ۲. نمونه‌ای از تصویر مغز به همراه الگو و نتیجه‌ی طبیعی‌سازی شده‌ی تصویر توسط الگو

تحلیل تصاویر MRI با روش VBM: مورفومتری مبتنی بر Voxel، یکی از پرکاربردترین روش‌ها در بررسی تفاوت‌های ساختاری بین مغز افراد است و به اندازه‌گیری تغییرات ساختاری مغز در اثر افزایش

این استانداردسازی، قابلیت مقایسه با مقاله‌های معتبر علمی است که در واقع یک مرجع شناخته می‌شوند. همچنین، این روش توانایی بررسی تغییرات در سطح Voxel را دارد و برای بررسی نقطه به نقطه یا Voxel به Voxel و به صورت ناحیه‌ی مورد نظر، VBM ابزاری مفید می‌باشد. در ادامه، تصویر MRI به بافت مغزی و غیر مغزی تقسیم شد و سپس، به سه بخش ماده‌ی خاکستری (GM)، ماده‌ی سفید (WM) و مایع مغزی- نخاعی (CSF) تقسیم گردید (۱۴).

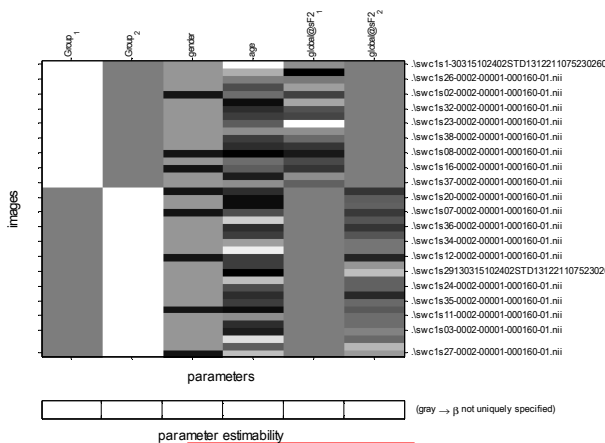


شکل ۱. نمونه‌ای از تصاویر ثبت شده با قالب دایکوم از دستگاه MRI (Magnetic resonance imaging) ۱/۵ تسلا

در ابتدا، به منظور طبیعی‌سازی فضایی و بررسی Voxel به Voxel و یا ناحیه‌ای تصاویر دادگان، هر کدام از تصاویر MRI با یک الگو هماهنگ شد که این الگو با تعیین میانگین از تعداد زیادی تصاویر MRI به دست آمد. در شکل ۲، نمونه‌ای از تصویر مغزی به همراه الگو و نتیجه‌ی طبیعی‌سازی شده‌ی تصویر توسط الگو دیده می‌شود. در ادامه، تصاویر به سه بافت ماده‌ی خاکستری، ماده‌ی سفید و مایع

✓ آیا ساختار مغز افراد مبتلا به MCI تفاوتی با ساختار مغز افراد سالمند طبیعی دارد؟ و نیز در صورت متفاوت بودن، آیا حجم ماده‌ی خاکستری کاهش می‌یابد یا افزایش؟

## Statistical analysis: Design



## Design description...

Design : Two-sample t-test  
Global calculation : user specified  
Grand mean scaling : <no grand Mean scaling>  
Global normalisation : AnCova by sF2  
Parameters : 2 condition, +2 covariate, +0 block, +2 nuisance  
6 total, having 6 degrees of freedom  
leaving 34 degrees of freedom from 40 images

شکل ۴. مدل آماری t تصاویر Magnetic resonance imaging

(MRI) دو گروه سالمند طبیعی و مبتلا به MCI

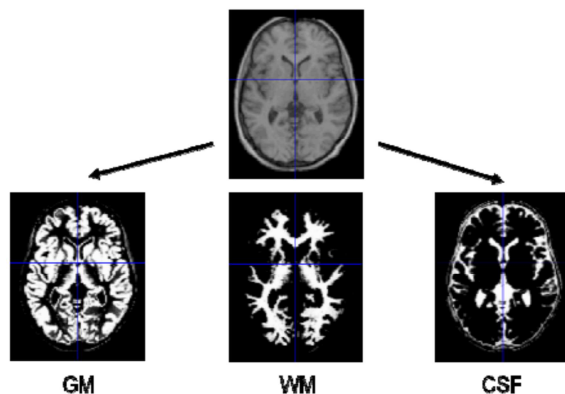
(Mild cognitive impairment) با در نظر گرفتن تأثیر سن

