

Assessment of Functional Disorders of Magno, Parvo and Konio-Cellular Pathways in MS Patients using fMRI

N. Sardaripour¹, A. R. Sedghi², A. Yoonessi³, A. Khadem⁴, H. Abrishami Moghaddam^{5*}

¹ M.Sc. Student, Machine Vision and Medical Image Processing Lab (MVMIP), Department of Biomedical Engineering, Faculty of Electrical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

² Ph.D. Candidate, School of Computing, Queen's University, Kingston, Canada

³ Assistant Professor, Department of Neuroscience, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Assistant Professor, Biomedical Data Acquisition Lab (BDA), Department of Biomedical Engineering, Faculty of Electrical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

⁵ Professor, Machine Vision and Medical Image Processing Lab (MVMIP), Department of Biomedical Engineering, Faculty of Electrical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

Receipt in the Online Submission System: 5 August 2018, Received in Revised Form: 24 January 2019, Accepted: 25 January 2019

Abstract

During vision process, the information produced by rod and cone photoreceptors is compressed in retina and then is transmitted by three separated pathways of ganglion cells, Magno, Parvo and Konio, to the upper level processing centers. There are electrophysiological and psychophysical evidences that these three pathways show characteristic patterns of malfunction in multiple sclerosis (MS) patients. Although fMRI can provide accurate localization of the neural activities in these pathways, there is no fMRI study on malfunctions of these pathways in MS yet. So by employing the differences in structure and function of these cells, we generated three different visual stimuli with different spatial and temporal frequencies to stimulate each pathway separately. These stimuli were shown to the subject inside MRI scanner by a calibrated projector located outside of scanner room. The fMRI data were acquired from two groups of normal and MS subjects (each including 5 subjects) by using a standard protocol. Finally, the activation results in visual lobe and LGN were analyzed in within-group and between-group levels. The group analysis of fMRI data was performed by using general linear modeling (GLM) and fixed-effect method via FSL software and results showed patterns of malfunctions in visual cortex and LGN in MS group. Also, among Magno, Parvo, and Konio cellular pathways in LGN, just the activation of Magno cellular pathway showed significant malfunction in MS group.

Keywords: *Multiple Sclerosis (MS), Visual Pathways, Magno, Parvo, Konio, Lateral Geniculate Nucleous (LGN), functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)*

*Correspondin Author

Address: Room 209, Faculty of Electrical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, P. O. Box: 16315-1355, Tehran, Iran

Tel: +98-21-84062229

Fax: +98-21-884662066

E-mail: moghaddam@kntu.ac.ir

سنجش اختلالات عمل کردی مسیرهای بینایی مگنو، پاروو و کونیو در بیماران MS با استفاده از fMRI

ندا سرداری پور^۱، علیرضا صدقی^۲، علی یونسی^۲، علی خادم^۴، حمید ابریشمی مقدم^{۵*}

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، آزمایشگاه بینایی ماشینی و پردازش تصاویر پزشکی، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق،

دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

^۲ دانشجوی دکترا، دانشکده محاسبات، دانشگاه کوئینز، کینگستون، کانادا

^۳ استادیار، گروه علوم اعصاب، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۴ استادیار، آزمایشگاه ثبت داده‌های زیست پزشکی، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین

طوسی، تهران، ایران

^۵ استاد، آزمایشگاه بینایی ماشینی و پردازش تصاویر پزشکی، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی

خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۷/۵/۱۴، بازنگری: ۱۳۹۷/۱۱/۴، پذیرش قطعی: ۱۳۹۷/۱۱/۵

چکیده

در فرایند بینایی، اطلاعات تولید شده توسط گیرنده‌های نوری استوانه‌ای و مخروطی، پس از فشرده شدن در شبکه، از طریق سه مسیر جداگانه سلول‌های عقده‌ای، به نام‌های مگنو، پاروو و کونیو، به مراکز پردازشی سطح بالاتر ارسال می‌شوند. شواهد مبتنی بر الکتروفیزیولوژی و سایکوفیزیک، حاکی از آن است که این مسیرهای سه‌گانه، الگوهای خاصی از تخریب عمل کردی را در بیماری اسکروز چندگانه (MS) نشان می‌دهند. اگرچه مکان‌یابی دقیق فعالیت عصبی در این مسیرها، با استفاده از fMRI امکان‌پذیر است، تا کنون هیچ مطالعه‌ای با استفاده از fMRI روی تخریب عمل کرد این مسیرها در بیماران MS انجام نشده است. در این پژوهش، به بررسی اختلالات ایجاد شده در عمل کرد این مسیرها در بیماران MS پرداخته شده است. بدین منظور، سه محرک بینایی متفاوت، با فرکانس‌های مکانی و زمانی خاص، برای تحریک اختصاصی این سه مسیر، تولید شده است. این محرک‌ها، به وسیله پروژکتوری کالیبره شده، که در خارج از اتاق اسکنر MRI قرار داشت، به فرد داخل اسکنر نشان داده می‌شد. با استفاده از یک پروتکل استاندارد، از دو گروه سالم و مبتلا به MS (هر گروه شامل ۵ نفر) تصویربرداری fMRI انجام شد. در نهایت، پاسخ‌های به دست آمده در قشر بینایی و ناحیه هسته‌ی زانویی جانبی (LGN)، به طور درون‌گروهی و برون‌گروهی، مورد تحلیل قرار گرفت. آنالیزهای گروهی داده‌های fMRI، با استفاده از مدل خطی عمومی (GLM) و روش تاثیر ثابت، در نرم‌افزار FSL انجام شد، که نتایج به دست آمده، نشان دهنده الگوهای تخریب عمل کردی در قشر بینایی و LGN در گروه MS بود. هم‌چنین، از میان سه مسیر بینایی مگنو، پاروو و کونیو در LGN، تنها در مسیر سلولی مگنو، تخریب معنی‌دار عمل کردی در بیماران MS مشاهده شد.

کلیدواژه‌ها: اسکروز چندگانه (MS)، مسیرهای بینایی، مگنو، پاروو، کونیو، هسته‌ی زانویی جانبی (LGN)، تصویرنگاری عمل کردی با تشدید مغناطیسی (fMRI)

* نویسنده مسئول

نشانی: تهران، خیابان شریعتی، پایین‌تر از پل سیدخندان، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، دانشکده مهندسی برق، اتاق ۲۰۹، کد پستی: ۱۳۵۵-۱۳۱۵

تلفن: ۰۲۱ ۸۴۰۶۲۲۲۹ (۲۱) ۹۸+

دورنگار: ۰۲۱ ۸۸۶۴۲۰۶۶ (۲۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: moghaddam@kntu.ac.ir

۱- مقدمه

سیستم عصبی انسان، از دو بخش سیستم اعصاب مرکزی^۱ (CNS) و سیستم اعصاب محیطی^۲ (PNS)، تشکیل شده است. CNS شامل مغز و نخاع بوده و PNS شامل اعصابی است که از نخاع خارج شده و در سراسر بدن منتشر می‌شوند. روی آکسون نورون‌های عصبی، غلافی به نام میلین وجود دارد که سرعت انتقال پیام‌های عصبی را افزایش می‌دهد.