و جنس با استفاده از آزمون ANCOVA

✓ آیا کاهش ماده‌ی خاکستری و آتروفی مغزی ناشی از بیماری MCI می‌باشد و یا این که تحت تأثیر عوامل خطر است؟ به عبارتی، چه عوامل خطری بر بیماری MCI تأثیرگذارند؟ و چه عواملی باید به عنوان پارامتر مخدوش‌گر (Nuisance) در نظر گرفته شود؟

✓ کاهش حجم ماده‌ی خاکستری در هر یک از زیرگروه‌های MCI در چه نواحی از مغز اتفاق می‌افتد؟  
تطبیق مختصات به دست آمده در فضای سه بعدی MNI با نواحی اطلس آناتومیک: خروجی مراحل قبلی در نرم‌افزار SPM بر اساس مختصات Voxel‌های به

سن، یادگیری و بیماری می‌پردازد (۱۶). این اندازه‌گیری شامل اندازه‌گیری‌های کمی ویژگی‌های آناتومیک مغز مانند شکل، جرم، حجم و ویژگی‌های دیگر مانند چگالی مغز و ضخامت قشر مغز می‌باشد (۱۷). در این پژوهش، به بررسی محل تمرکز ماده‌ی خاکستری مغز بین افراد مختلف بر اساس مورفومتری پرداخته شد.



شکل ۳. نمونه‌ای از تقطیع مغز به ماده‌های خاکستری، سفید و مایع مغزی-نخاعی

پس از انجام دادن مراحل پیش پردازش، تصویر سطح خاکستری طبیعی‌سازی شده‌ی مغز افراد مختلف در دسترس بود. در این مرحله، برای ارزیابی و تعیین تمایز بین سطح خاکستری Voxel‌های مغز بین افراد سالمند طبیعی و افراد مبتلا به MCI، از آزمون‌های آماری t، Regression، و ANCOVA استفاده شد. مدلی که در این تحقیق در نظر گرفته شد، شامل متغیرهای مستقل سن و جنسیت و متغیر وابسته‌ی سطح خاکستری Voxel‌های مغز است که در شکل ۴ نمونه‌ای از آن قابل مشاهده می‌باشد. با توجه به تجزیه و تحلیل‌های پیش‌گفته، سعی در پاسخ به سؤالات زیر داشتیم:

نقص آتروفی در نواحی تمپورال میانی ( $P = 0/007$ ) و لوب پریتال ( $P = 0/017$ )، شکنج تمپورال فوقانی ( $P = 0/025$ ) و شکنج فرونتال ( $P = 0/025$ )، با سطح اطمینان  $0/05$  و با اصلاح FWE (Family-wise error) دارای ارتباط معنی‌داری بود.

نتایج ارزیابی معنی‌داری حجم ماده‌ی خاکستری مغز با آزمون روان‌شناختی NUCOG و آزمون‌های زیر مجموعه‌ی آن شامل پنج حوزه‌ی شناختی حافظه، توجه، عملکرد اجرایی، زبان و دیدار فضایی به روش مورفومتری در جدول ۱ آمده است.

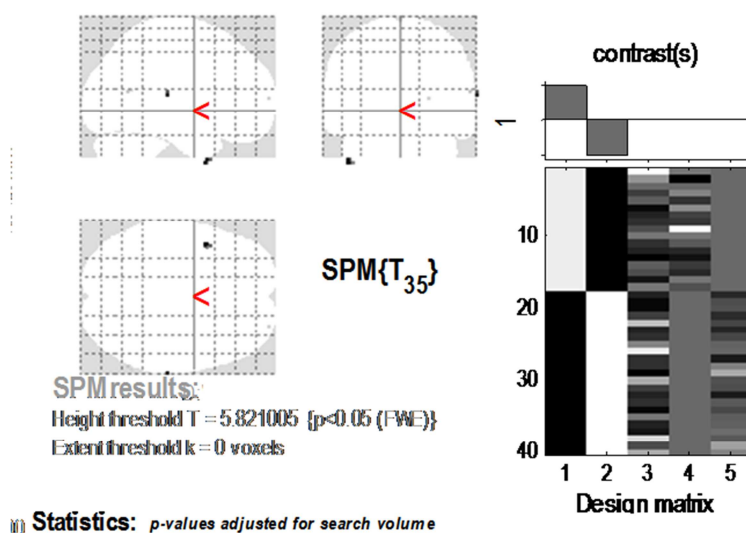
مدل آماری در شکل ۴ و ارزیابی تأثیر عوامل خطر مختلف بر حجم ماده‌ی خاکستری نشان می‌دهد که تأثیر متغیر سن و جنسیت، باید به عنوان پارامتر مخدوش‌گر با ANCOVA در نظر گرفته شود. نتایج نواحی مرتبط با مختصات  $X$ ،  $Y$  و  $Z$  و تطبیق آن با اطلس‌های آناتومی در لوب‌های مغزی در جدول ۲ مشاهده می‌شود.

دست آمده در فضای MNI بود. بنا بر این، به منظور گزارش مبتنی بر نواحی آناتومی مغز از Anatomy toolbox (<http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext>) که به SPM اضافه می‌شود، استفاده شد.

این ابزار، از یک الگوی برجسب‌گذاری شده استفاده می‌کند که ۹۰ ناحیه‌ی آناتومی را در مغز مشخص می‌کند و با کمک آن، مختصات نقاط ورودی  $X$ ،  $Y$  و  $Z$  در فضای سه بعدی MNI، تعیین می‌شود که متعلق به کدام ناحیه‌ی آناتومی در مغز است. این مطلب در شکل ۴ آمده است.

### یافته‌ها

نتایج آزمون  $t$  در شکل ۵ به روش VBM در بیماران مبتلا به MCI با نقص حافظه، نشان می‌دهد که آتروفی در نواحی شکنج تمپورال فوقانی، پری‌کنوس و لوبول پریتال پایینی در لوب پریتال، با سطح اطمینان  $0/001$  رخ داد و در بیماران MCI با چندین



شکل ۵. مقایسه‌ی حجم ماده‌ی خاکستری در تصاویر MRI (Magnetic resonance imaging) دو گروه سالمند طبیعی و مبتلا به MCI (Mild cognitive impairment) با نقص حافظه با استفاده از آزمون  $t$  در نرم‌افزار SPM با سطح اطمینان  $0/05$



جدول ۱. نتایج آزمون معنی‌داری حجم ماده‌ی خاکستری با آزمون **Neuropsychiatry unit cognitive assessment tool** و آزمون‌های زیر

مجموعه‌ی آن شامل **Memory**، **Attention** و **Visio spatial** در نرم‌افزار **SPM**