با توجه به رشد فزاینده‌ی بیماری اسکروز چندگانه^۳ (MS)، که یک بیماری خود-ایمنی است، مطالعات بسیار زیادی در این زمینه صورت گرفته است. در بیماری MS، سیستم ایمنی بدن، به دلایلی ناشناخته، به غلاف میلین آکسون‌ها (غالباً در CNS و به ندرت در PNS) حمله‌ور شده و به آن‌ها آسیب می‌رساند. با آسیب دیدن میلین‌ها، ضایعات یا پلاک‌هایی بر جای می‌ماند که اندازه‌ی آن‌ها از ۱-۲ میلی‌متر تا چند سانتی‌متر متغیر بوده و در نتیجه، سرعت انتقال پیام‌های عصبی در طول اعصاب آسیب دیده کاهش می‌یابد [۱]. اگرچه الیگودندروسیت‌ها^۴ (سلول‌های گلیال میلین‌ساز در CNS) تا حدودی باعث میلین‌دار شدن مجدد آکسون‌ها می‌شوند، اما غلاف‌های میلین جدید، به صورت تجمعی و با طولی کوتاه‌تر از میلین‌های اولیه، در کنار هم نشانه شده و به صورت التهاب‌هایی روی آکسون نورون‌های عصبی مشاهده می‌شوند. اگر جسم سلولی سلول‌های گلیال میلین‌ساز نیز مورد حمله‌ی سیستم ایمنی قرار گیرد، میلین ترمیم نخواهد شد و در نتیجه، آکسون‌ها به طور نسبی یا کامل تخریب می‌شوند. در واقع، علت اصلی ناتوانی عصبی برگشت‌ناپذیر در MS، از بین رفتن آکسون‌ها به همین دلیل ذکر شده می‌باشد. این آسیب‌دیدگی می‌تواند در هر نقطه از مغز یا نخاع رخ دهد و به همین دلیل، علائم MS می‌تواند در هر ناحیه از بدن، بروز پیدا کند. دلیل اصلی ابتلای افراد به MS دقیقاً مشخص نیست، اما معمولاً از ویروس یا نقص ژنتیکی و یا هر دوی آن‌ها، به عنوان عامل ایجاد این بیماری، نام برده می‌شود [۲]. البته عوامل محیطی نیز در ابتلا به MS تاثیرگذار هستند. به طوری که اگر سابقه‌ی ابتلا به MS در بستگان نزدیک وجود داشته یا این بیماری در محل زندگی در بین مردم رایج باشد، احتمال ابتلا به MS افزایش می‌یابد [۳]. منظور از حمله یا عود (بازگشت) در بیماری MS، بدتر شدن ناگهانی وضعیت بیمار است که به صورت نشانه‌هایی که طی یک یا دو روز پیش‌رفت می‌کنند، ظاهر می‌شود. این نشانه‌ها ممکن است کاملاً جدید بوده و یا

مشابه نشانه‌های قبلی بیماری باشند. منشا حمله‌ها، مناطق کانونی التهاب‌های عصبی هستند. از این‌رو، تشخیص به موقع التهاب‌ها و مصرف دارو برای کاهش سریع التهاب، می‌تواند از وقوع حمله جلوگیری کند. حمله‌ها ممکن است برای روزها، ماه‌ها و یا سال‌ها دیده نشوند [۴].

در بیماران MS، بسته به محل و شدت حمله‌ی ایمنی و آسیب وارد شده به نورون‌ها، علائم متنوعی آشکار می‌شود. وقوع عود در این بیماری، رایج بوده و درصد بالایی از مبتلایان به MS آن را تجربه می‌کنند. پس از وقوع اولین حمله، معمولاً علائمی مانند تاری دید یا دوبینی در فرد مشاهده می‌شود، اما بیمار با مصرف دارو بهبود پیدا کرده و به وضعیت طبیعی باز می‌گردد. با این حال، پس از مدتی (حدود ۶ ماه یا حتی ۲-۳ سال بعد) که علامتی دیده نمی‌شود و وضعیت بیمار پایدار است، حمله‌ی بعدی رخ می‌دهد. البته این امکان نیز وجود دارد که بیماری بدون هیچ دوره‌ی بهبودی ادامه یافته و پیشرفت کند [۵]. از جمله مهم‌ترین علائمی که ممکن است در بیماری MS مشاهده شود، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد [۶]:

۱- علائم ماهیچه‌ای: مانند بی‌حسی، حس‌های غیرطبیعی و مورمور شدن، حس درد در هر ناحیه از بدن، اختلال در حرکت دست‌ها یا پاها، اختلال در راه رفتن، لرزش در یک دست یا پا، اختلال در جهت‌گیری و حرکات کوچک، احساس ضعف و خستگی

۲- علائم شکمی و مثانه‌ای: مانند بی‌اختیاری ادرار و یبوست

۳- علائم جنسی: مانند مشکلات نعوذ و خشکی واژن

۴- علائم گفتاری و اختلال در جویدن و بلعیدن

۵- علائم بینایی: مانند دوبینی، حرکات چشمی سریع و غیرارادی و کاهش بینایی، که معمولاً در یک چشم رخ می‌دهد مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که حدود نیمی از بزرگسالان مبتلا به MS، درگیر علائم افسردگی نیز هستند که حتی بیش از ناتوانی‌های جسمی، کیفیت زندگی آن‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. ارتباط متقابلی میان افسردگی و سایر علائم متداول بیماری MS، مانند خستگی مفرط، فرسودگی و عدم عمل‌کرد شناختی صحیح، مشاهده شده است، به گونه‌ای که باعث تشدید یک‌دیگر شده، در نتیجه منجر به محدودیت در فعالیت و مشارکت اجتماعی فرد گردیده و بیمار را با چالش‌های فراوانی در ارتباط با محیط پیرامون مواجه می‌سازد [۷، ۸]. تخمین زده شده است که نیمی از افراد مبتلا به MS، از نظر عمل‌کردهای

^۱ Multiple Sclerosis

^۲ Oligodendrocyte

^۱ Central Nervous System

^۲ Peripheral Nervous System

و عمل کردی مسیرهای آوران بینایی صورت گرفته است. بر این اساس، با توجه به این که تا کنون مطالعه‌ای با استفاده از fMRI روی بیماران MS در زمینه‌ی بررسی اختلالات عمل کردی مسیرهای بینایی مگنو، پاروو و کونیو، که در ناحیه‌ی LGN قرار دارند، انجام نشده است، در این مقاله با استفاده از fMRI به بررسی این اختلالات عمل کردی پرداخته خواهد شد. بدین منظور، از محرک‌های بینایی، که هر یک از سه مسیر بینایی فوق را به طور اختصاصی تحریک می‌کنند، استفاده خواهد شد. به نظر می‌رسد بتوان به کمک fMRI و روش‌های تحریک بینایی مناسب، الگوهای خاصی از عمل کرد غیرطبیعی مسیرهای بینایی در ناحیه‌ی LGN بیماران MS را شناسایی کرد.

۱-۲- مروری بر مطالعات پیشین

تا کنون تعدادی مطالعه‌ی ساختاری و عمل کردی با هدف بررسی تاثیرات بیماری MS روی سیستم بینایی صورت گرفته که در این بخش، پس از بیان برخی مقدمات، به آن‌ها اشاره خواهد شد.

التهاب عصب بینایی^۲ (ON) یکی از رایج‌ترین نشانه‌های ابتلا به بیماری MS است. به وجود آمدن التهاب‌ها و ضایعه‌ها روی مسیر تشعشع بینایی^۳ (OR)، که در شکل (۱) نشان داده شده است، با ایجاد تاخیر در سیگنال دریافت شده از روی قشر بینایی در آزمون برانگیخته‌ی بینایی، در ارتباط است. با سنجش ضخامت لایه‌ی فیبر عصبی شبکیه^۴ (RNFL) به کمک روش مقطع‌نگاری همدوسی نوری^۵ (OCT)، اسکن قطبش سنجی لیزری^۶ و یا لیزر روبشی هم‌کانون^۷، می‌توان بروز ON را تشخیص داد. امروزه برای تشخیص بیماری MS و التهاب‌های بینایی، معمولاً به دلیل زمان‌بر بودن و هزینه‌ی بالا، از روش‌هایی مانند تصویربرداری MRI استفاده نمی‌شود، اما در مواردی خاص، به منظور آگاهی از تغییرات ساختاری سیستم اعصاب مرکزی، میزان پیشرفت بیماری، اندازه‌گیری میزان انحطاط و تحلیل اعصاب بینایی، از تصویربرداری MRI بهره گرفته می‌شود [۱۴]. تصاویر MRI با وزن T2، ضایعه‌های ایجاد شده روی اعصاب بینایی (ناشی از افزایش گادولینیم در محل التهاب‌ها) را به صورت نقطه‌هایی با شدت روشنایی زیاد نشان می‌دهند. هم‌چنین، روش تصویربرداری تانسور انتشار^۸ (DTI)، بیان‌گر اطلاعاتی در مورد یک‌پارچگی مسیرهای بینایی می‌باشد [۱۲].

شناختی، مانند سرعت پردازش اطلاعات، توجه، تمرکز، حافظه، توانایی قضاوت و وظایف اجرایی، دچار مشکل می‌شوند، که این اختلالات ناشی از کاهش ارتباط بین برخی نواحی مغزی در اثر آسیب به مسیرهای ارتباطی می‌باشد [۹، ۱۰].

افرادی که به بیماری MS مبتلا می‌شوند، در محدوده‌ی سنی حدود ۲۰ تا ۵۰ سال بوده و امید به زندگی در این افراد، حدود ۵ تا ۱۰ سال کم‌تر از افراد سالم می‌باشد [۱۱]. این افراد که در سنین جوانی یا میان‌سالی قرار دارند، به عنوان موتور حرکتی و سرمایه‌های انسانی یک جامعه به حساب می‌آیند و این موضوع، اهمیت تشخیص به‌موقع و درمان این بیماری را آشکار می‌سازد.