آزمون	ناحیه	زیر ناحیه برچسب Td	x	y	Z	K	مقدار P
NUCOG	برآمدگی مغزی	برآمدگی مغزی	۵۸	-۵۴	-۳۲	۳۵۴۱	۰/۰۰۲
	لوب گیجگاهی	گیجگاهی تحتانی راست	۵۸	-۶۰	-۲۲	۳۵۴۱	۰/۰۰۲
	مخچه	چپ ۶ گیجگاهی	-۴	-۷۴	-۱۴	۳۵۴۱	۰/۰۰۲
حافظه	لوب پریتال	لوبول پریتال تحتانی	۵۴	-۴۲	۴۸		۰/۰۵۰
	لوب پریتال	لوبول پریتال فوقانی	۸	-۶۸	۵۸		۰/۰۵۰
	لوب پریتال	لوب تحتانی پریتال	-۵۲	-۳۲	۴۲		۰/۰۵۰
	لوب خلفی مخچه	لوزه مخچه	۲۶	-۶۶	-۴۴		۰/۰۵۰
	لوب خلفی مخچه	لوزه مخچه	۳۰	-۶۶	-۴۴		۰/۰۵۰
	لوب قدامی مخچه	کالمن	۲۴	-۵۸	-۲۶		۰/۰۵۰
توجه	مغز میانی	مغز میانی	۱۴	-۲۴	۲		۰/۰۵۰
	زیر لوبی	خارج هسته‌ای	۲۲	۲	-۱۲		۰/۰۵۰
	لوب قدامی مخچه	کالمن	-۶	-۵۴	-۲۲		۰/۰۵۰
دیداری- مکانی	لوب گیجگاهی	شکنج فوقانی گیجگاهی	-۶۰	-۵۲	۸		۰/۰۵۰
	لوب پس سری	شکنج پس سری میانی	-۴۸	-۷۴	۰		۰/۰۵۰
	لوبول پریتال	لوبول پریتال تحتانی	-۶۰	-۳۴	۳۸		۰/۰۵۰

NUCOG: Neuropsychiatry unit cognitive assessment tool

جدول ۲. نتایج حاصل از تحلیل آماری در حجم ماده‌ی خاکستری با سطح اطمینان ۰/۰۵۰ و با اصلاح **Famil-wise error**

ناحیه	برچسب TD	اطلس aal	مختصات MNI (میلی‌متر)				مقدار Z
			k	x	y	z	
لوب فرنتال	ژیروس فرنتال میانی	راست فوقانی فرنتال	۱	۲۶	۶۶	۱۰	
لوب گیجگاهی	گیجگاهی میانی	پول گیجگاهی میانی چپ	۱	-۴۶	۱۰	-۴۶	

FEW: Family-wise error; MNI: Montreal Neurological Institute

### ارتباط معنی‌داری حجم ماده‌ی خاکستری مغز با آزمون روان‌شناختی **NUCOG** و آزمون‌های زیر مجموعه‌ی آن

در ابتدا، به بررسی معنی‌داری ارتباط حجم ماده‌ی خاکستری مغز با استفاده از آزمون روان‌شناختی **NUCOG** و آزمون‌های زیر مجموعه‌ی آن شامل پنج

### بحث

در این مقاله با استفاده از تکنیک‌های پیش‌پردازش، ماده‌ی خاکستری مغز تقطیع شد و پس از طبیعی‌سازی به فضای استاندارد **MNI** و با انجام آزمون‌های **Regression** و **t**، تصاویر دو گروه با هم مقایسه شد.

پارامتر تأثیرگذار و مرتبط با بیماری MCI ارزیابی کردند و نواحی فرونتال و پریتال را به صورت عمده و نواحی تمپورال و اکسی‌پیتال را با قدرت کمتری نشانه‌ی MCI دانستند (۱۸)؛ در حالی که در مطالعات Schmidt-Wilcke و همکاران سن را به عنوان یک پارامتر مخدوش‌گر در نظر گرفته و معتقد بودند که بیماری MCI در کاهش ماده‌ی خاکستری بسیار مؤثرتر از تأثیر افزایش سن می‌باشد (۲۲).

نتایج این پژوهش نشان می‌دهد زمانی که تأثیر پارامترهای سن یا جنسیت، به عنوان پارامتر مخدوش‌گر با AVCOVA در نظر گرفته شد، نواحی تمپورال میانی و لوب پریتال، شکنج تمپورال فوقانی و شکنج فرونتال با سطح اطمینان ۰/۰۵۰ و با اصلاح FWE دارای ارتباط معنی‌داری با بیماری MCI بود و زمانی که تأثیر تحصیلات هم به عنوان پارامتر مخدوش‌گر با AVCOVA در نظر گرفته شد، تنها نواحی شکنج فرونتال میانی و لوب تمپورال میانی دارای همبستگی با بیماری MCI بود. به همین ترتیب، با در نظر گرفتن سایر عوامل خطر فشار خون و سابقه‌ی دیابت، تنها ناحیه‌ی شکنج فرونتال میانی گزارش شد. با توجه به یافته‌های دیگر محققین نظیر Schmidt-Wilcke و همکاران (۲۲) Whitwell و همکاران (۹) که کاهش حجم ماده‌ی خاکستری را در لوب‌های فرونتال، تمپورال و پریتال گزارش کرده‌اند (۲۲-۲۰، ۸-۷) استنباط می‌شود که بیماری MCI بیش از تأثیر سن و جنسیت بر روی حجم ماده‌ی خاکستری تأثیر می‌گذارد و از طرفی، نمی‌توان تأثیر میزان تحصیلات بر روی MCI را نادیده گرفت. یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌دار مثبتی بین حجم ماده‌ی خاکستری در نواحی

حوزه‌ی شناختی حافظه، توجه، عملکرد اجرایی، زبان و دیدار فضایی، به روش مورفومتری پرداخته شد. اهمیت این موضوع، در یافتن زیرگروه‌های بیماران مبتلا به MCI بود و به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده در تشخیص MCI یکی از مهم‌ترین یافته‌های این تحقیق است. در بررسی افراد مبتلا به نقص حافظه و دسته‌بندی بیماران مبتلا به MCI در گروه فراموشی (Amnestic) با سطح اطمینان ۰/۰۵۰، نواحی لوب پریتال، پریتال فوقانی، سربلیوم خلفی و قدامی، دارای همبستگی مثبت با آزمون حافظه بود.

در بررسی افراد مبتلا به نقص دیدار فضایی و دسته‌بندی بیماران MCI در گروه غیر فراموشی (Non-amnestic)، بین حجم ماده‌ی خاکستری با آزمون دیدار فضایی نیز نواحی شکنج فوقانی تمپورال و شکنج اکسی‌پیتال میانی و لوبول پایینی پریتال نیز ارتباط معنی‌دار وجود داشت.

در افراد مبتلا به نقص توجه نیز نواحی تالاموس در مغز میانی و لوب ساب لوبار و لوب قدامی سربلیوم ارتباط معنی‌داری با حجم ماده‌ی خاکستری داشت و با سایر آزمون‌های زیرمجموعه، شامل زبان و عملکرد اجرایی ارتباط معنی‌داری دیده نشد. این یافته‌ها با نتایج مطالعه‌ی Schmidt-Wilcke و همکاران در رابطه با همبستگی میزان حافظه با MCI همخوانی دارد (۲۲).

### بررسی تأثیر عوامل خطر بر همبستگی حجم ماده‌ی خاکستری و بیماری MCI

در این پژوهش، تأثیر عوامل خطر سن، جنسیت، میزان تحصیلات، فشار خون و سابقه‌ی دیابت به عنوان پارامترهای مخدوش‌گر با ANCOVA در نظر گرفته شد. Resnick و همکاران در مطالعه‌ای با آنالیز Regression ماده‌ی خاکستری، سن را به عنوان

همچنین، Whitwell و همکاران مشاهده کردند که آتروفی در بیماران بدون فراموشی (Non-dementia) با نقص در آزمون توجه و عملکرد اجرایی در نواحی هیپوتالاموس و Mynert رخ خواهد داد (۹). نتایج VBM در این مطالعه نشان می‌دهد که آتروفی در بیماران MCI با نقص حافظه، در نواحی شکنج تمپورال فوقانی، پری کنوس و لوبول پریتال پایینی در لوب پریتال با سطح اطمینان ۰/۰۰۱ رخ می‌دهد و در افراد با چندین نقص آتروفی، در نواحی تمپورال میانی و لوب پریتال شکنج تمپورال فوقانی و شکنج فرونتال، با سطح اطمینان ۰/۰۵۰ و با اصلاح FWE دارای ارتباط معنی‌داری با بیماری MCI می‌باشد. این مشاهدات، در مطالعات قبلی نیز گزارش شده است (۲۲)؛ با این تفاوت که در این مطالعه، نواحی هیپوکامپوس و هیپوتالاموس ارتباط معنی‌داری با حجم ماده‌ی خاکستری ندارند و این یافته، می‌تواند ناشی از پایین بودن میانگین سنی افراد مورد مطالعه (۶۳ سال) در مقایسه با مطالعات قبلی باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۳۳۴۳ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله از همکاری آقای مهندس مسعود کاشف‌پور از دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و سرکار خانم مهندس آرزو کریمی‌زاده از دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی، که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