۱-۱- طرح مساله

تا کنون هیچ‌گونه درمان قطعی برای بیماری MS شناخته نشده و درمان‌های موجود، صرفاً به منظور کاهش سرعت پیشرفت بیماری، کنترل و از بین بردن مقطعی علائم و مشکلات و بالا بردن سطح کیفی زندگی بیمار می‌باشند.

از آن‌جا که هنوز دلایل ابتلا، زمان بروز حمله‌ها، زمان پیشرفت بیماری به مرحله‌ی بعد و زمان درگیر شدن با ناتوانی‌های جسمی به طور دقیق مشخص نیست، پیش‌بینی روند این بیماری بسیار دشوار است. با این حال، می‌توان امیدوار بود که با تشخیص قطعی و سریع (در مراحل ابتدایی) و شروع به موقع فرایند درمان، از پیشرفت سریع بیماری MS جلوگیری نمود و به بیماران MS کمک کرد تا از یک زندگی نسبتاً طبیعی برخوردار شوند. از این‌رو لازم است تا با بهره‌گیری از روش‌های تصویربرداری ساختاری و عمل کردی مغز، شناخت بیش‌تری از اختلالات ساختاری و عمل کردی مغزی ناشی از این بیماری به دست آید تا تفاوت ساختاری و عمل کردی مغز افراد سالم و مبتلا به MS مشخص شود.

نشان داده شده است که اختلالات بینایی، مانند دوبینی، کوررنگی و یا حتی نابینایی موقت در یکی از چشم‌ها، از علائم اصلی و کلیدی بیماری MS می‌باشد [۱۲]. در واقع، در افراد مبتلا به MS، عمل کرد سیستم بینایی، به‌ویژه در مسیرهای بینایی و ناحیه‌ی هسته‌ی زانویی جانبی^۱ (LGN)، که نقشی اساسی در رله کردن اطلاعات بینایی از شبکیه به قشر بینایی بر عهده دارد، دچار اختلال می‌شود [۱۳]. هم‌چنین در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های زیادی در زمینه‌ی تصویربرداری ساختاری

^۵ Optical Coherence Tomography

^۶ Scanning Laser Polarimetry

^۷ Confocal Scanning Laser

^۸ Diffusion Tensor Imaging

^۱ Lateral Geniculate Nucleus

^۲ Optic Neuritis

^۳ Optic Radiation

^۴ Retinal Nerve Fibre Layer

در راستای شناسایی مسیرهای بینایی مگنو، پاروو و کونیو و ویژگی‌های فیزیولوژیکی آن‌ها، از دهه‌ی ۸۰ میلادی مطالعاتی آغاز شده است. هدف از انجام این مطالعات، تفکیک پاسخ مسیرهای مگنو و پاروو در میمون ماکاک، که از نظر ژنتیکی شباهت زیادی با انسان دارد، بود [۲۰-۱۸]. پس از آن، مطالعه‌ای روی مسیر کونیو در نوع دیگری از میمون انجام شده و ویژگی‌های هر سه مسیر منتشر گردید [۲۱]. بر اساس نتایج منتشر شده، مسیر مگنو به محرک‌های بینایی با فرکانس مکانی پایین و فرکانس زمانی بالا و بر خلاف آن، مسیر پاروو به محرک‌های بینایی با فرکانس مکانی بالا و فرکانس زمانی پایین، بیش‌ترین پاسخ را از خود نشان داده و مشخصه‌ی فرکانس زمانی و مکانی محرک‌های بینایی مسیر کونیو، مابین دو مسیر دیگر می‌باشد. در مقالات متعدد دیگری خصوصیت رنگی محرک هر یک از این سه مسیر بینایی ذکر شده است [۲۵-۲۲]. آگاهی از مشخصات رنگ و فرکانس مکانی و زمانی تحریک‌کننده‌ی هر یک از این مسیرها، می‌تواند برای طراحی محرک‌های بینایی خاص هر مسیر، راه‌گشا باشد.

در مطالعه‌ای که با هدف نقشه‌برداری عمل‌کردی پردازش رنگ در سیستم بینایی انسان توسط fMRI انجام شد، مسیرهای مگنو و پاروو با محرک بینایی بسیار ساده‌ای به شکل نور رنگی چشمک‌زن و با فرکانس‌های متفاوت، تحریک شدند [۲۶]. در سال ۲۰۱۴، مقاله‌ای با موضوع نقشه‌برداری عمل‌کردی لایه‌های مگنو و پاروو در ناحیه‌ی LGN انسان توسط fMRI منتشر شد که در آن برای مسیرهای مگنو و پاروو، الگوهای تحریک شطرنجی پیشنهاد داده شد [۲۷]. در پژوهش حاضر، پارامترهای زمانی و مکانی محرک بینایی مسیر مگنو و پاروو همانند مقاله‌ی [۲۷] انتخاب شده‌اند.

۱-۳- ساختار مقاله

مطابق آن‌چه در بخش‌های پیش گفته شد، در این مقاله برای اولین بار به بررسی اختلالات عمل‌کردی هر یک از مسیرهای بینایی مگنو، پاروو و کونیو در بیماران MS توسط fMRI پرداخته شده است. لذا در ابتدا برای درک بهتر نحوه‌ی انتقال اطلاعات بینایی از شبکیه^۷ به سطوح بالاتر، اطلاعاتی در مورد ساختار و فیزیولوژی شبکیه، مسیرهای بینایی و ناحیه‌ی LGN ارائه می‌شود. سپس با توجه به مقالات و مطالعات انجام شده

در یک مطالعه که با هدف اندازه‌گیری ضخامت RNFL با روش OCT صورت گرفته، مشاهده شده است که در بیماران MS که با ON مواجه هستند، ضخامت RNFL کاهش می‌یابد [۱۵]. در مطالعه‌ای پیرامون بیماران مبتلا به اختلالات طیف میلین اعصاب بینایی^۱ (NMOSD)، که بیماری MS را نیز در بر می‌گیرد، مسیرهای بینایی پشتی^۲ با استفاده از تصاویر MRI سه‌بعدی با وزن T1 و نیز DTI و مسیرهای بینایی جلویی^۳ با استفاده از OCT مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج به دست آمده از این مطالعه، نشان دهنده‌ی کاهش ضخامت RNFL، کاهش حجم ناحیه‌ی LGN و قشر بینایی اولیه^۴ (V1) و کاهش یک پارچگی مسیر تشعشع بینایی (OR) بود [۱۶].

در مراحل ابتدایی بیماری MS، آسیب‌های وارد شده به فیبر عصبی در داده‌های ساختاری، بر خلاف داده‌های عمل‌کردی، به خوبی قابل تشخیص نیستند. از این‌رو، صرفاً استفاده از داده‌های ساختاری، موجب پنهان ماندن بیماری و پیش‌رفت آن تا مراحل بعدی می‌شود [۶]. این مطلب نشان دهنده‌ی اهمیت داده‌های عمل‌کردی در تشخیص زودهنگام بیماری MS می‌باشد. مواسات و هم‌کارانش، با ثبت سیگنال‌های الکتروانسفالوگرافی^۵ (EEG) از ناحیه‌ی پس‌سری مغز (روی قشر بینایی) حین یک تحریک بینایی، به بررسی تاثیر بیماری MS روی موج P100 پرداختند. مشاهده شد که در بیماران MS نسبت به افراد سالم، تاخیر زمانی موج P100 (بیش‌تر از ۱۱۸ میلی‌ثانیه)، نشان دهنده‌ی آسیب میلین، و کاهش دامنه‌ی موج P100، نشان دهنده‌ی آسیب آکسون می‌باشد [۱۷]. با این حال، سیگنال EEG برابند کلیه‌ی فعالیت‌های عصبی نورون‌های مغز بوده و اطلاعات دقیقی از مکان فعالیت و منطقه‌هایی که بر اثر بیماری آسیب دیده‌اند، را شامل نمی‌شود.