ساب لوبار و مدیال تمپورال لوب با میزان تحصیلات فرد وجود دارد. به عبارتی، هر چه فرد دارای تحصیلات بیشتری باشد، کمتر دچار آتروفی ماده‌ی خاکستری می‌شود. این نتایج با مقالات Luck و همکاران در رابطه با ارتباط مستقیم میزان تحصیلات بر بیماری MCI همخوانی دارد (۷).

### افتراق دو گروه سالمند طبیعی و مبتلا به MCI با استفاده از بررسی حجم ماده‌ی خاکستری به روش VBM

در ابتدا افراد مبتلا به MCI با توجه به نمرات آزمون NUCOG و بدون توجه به نقص مربوط و نوع MCI بررسی شدند و حجم ماده‌ی خاکستری مغز افراد به منظور دستیابی به بهترین ناحیه از مغز که در شروع بیماری دچار آتروفی می‌شود بررسی گردید. نتایج VBM در SPM هیچ گونه تفاوت معنی‌داری را در دو گروه سالم و مبتلا به MCI نشان نداد. در ادامه، با توجه به معنی‌دار بودن Regression آزمون‌های حافظه، توجه و آزمون دیدار فضایی، افراد به گروه مبتلا به MCI با نقص حافظه (Single domain) و MCI با چندین نقص (Multi domain) تقسیم شدند (۸). اکثر یافته‌ها در مقالات کاهش حجم ماده‌ی خاکستری در شروع بیماری را در نواحی مختلف لوب تمپورال میانی گزارش کرده‌اند (۱۹). به عنوان مثال، Whitwell و همکاران (۹) و نیز Chetelat و همکاران (۲۳)، آتروفی در نواحی تمپورال و فرونتال را در شروع بیماری به عنوان نشانه‌ی بیماری MCI دانستند و Schmidt-Wilcke و همکاران، آتروفی لوب تمپورال میانی را در بیماران Single domain می‌دانند و معتقد هستند که در بیماران Multi domain آتروفی در نواحی مختلفی رخ خواهد داد (۲۲).