روش fMRI بهترین روش برای بررسی ناهنجاری‌های عمل‌کردی ایجاد شده در نواحی مختلف مغز با تفکیک مکانی^۶ بالا می‌باشد. مطابق شواهدی که بیان‌گر تغییرات ساختاری و عمل‌کردی در نواحی بینایی قشر مغز بیماران MS هستند، آزمایش‌های fMRI نیز فعالیت کم‌تر در قشر بینایی مبتلایان به MS (هم بیماران دارای ON و هم بدون ON) نسبت به افراد سالم را نشان داده‌اند [۱۲]. البته تا کنون اختلالات عمل‌کردی مربوط به هر یک از مسیرهای بینایی مگنو، پاروو و کونیو در بیماران MS با استفاده از fMRI مورد بررسی قرار نگرفته است.

^۵ Electroencephalography

^۶ Spatial Resolution

^۷ Retina

^۱ Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

^۲ Posterior Visual Pathways

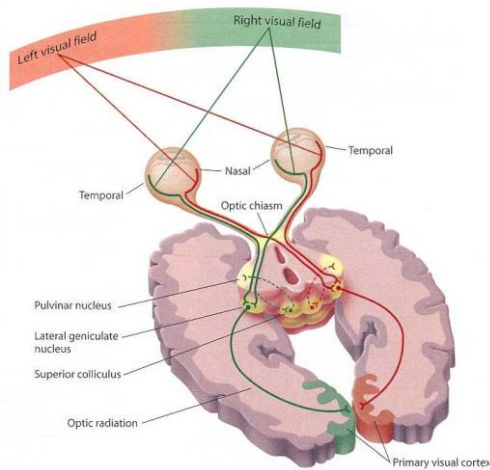
^۳ Anterior Visual Pathways

^۴ Primary Visual Cortex

روی داده‌های دریافتی انجام می‌دهد، اطلاعات رنگ، روشنایی و تاریکی، حرکت، شکل، لبه‌ها و ... را استخراج می‌کند.

۲-۱-۱- مسیرهای بینایی

پیام‌های عصبی بینایی از طریق عصب بینایی، شبکه‌ی هر چشم را ترک می‌کنند. مطابق شکل (۱)، در محل کیاسمای بینایی^۷، نیمه‌ای از فیبرهای عصبی اعصاب بینایی که مسئول میدان دید سمت چپ هستند، از نیمه‌ای که مسئول میدان دید سمت راست هستند، جدا شده و مسیرهای بینایی^۸ را می‌سازند. اطلاعات مربوط به میدان دید سمت راست، به LGN سمت چپ و اطلاعات مربوط به میدان دید سمت چپ، به LGN سمت راست می‌روند [۲۸].



شکل (۱) - ساختار سیستم بینایی انسان؛ اعصاب بینایی از شبکه خارج شده و در کیاسمای بینایی، اطلاعات مربوط به میدان دید راست و چپ به ترتیب به LGN سمت چپ و راست رفته و سپس از طریق تشعشع بینایی (OR) اطلاعات به مراکز سطح بالاتر در لوب بینایی فرستاده می‌شوند [۲۹]

فیبرهای عصبی حاوی اطلاعات، از طریق تشعشع بینایی^۹ به قشر بینایی اولیه^{۱۰} در ناحیه‌ی شیار کالکارین^{۱۱} لوب پس‌سری می‌روند. علاوه بر آن، فیبرهای بینایی به نواحی دیگری از مغز نیز می‌روند که از آن جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱- هسته‌ی فوق‌کیاسمایی^{۱۲} در هیپوتالاموس: جهت کنترل ریتم‌های شبانه‌روزی بدن

در این زمینه، رویکرد این مقاله برای تحریک بینایی جداگانه‌ی هر یک از مسیرهای بینایی مگنو، پاروو و کونیو جهت بررسی اختلالات عمل کردی هر یک از این مسیرها در بیماران MS توسط fMRI، توضیح داده خواهد شد. در ادامه، مشخصات جمعیت مورد تحقیق و نحوه‌ی اخذ داده‌های fMRI از آن‌ها مطرح شده و پس از آن به روش‌های مورد استفاده برای آنالیز داده‌های fMRI، از جمله پیش‌پردازش و تحلیل‌های آماری، پرداخته خواهد شد. در نهایت، نتایج به دست آمده، ارائه شده و در مورد آن‌ها بحث خواهد شد.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- فیزیولوژی بینایی

شبکیه، بخش حساس به نور در چشم بوده و از سلول‌های گیرنده‌ی نور تشکیل شده است که حاوی مولکول‌های پروتئینی مخصوصی به نام اوپسین^۱ می‌باشند. در انسان‌ها، دو نوع اوپسین در بینایی نقش دارند که در ساختار سلول‌های مخروطی^۲ و استوانه‌ای^۳ قرار داشته و هر یک وظیفه‌ی خاص خود را در دریافت و انتقال اطلاعات بینایی بر عهده دارند. سلول‌های مخروطی، مسئول تشخیص رنگ بوده و سلول‌های استوانه‌ای، وظیفه‌ی تشخیص شدت روشنایی را بر عهده دارند.

سلول‌های مخروطی به سه دسته‌ی S، M و L تقسیم می‌شوند که هر یک از آن‌ها به طور خاص نسبت به یکی از سه طیف رنگ آبی، سبز و قرمز حساسیت بیشتری دارند. در واقع، مخروط نوع S در نور با طول موج کوتاه (حدود ۴۴۵ نانومتر)، مخروط نوع M در نور با طول موج متوسط (حدود ۵۳۷ نانومتر) و مخروط نوع L در نور با طول موج بلند (حدود ۵۷۰ نانومتر) بیش‌ترین حساسیت و پاسخ‌دهی را از خود نشان می‌دهد. بدین ترتیب، بسته به این‌که نور با چه طول موجی به چشم برخورد کند، این سه دسته مخروط با شدت متفاوت تحریک شده و پیام‌های عصبی بینایی از برابند فعالیت آن‌ها تولید می‌شوند. پیام‌های عصبی تولید شده، از طریق آکسون سلول‌های عقده‌ای^۴ شبکیه، که عصب بینایی^۵ را تشکیل می‌دهند، به ناحیه‌ی هسته‌ی زانویی جانبی^۶ (LGN) ارسال شده و از آن‌جا به قشر بینایی مغز فرستاده می‌شوند. مغز با پردازش‌هایی که

^۷ Optic Chiasm

^۸ Optic Tracts

^۹ Optic Radiation

^{۱۰} Primary Visual Cortex

^{۱۱} Calcarine Sulcus

^{۱۲} Suprachiasmatic Nucleus

^۱ Opsin

^۲ Cone Cells

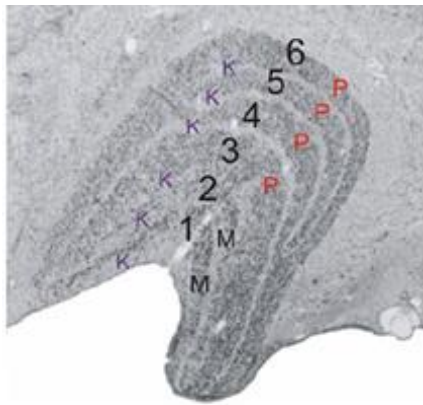
^۳ Rod Cells

^۴ Ganglion Cells

^۵ Optic Tracts

^۶ Lateral Geniculate Nucleus

هستند که تعداد آنها بسیار کم تر از دو نوع قبلی بوده و به صورت لایه‌های نازکی بین لایه‌های مگنو و پاروو قرار گرفته‌اند. بر اساس نظریه‌ی فرایند مخالف^۴، که در سال ۱۸۷۸ توسط هرینگ پیشنهاد شد، بینایی رنگی چشم انسان بر اساس اطلاعات منتقل شده توسط دو کانال رنگی (رنگ‌های مخالف سبز-قرمز و آبی-زرد) و یک کانال روشنایی-تاریکی، عمل کرده و کنترل می‌شود. ورودی این کانال‌ها از سلول‌های مخروطی S، M و K بوده و به لایه‌های متشکل از سلول‌های پاروو، کونیو و مگنو در ناحیه‌ی LGN ختم می‌شوند. [۲۷، ۱۳].



شکل (۲) - ساختار لایه‌ای LGN و محل قرارگیری سلول‌های مگنو، پاروو و کونیو [۳۲]

۲-۲- رویکرد پیشنهادی

همان‌گونه که پیش‌تر نیز گفته شد، بر اساس بررسی‌های انجام شده، تا کنون هیچ مطالعه‌ای با هدف بررسی اختلال عمل کردی در هر یک از مسیرهای بینایی ناحیه‌ی LGN در بیماران MS توسط fMRI صورت نگرفته است، در حالی که دقت مکانی بالای این روش می‌تواند مکان‌یابی دقیق فعالیت عصبی را امکان‌پذیر نماید. در این پژوهش، سعی بر آن است تا با مطالعه مکان‌یابی فعالیت عصبی در مسیر بینایی، رویکردی نوین برای شناسایی به موقع و پایش پیش‌رفت بیماری MS، ارائه گردد. بدین منظور، ابتدا با توجه به مطالعات انجام شده در زمینه‌ی شناسایی مسیرهای بینایی مگنو، پاروو و کونیو و ویژگی‌های فیزیولوژیکی آنها، الگوی تحریک پیشنهادی این مقاله برای تحریک جداگانه‌ی هر یک از این مسیرها، معرفی می‌شود. در ادامه، نحوه‌ی اعمال تحریک بینایی طراحی شده توسط نرم‌افزار سایکوپای^۵ [۳۳] و پروتکل‌های مورد استفاده برای تصویربرداری

۲- هسته‌های پره‌تکتال^۱: جهت کنترل حرکات رفلکسی چشم‌ها در تمرکز روی اشیای مهم و برای فعال کردن رفلکس مردمک به نور

۳- درون برجستگی فوقانی^۲: جهت کنترل حرکات سریع و جهت‌دار چشم‌ها

۴- درون هسته‌ی زانویی شکمی جانبی^۳ در تالاموس و سپس به نواحی قاعده‌ای مغز در پیرامون آن: احتمالاً جهت کمک به برخی از اعمال رفتاری بدن [۲۸]

۲-۱-۲- ناحیه‌ی LGN

اکثر فیبرهای عصب بینایی، از شبکه‌ی به هسته‌ی زانویی جانبی (LGN) منتهی می‌شوند که در انتهای پشتی تالاموس قرار گرفته است. پیام‌های دریافت شده از هر دو چشم در LGN از هم جدا نگه داشته می‌شوند. همچنین LGN از قشر بینایی، ناحیه‌ی SC، ساقه‌ی مغز و دیگر هسته‌های تالاموس نیز ورودی دریافت می‌کند که این پیام‌ها می‌توانند تحریکی، مهارتی یا تعدیلی باشند [۳۰]. LGN، فیدبک‌های قوی از قشر بینایی اولیه را دریافت می‌کند [۳۱]. در نتیجه، LGN دو وظیفه‌ی اصلی را بر عهده دارد:

۱- رله کردن دقیق اطلاعات بینایی از شبکه‌ی به قشر بینایی، به طوری که مانند یک دروازه، میزان عبور پیام‌ها را کنترل می‌کند
۲- عمل کرد این ناحیه به گونه‌ای است که اطلاعاتی که از دو نیمه‌ی راست و چپ آن به قشر بینایی منتقل می‌شوند، به صورتی وابسته باشند که تصویر درستی از جسم سه‌بعدی در فضا ایجاد شود. LGN به سیستم بینایی کمک می‌کند تا عمل کرد دقیق‌تری در پردازش اطلاعات دریافتی از محیط داشته باشد.

مطابق شکل (۲)، LGN از شش لایه‌ی اصلی تشکیل شده است. لایه‌های ۱ و ۲، لایه‌های درشت‌سلول یا مگنو نام دارند و اطلاعات مربوط به شدت روشنایی را منتقل می‌کنند. این سلول‌ها دارای آکسونی ضخیم بوده، از این‌رو مسیری با سرعت بالا را برای هدایت پیام‌های عصبی به قشر بینایی فراهم می‌سازند. لایه‌های ۳ تا ۶ را لایه‌های ریزسلول یا پاروو می‌نامند، زیرا دارای تعداد زیادی نورون کوچک و متوسط هستند که آکسون‌های آنها باریک‌تر از سلول‌های مگنو می‌باشد. در نتیجه، سرعت هدایت در مسیرهای پاروو، کم‌تر از مسیرهای مگنو است. سلول‌های کونیو نیز بخشی از سیستم ریزسلول

^۴ Opponent Process Theory

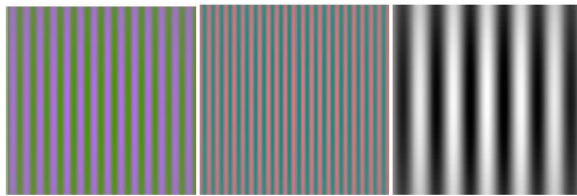
^۵ PsychoPy

^۱ Pretectal Nuclei

^۲ Superior Colliculus

^۳ Ventral Lateral Geniculate Nucleus

جابه‌جایی‌های فازی، طراحی شدند. محرک اختصاصی مگنو به رنگ سیاه و سفید و دارای فرکانس مکانی پایین (۰/۵ cpd) و فرکانس زمانی بالا (۱۵ Hz) می‌باشد. محرک اختصاصی مسیر پاروو به رنگ قرمز-سبز و دارای رنگ‌هایی با کنتراست بالا و درخشندگی یکسان، با فرکانس مکانی بالا (۲ cpd) و فرکانس زمانی پایین (۵ Hz) می‌باشد. در نهایت، محرک اختصاصی مسیر کونیو به رنگ آبی (مایل به بنفش)-زرد (مایل به سبز) و دارای رنگ‌هایی با کنتراست بالا و درخشندگی یکسان بوده و مشخصه‌ی فرکانسی آن بین دو محرک قبلی است. در واقع، فرکانس مکانی آن ۱ cpd و فرکانس زمانی آن ۱۰ Hz در نظر گرفته شده است. نتیجه‌ی این طراحی در شکل (۳) قابل مشاهده می‌باشد.



(ا) محرک Magno (ب) محرک Parvo (ج) محرک Koniio

شکل (۳) - محرک‌های مسیرهای سه‌گانه‌ی بینایی. آ: محرک اختصاصی مسیر مگنو به رنگ سیاه و سفید با فرکانس مکانی پایین (۰/۵ cpd) و فرکانس زمانی بالا (۱۵ Hz). ب: محرک اختصاصی مسیر پاروو به رنگ قرمز-سبز، دارای رنگ‌هایی با کنتراست بالا و درخشندگی یکسان، با فرکانس مکانی بالا (۲ cpd) و فرکانس زمانی پایین (۵ Hz). به دلیل تبدیلات فضای رنگی DKL به RGB و کالیبراسیون، محرک پاروو به رنگ قرمز تیره -سبز تیره مشاهده می‌شود. ج: محرک اختصاصی مسیر کونیو به رنگ آبی مایل به بنفش-زرد مایل به سبز، دارای رنگ‌هایی با کنتراست بالا و درخشندگی یکسان، با فرکانس مکانی ۱ cpd و فرکانس زمانی ۱۰ Hz. به دلیل تبدیلات فضای رنگی DKL به RGB و کالیبراسیون، محرک کونیو به رنگ بنفش-سبز مشاهده می‌شود

این محرک‌ها به وسیله‌ی یک پروژکتور در خارج از اتاق دستگاه MRI، روی پرده‌ای که در مرکز تخت قرار داشت، تابانده شده، به افراد نمایش داده می‌شد و هر فرد، تصویر را توسط آینه‌ی مخصوصی که روی کویل سر قرار می‌گرفت، مشاهده می‌کرد. نور اتاق نیز برای مشاهده‌ی هر چه بهتر رنگ‌ها، خاموش گردید. لازم به ذکر است که فضای رنگی استفاده شده توسط نمایش‌گرهای تحریک، با نمایش‌گرهای معمولی و چاپ‌گرها متفاوت است. برای تولید محرک‌های بینایی، از فضای رنگ

ساختاری و عمل‌کردی از سیستم بینایی مبتلایان به MS و افراد سالمی که در این پروژه مشارکت داشته‌اند، به طور کامل تشریح خواهد شد. در طراحی الگوهای استفاده شده برای مسیرهای مگنو و پاروو، از [۲۷] الهام گرفته شده و طراحی الگوی مسیر کونیو بر اساس مجموع نتایج مطالعات محدود صورت گرفته و ویژگی‌های فرکانس مکانی و زمانی منتشر شده در مورد آن استوار بوده است. پس از انجام پیش‌پردازش‌های لازم روی تصاویر عمل‌کردی هر فرد و حذف آرتیفکت‌ها، بستر لازم برای پردازش‌ها و آنالیزهای درون‌گروهی (گروه افراد سالم و بیمار به صورت جداگانه) و بین‌گروهی (مقایسه‌ی بین گروه سالم و بیمار)، به منظور آشکارسازی فعالیت ناحیه‌ی LGN و سه مسیر بینایی به صورت جداگانه، فراهم شده است. لازم به ذکر است که برای ساخت مدل محرک جهت آنالیز تصاویر ثبت شده و آشکارسازی نواحی فعال مغزی حین نمایش هر یک از محرک‌ها، از مدل خطی عمومی^۱ (GLM) استفاده شده است. همچنین در مدل‌سازی آماری، جهت انجام آنالیز بین‌گروهی، مدل تاثیر ثابت^۲ مورد استفاده قرار گرفته است.