## References

- Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hanninen T, Laakso MP, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 2004; 25(3): 303-10.
- Barekattain M, Tavakoli M. Neuropsychological assessments in early diagnosis of dementia. *J Res Behav Sci* 2012; 10(3): 228-38. [In Persian].
- Mirzaei M, Shams Ghahfarokhi M. Demography of elderly in Iran according to the census 1956-2006. *Salmand Iran J Ageing* 2007; 2(5): 326-31. [In Persian].
- Manly JJ, Bell-McGinty S, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Mayeux R. Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community. *Arch Neurol* 2005; 62(11): 1739-46.
- Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(8): 916-24.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256(3): 183-94.
- Luck T, Luppia M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 29(2): 164-75.
- Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci* 2003; 23(8): 3295-301.
- Whitwell JL, Petersen RC, Negash S, Weigand SD, Kantarci K, Ivnik RJ, et al. Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64(8): 1130-8.
- Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004; 23(2): 708-16.
- Bickel H, Mosch E, Seigerschmidt E, Siemen M, Forstl H. Prevalence and persistence of mild cognitive impairment among elderly patients in general hospitals. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(4): 242-50.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000; 11(6 Pt 1): 805-21.
- Barbeau EJ, Ranjeva JP, Didic M, Confort-Gouny S, Felician O, Soulier E, et al. Profile of memory impairment and gray matter loss in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2008; 46(4): 1009-19.
- Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6(4): 347-61.
- Karimizadeh A, Mahnam A, Yazdchi M, Besharat MA. Individual differences in personality traits perfectionism and the brain structure. *J Psychophysiol* 2015; 29(3): 107-11.
- Kanai R, Rees G. The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(4): 231-42.
- Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, Busatto GF, Zanetti MV. Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging* 2011; 32(10): 1733-41.
- Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130(Pt 7): 1777-86.
- Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47(4): 430-9.
- Barekattain M, Askarpour H, Zahedian F, Walterfang M, Velakoulis D, Maracy MR, et al. The relationship between regional brain volumes and the extent of coronary artery disease in mild cognitive impairment. *J Res Med Sci* 2014; 19(8): 739-45.
- Mosconi L, De SS, Li J, Tsui WH, Li Y, Boppana M, et al. Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging. *Neurobiol Aging* 2008; 29(5): 676-92.
- Schmidt-Wilcke T, Poljansky S, Hierlmeier S, Hausner J, Ibach B. Memory performance correlates with gray matter density in the ento-/perirhinal cortex and posterior hippocampus in patients with mild cognitive impairment and healthy controls--a voxel based morphometry study. *Neuroimage* 2009; 47(4): 1914-20.
- Chetelat G, Landeau B, Eustache F, Mezenge F, Viader F, de IS, V, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2005; 27(4): 934-46.

## Evaluation and Estimation of Gray Matter Volume Using Voxel-Based Morphometry of the Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Normal Elderly People and Those with Mild Cognitive Impairment

Saeed Kermani PhD<sup>1</sup>, Zahra Karimi<sup>2</sup>, Majid Barekattain MD<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** With increasing average life expectancy in the world, Alzheimer's disease has become one of the important common diseases. However, due to the loss of brain cells, the patient's mental abilities are irreversible and it is essential to predict at early stage; so, pharmacotherapy is more effective in inhibiting the development of the disease. The diagnosis methods are biochemical and psychological. Recently, magnetic resonance imaging (MRI) has been attended as a noninvasive and low-cost method. In this study, we tried to compare and evaluate the changes in the volume of the gray matter using voxel-based morphometry in brain MRI of normal elderly people and those with mild cognitive impairment (MCI).

**Methods:** This study included 23 patients with mild cognitive impairment and 17 normal subjects. All subjects underwent neuropsychological testing and neuropsychiatry unit cognitive assessment tool (NUCOG) and the subjects were scanned using 1.5T MRI. Images were processed and analyzed using SPM8 running on MATLAB 2013b software. Finally for statistical analysis, modulated images of two groups were compared and evaluated.

**Findings:** In comparison between the two groups, we found statistically significant difference ( $P < 0.05$ ) with family wise error (FWE). Patients with mild cognitive impairment had significantly lower brain gray matter volume in frontal ( $P = 0.013$ ) and medial temporal ( $P = 0.025$ ) lobes.

**Conclusion:** In this study, we found several regions of local brain atrophy in the patients with mild cognitive impairment that could reduce the gray matter volume.

**Keywords:** Voxel-based morphometry, Mild Cognitive Impairment, Gray Matter volume, Magnetic resonance imaging (MRI)

**Citation:** Kermani S, Karimi Z, Barekattain M. Evaluation and Estimation of Gray Matter Volume Using Voxel-Based Morphometry of the Brain Magnetic resonance imaging (MRI) in Normal Elderly People and Those with Mild Cognitive Impairment. J Isfahan Med Sch 2015; 33(353): 1649-61

1- Assistant Professor, Department of Physics and Medical Engineering, School of Medicine AND Department of Biomedical Engineering, School of Advanced Medical Technology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- MSc Student, Department of Biomedical Engineering, School of Advanced Medical Technology AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Psychosomatic Research Center AND Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Saeed Kermani PhD, Email: kermani@med.mui.ac.ir