۲-۳- الگوهای پیشنهادی برای تحریک بینایی

در این مقاله، سه محرک^۳ بینایی با فرکانس‌های زمانی و مکانی و شدت روشنایی متفاوت، برای تحریک جداگانه‌ی سه مسیر مگنو، پاروو و کونیو تولید شده است. این سه محرک، متناسب با ویژگی‌های فیزیولوژیکی هر کدام از این مسیرها طراحی شده‌اند. با توجه به مطالبی که در بخش ۲-۱-۲ بیان شد، محرک‌هایی که تنها شامل اطلاعات روشنایی (بدون مدولاسیون کروماتیک) هستند، به طور خاص سلول‌های مگنو را تحریک می‌کنند. در مقابل، با توجه به ویژگی‌های سلول‌های پاروو و کونیو، مدولاسیون کروماتیک (بدون هر گونه تغییرات در شدت روشنایی) باعث ایجاد پاسخ در سلول‌های مذکور می‌شود [۱۱]. در این پژوهش، برای تولید محرک بینایی با خصوصیات بالا، از پارامترهای مکانی و زمانی ذکر شده برای مسیرهای مگنو و پاروو در مقاله‌ی دنیسون و هم‌کارانش [۲۷]، استفاده شده است. همچنین، با توجه به مطالعات پیشین، مقادیر فرکانس مکانی و زمانی تحریک‌کننده‌ی مسیر کونیو، مابین مقادیر مربوط به دو مسیر دیگر در نظر گرفته شد. بر اساس مجموع مطالب ذکر شده، با استفاده از نرم‌افزار سایکوپای [۳۳]، محرک‌های جداگانه‌ای برای هر یک از مسیرهای بینایی مگنو، پاروو و کونیو تولید شد. این محرک‌ها به فرم توری سینوسی تمام‌صفحه با

^۲ Stimuli

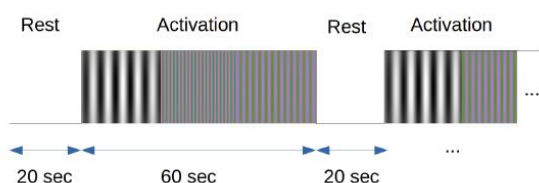
^۱ General Linear Model

^۲ Fixed-Effect

MRI می‌باشد. ترتیب نمایش بلوک‌های تحریک M، P و K بین بلوک‌های R، برای افراد به صورت تصادفی انتخاب شده است.

R M P K R M K P R P M K R P K M R K P M R

هر بلوک تحریک به مدت ۲۰ ثانیه (۱۰ تصویر حجمی fMRI) نشان داده شده است. برای هر فرد، کل زمان اخذ داده‌های fMRI، برابر با ۷ دقیقه (۵ دقیقه حین تحریک بینایی و ۲ دقیقه حالت استراحت) و معادل ۲۱۰ تصویر حجمی fMRI می‌باشد. زمان‌بندی نمایش الگوهای تحریک به طور نمادین در شکل (۴) نشان داده شده است.



شکل (۴) - زمان‌بندی نمایش الگوهای بلوکی تحریک

۴-۲ - مشخصات افراد شرکت‌کننده

تعداد افراد شرکت‌کننده برابر با ۱۰ نفر و متشکل از دو گروه سالم و بیماران مبتلا به MS می‌باشد. گروه افراد بیمار، متشکل از ۴ زن و ۱ مرد با میانگین سنی و انحراف معیار $28/2 \pm 3/81$ سال و گروه افراد سالم، شامل ۳ زن و ۲ مرد با میانگین سنی و انحراف معیار $28/2 \pm 2/71$ سال بوده که میانگین سنی دو گروه با هم مطابقت دارد. اطلاعات افراد شرکت‌کننده در جدول (۲) به صورت خلاصه ارائه شده است.

جدول (۲) - مشخصات افراد شرکت‌کننده در ثبت داده

گروه	تگ	سن	جنسیت	$m \pm \sigma$
MS	M1	۳۰	F	$28/2 \pm 3/81$
	M2	۲۴	F	
	M3	۲۴	M	
	M4	۲۹	F	
	M5	۳۴	F	
سالم	N1	۲۶	M	$28/2 \pm 2/71$
	N2	۳۲	F	
	N3	۲۶	F	
	N4	۲۶	F	
	N5	۳۱	M	

کالیبره شده‌ی DKL استفاده شد که در آن محرک به وجود آمده دارای درخشندگی ثابت می‌باشد. فضای رنگ DKL با ابتدای نام سه محقق مطرح‌کننده‌ی آن نام‌گذاری شده و کروی شکل می‌باشد. محور عمودی آن محور درخشندگی، و دو محور دیگر، محورهای رنگی (L-M, L+M-S) می‌باشند. در ابتدا، ماتریس تبدیل DKL به RGB محاسبه شد. این ماتریس که در جدول (۱) آورده شده است، با استفاده از روابط اسمیت-پوکورنی^۱ و با ورودی طیف توانی پروژکتور، محاسبه گردید. در انجام این طرح از پروژکتور Hitachi CP-X2510Z که دارای فناوری ساخت 3LCD می‌باشد، استفاده شده است.

جدول (۱) - ماتریس تبدیل DKL به RGB

	Lum	L-M	L+M-S
R	۱/۰۰۰	۱/۰۰۰	-۰/۴۵۴۷
G	۱/۰۰۰	-۱۷۴۳/۰	۱۷۴۳/۰
B	۱/۰۰۰	۰۰۰۵/۰	-۰۰۰۰/۱

به نظر می‌رسد که محرک‌های پاروو و کونیو در شکل (۳-ب و ج) به ترتیب قرمز-سبز و آبی مایل به بنفش-زرد مایل به سبز نیستند که علت آن استفاده از فضای رنگی DKL در طراحی محرک‌ها می‌باشد. به همین دلیل، کالیبراسیون رنگ پروژکتور برای اعمال صحیح تحریک بینایی ضروری بوده و در این پروژه پیش از اعمال تحریک برای هر فرد، انجام گرفته است. برای اندازه‌گیری طیف توانی پروژکتور در طول موج‌های مختلف، از دستگاه اسپکتروفوتورادیومتر مدل Konica Minolta CS-2000 متعلق به گروه پژوهشی نمایش رنگ و پردازش تصاویر موسسه‌ی پژوهشی علوم و فناوری رنگ و پوشش استفاده شده است. این دستگاه قادر به ثبت طیف توانی در طول موج‌های مختلف نقاط مختلف تصویر می‌باشد. وصله‌های رنگی روی پرده‌ی پشتی پروژکتور نمایش داده شده و در پشت پرده، دستگاه طیف توانی نقطه‌ی وسط پرده را اندازه‌گیری می‌کند. سپس با وارد کردن طیف‌های توانی کانال‌های قرمز، سبز و آبی در نرم‌افزار سایکوپای، ماتریس تبدیل بین دو مختصات رنگی، قابل محاسبه می‌باشد. جهت مقایسه‌ی سطح فعالیت در سه مسیر مگنو، پاروو و کونیو به محرک خنثی (خاکستری) نیاز است که سطح استراحت^۲ نام داشته و به اختصار با حرف R نمایش داده می‌شود. محرک مربوط به مسیرهای مگنو، پاروو و کونیو نیز به ترتیب با حروف M، P و K نمایش داده می‌شوند. دنباله‌ی زیر نشان دهنده‌ی الگوی نمایش بلوکی این محرک‌ها به یک فرد در داخل اسکرن

^۲ Rest

^۱ Smith Pokorny

۲-۶- آنالیز داده‌های fMRI

آنالیز داده‌های fMRI با استفاده از نرم‌افزار FSL صورت گرفته است. عملیات انجام شده در مرحله‌ی پیش‌پردازش به شرح زیر می‌باشد:

- ۱- استخراج مغز از مجسمه و حذف نواحی گردن
- ۲- حذف ۵ تصویر عمل‌کردی حجمی اول از هر فرد برای اطمینان از دستیابی به پایداری میدان مغناطیسی
- ۳- تصحیح حرکت سر^۷؛ به منظور جلوگیری از به دست آمدن نتایج غیر واقعی، آرتیفکت ناشی از حرکت سر در هر دو گروه سالم و بیمار، مدل‌سازی و حذف گردید
- ۴- تصحیح زمان‌بندی برش‌ها^۸ با وارد کردن مشتقات تابع پاسخ همودینامیک^۹ (HRF) در مدل تحریک
- ۵- تصحیح ناهم‌گونی میدان مغناطیسی در نواحی مجاور بافت-هوا، به وسیله‌ی نقشه‌ی میدان، از طریق به دست آوردن اختلاف فاز تصویر در دو TE مختلف
- ۶- انطباق^{۱۰} تصاویر عمل‌کردی روی تصویر ساختاری هر فرد و سپس روی تصویر مغز استاندارد MNI، به وسیله‌ی انطباق غیرخطی؛ از مزیت‌های انطباق غیرخطی نسبت به انطباق خطی می‌توان به صحت بالاتر آن و در نتیجه، بهبود نتایج آنالیزهای گروهی اشاره کرد. هم‌چنین، از آن‌جا که در تصویربرداری عمل‌کردی از تعداد برش‌های کمی برای حفظ تفکیک‌پذیری زمانی استفاده شده است، یک تصویربرداری با رشته پالسی مشابه رشته پالس عمل‌کردی اصلی، اما با تعداد برش بیشتر نیز انجام گرفته تا ابتدا تصاویر عمل‌کردی روی آن انطباق یافته و سپس روی تصاویر ساختاری و در نهایت تصویر استاندارد MNI منطبق شوند. این کار، عملیات انطباق را با توجه به تعداد کم برش‌های تصاویر عمل‌کردی، بسیار بهبود می‌دهد.

۷- فیلتر کردن زمانی^{۱۱} توسط فیلتر بالاگذر گوسی با سیگمای ۹۰ ثانیه

۸- نرم کردن مکانی^{۱۲} توسط فیلتر گوسی با FWHM برابر با ۶ میلی‌متر

۹- حذف مولفه‌های نویز از تصاویر پیش‌پردازش شده با استفاده از روش ICA: از سه معیار نقشه‌ی مکانی، نمودار زمانی و طیف فرکانسی، برای تشخیص مولفه‌های نویز از سیگنال استفاده شده است [۳۵]. در واقع، با استفاده از روش ICA، اجزای مستقل

افراد گروه بیمار از بین مبتلایان فاقد التهاب مسیرهای بینایی (ON-) انتخاب شده‌اند. دلیل اعمال این معیار برای انتخاب افراد بیمار، توانایی افتراق محرک‌های سینوسی توسط آن‌ها و هم‌چنین بررسی صدمات جزئی وارد شده به مسیرهای بینایی آن‌ها می‌باشد. پروتکل اخلاقی و دستورالعملی، تنظیم شده و پیش از داده‌برداری به افراد شرکت‌کننده تحویل داده شد تا با مطالعه‌ی آن، از مراجل و شرایط انجام پروژه آگاه گردند.

۲-۵- پروتکل تصویربرداری

تصویربرداری ساختاری و عمل‌کردی از مغز افراد، توسط دستگاه MRI ۱/۵ تسلا^۱ در بیمارستان فوق تخصصی کسری در تهران انجام شد. پروتکل‌های مورد استفاده، در جدول (۳) ارائه شده است. سطر اول، مربوط به پروتکل تصویربرداری برای اخذ تصویر ساختاری با وزن T₁ با تفکیک مکانی بالا و سطر دوم، مربوط به پروتکل تصویربرداری نقشه‌ی میدان^۲، جهت اصلاح ناهم‌گونی‌های میدان مغناطیسی در تصویر می‌باشد. نقشه‌ی میدان به کمک اخذ تصویر در دو TE مختلف ایجاد می‌شود که اختلاف فاز موجود در دو تصویر، جهت محاسبه‌ی اعوجاج مغناطیسی محلی مورد استفاده قرار گرفته است. در سطر آخر نیز پروتکل تصویربرداری عمل‌کردی نشان داده شده است که طبق آن، تعداد برش‌های^۳ کم‌تری در هر تصویر حجمی عمل‌کردی اخذ شده تا حد تفکیک زمانی^۴ حدود ۲ ثانیه باشد. هم‌چنین زاویه‌ی چرخش^۵ در تصویربرداری عمل‌کردی برابر با ۵۰ درجه انتخاب شده تا نویز فیزیولوژیکی بدون از دست رفتن نسبت سیگنال به نویز^۶ (SNR)، کاهش پیدا کند [۳۴].

جدول (۳) - پروتکل‌های تصویربرداری ساختاری و عمل‌کردی

نام پروتکل	اندازه‌ی وکسل (mm ³)	اندازه‌ی ماتریس	تعداد برش	زمان آکو TE (ms)	زاویه‌ی چرخش α (deg)
T ₁ mprage sag p2 iso (ساختاری)	۱×۱×۱	۲۵۶	۱۹۲	۲/۸	۸
GRE field mapping (تصحیح ناهم‌گونی میدان)	۳×۳×۳	۷۴	۲۱	۴/۷۶ و ۹/۵۲	۶۰
Ep2d fid basic BOLD (عمل‌کردی)	۳×۳×۳	۷۴	۲۱	۴۰	۵۰

^۷ Head Motion Correction

^۸ Slice Timing Correction

^۹ Hemodynamic Response Function

^{۱۰} Registration

^{۱۱} Temporal Filtering

^{۱۲} Spatial Smoothing

^۱ Simense Magnetom Avanto

^۲ Field Mapping

^۳ Slices

^۴ Temporal Resolution

^۵ Flip Angle

^۶ Signal-to-Noise Ratio

به فرد از اختلاف بین تصاویر مختلف تحریک و تخمین‌های واریانس درون‌فردی برای این اختلاف می‌باشد.

آنالیز فردی تنها (سطح دوم)، به میانگین وزن‌داری از تاثیرات سطح اول می‌رسد. در واقع، این مدل یک رگرسیون خطی وزن‌دار بوده که وزن‌های آن به سادگی از معکوس انحراف معیار درون اجرا، که در آنالیز سطح اول تخمین زده شده است، به دست می‌آیند.

آنالیز گروهی (سطح سوم)، تخمین‌های پارامتر وابسته به فرد و تخمین‌های واریانس را به عنوان ورودی از مدل سطح اول دریافت می‌کند. به عنوان مثال، در این جا ۱۰ نفر مورد مطالعه هستند که هر ۵ نفر متعلق به یک گروه می‌باشند. مدل، میانگینی برای هر گروه تخمین می‌زند و بررسی می‌کند که فعالیت مغزی در پاسخ به محرک بینایی در گروه اول نسبت به گروه دوم بیش‌تر است یا کم‌تر، که این مثالی از یک آزمون t -دونمونه‌ای می‌باشد.

در آنالیز تاثیر ثابت، جمله‌ی واریانس جدیدی تخمین زده نشده و تنها از واریانس درون اجرا استفاده می‌شود که باعث می‌شود نتایج تنها به همین اجراها از فرد قابل اعمال باشند. دلیل این که یک مدل تاثیر مخلوط^۵ کامل نمی‌تواند برای ترکیب اجراها در افراد، مورد استفاده قرار گیرد این است که تعداد اجراهای زیادی برای هر فرد وجود ندارد که باعث می‌شود تخمین قابل اطمینان واریانس دشوار گردد. زیرا زمانی که از تعداد مشاهدات بسیار اندکی برای تخمین واریانس استفاده شود، خود تخمین، بسیار متغیر و غیرقابل اطمینان خواهد بود [۳۶].

۳- نتایج و بحث

۳-۱- نتایج آنالیز درون‌گروهی

نتایج به‌دست آمده از آنالیزهای آماری درون‌گروهی برای گروه سالم و بیمار، به ترتیب در شکل‌های (۵) و (۶)، روی اطلس استاندارد MNI نمایش داده شده است. مطابق انتظار، این نتایج نشان دهنده‌ی سطح بالای فعالیت قشر بینایی هر دو گروه سالم و بیمار، حین اعمال هر یک از سه تحریک بینایی طراحی شده می‌باشند. فعالیت‌های به دست آمده، دارای سطح معنی‌داری بالای $p < 0.05$ و تصحیح شده به روش FWER هستند. در واقع، به‌طور متوسط، کم‌تر از ۵ درصد از وکسل‌های فعال (مثبت) تشخیص داده شده، مثبت کاذب می‌باشند. لازم به ذکر است که

تشکیل‌دهنده‌ی تصویر پیش‌پردازش شده، قبل از آنالیزهای آماری، مورد بررسی قرار گرفته و بر اساس معیارهای مکانی، زمانی و فرکانسی، سیگنال‌هایی که دارای پیک‌های شدید یا دندان‌های شکل بوده، یا توان آن‌ها در فرکانس‌های بالاتر از 0.1 هرتز قرار داشته و یا توجیه فیزیولوژیکی نداشتند، به عنوان مولفه‌های نویز تشخیص داده شده و از سیگنال اصلی حذف گردیدند.

در مرحله‌ی پیش‌پردازش، از طریق انطباق و نرمال‌سازی^۱ تصاویر، بستر لازم برای آنالیزهای گروهی فراهم شده است. به علاوه، با محاسبه‌ی ماتریس تبدیل فضای عمل‌کردی به فضای ساختاری استاندارد MNI برای هر فرد، امکان مشخص کردن مختصات LGN در تصاویر عمل‌کردی هر فرد مهیا شده است. آنالیزهای درون‌گروهی، امکان بررسی عمل‌کرد نواحی مختلف مغز هر یک از دو گروه سالم و بیمار را حین هر تحریک فراهم می‌سازد. سپس روی تصاویر عمل‌کردی هر یک از افراد یک گروه، فعالیت وکسل‌هایی که از الگوی یک تحریک پیروی می‌کنند، آشکارسازی شده است. ابزاری که برای این منظور مورد استفاده قرار گرفته، مدل خطی عمومی (GLM) می‌باشد. سپس برای هر یک از گروه‌های سالم و بیمار، وکسل‌های فعال با سطح معنی‌داری $p < 0.05$ و تصحیح شده به روش FWER^۲، تعیین گردیده و روی اطلس استاندارد MNI نمایش داده شدند. آنالیزهای بین‌گروهی، امکان بررسی اختلاف‌های عمل‌کردی موجود بین دو گروه سالم و بیمار را حین هر تحریک فراهم می‌کند. بدین منظور، به دلیل پایین بودن جمعیت نمونه، از روش تاثیر ثابت (بخش ۲-۶-۱) استفاده شده و نتایج با سطح معنی‌داری $p < 0.05$ و تصحیح شده به روش FWER ارائه شده است.

۲-۶-۱- مدل تاثیر ثابت

مدل تاثیر ثابت^۳ در fMRI در چندین مرحله انجام شده و تنها از واریانس درون فردی σ_w^2 استفاده می‌کند. رایج‌ترین کاربرد مدل تاثیر ثابت، زمانی است که هر فرد چندین اجرای^۴ ثبت داده داشته و لازم است که این اجراها با هم ترکیب شوند. در این حالت، تخمین مدل دارای سه سطح بوده که شامل یک اجرای تنها، یک فرد تنها و گروه می‌باشد.

آنالیز اجرای تنها (سطح اول)، شامل مدل‌سازی داده‌ی هر فرد به صورت جداگانه است. خروجی این مدل، تخمین‌های وابسته

^۱ Run

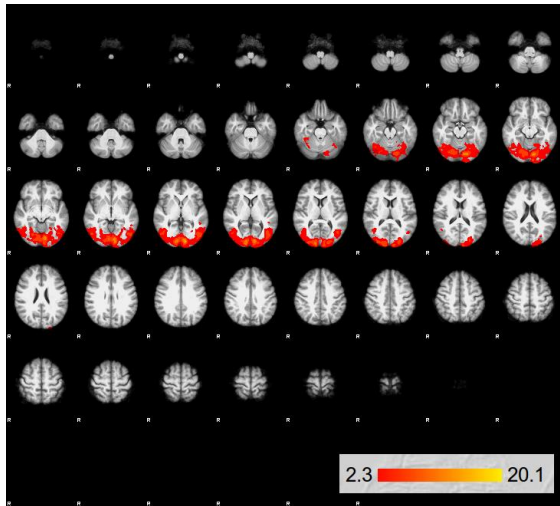
^۵ Mixed Effect

^۱ Normalization

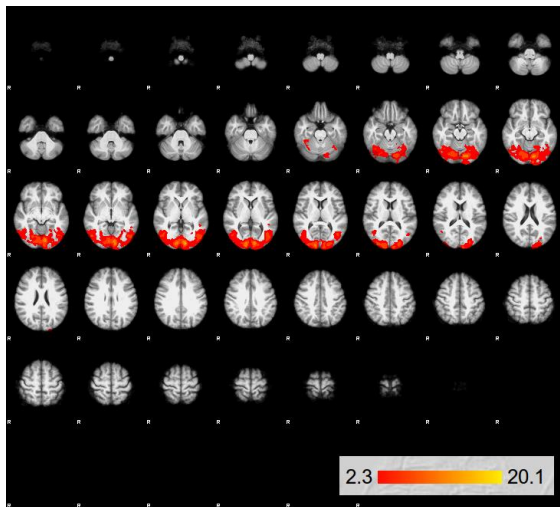
^۲ Family-Wise Error Rate

^۳ Fixed Effect

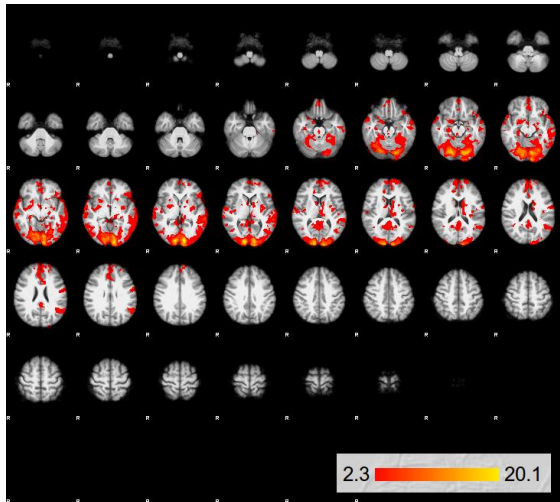
با مقایسه‌ی دو شکل (۵) و (۶)، پایین‌تر بودن سطح فعالیت قشر بینایی در گروه بیمار، کاملاً مشهود می‌باشد.



الف



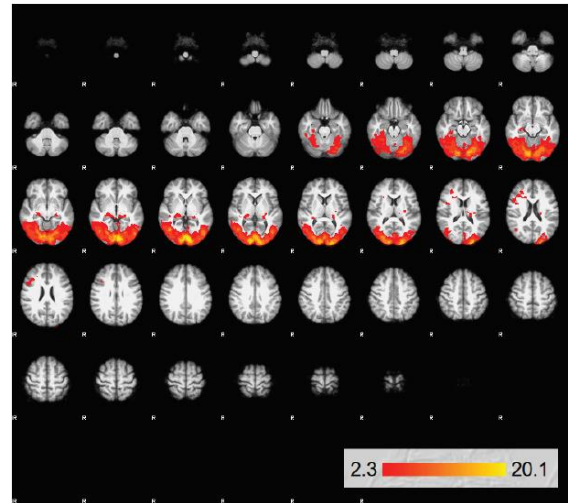
ب



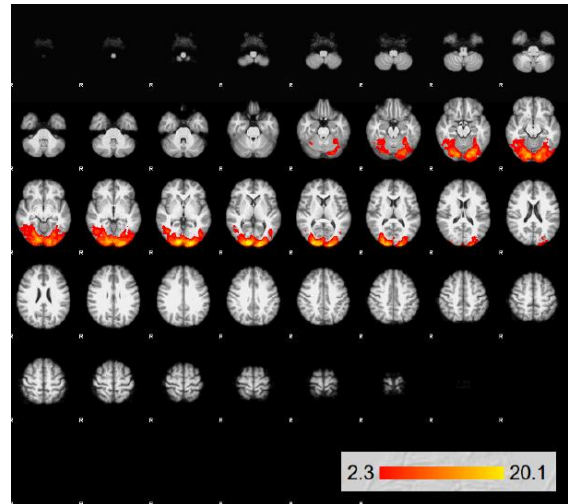
ج

شکل (۶) - سطح فعالیت ایجاد شده هنگام نمایش هر یک از سه محرک بینایی در گروه بیمار، الف) مگنو، ب) پاروو، ج) کونیو

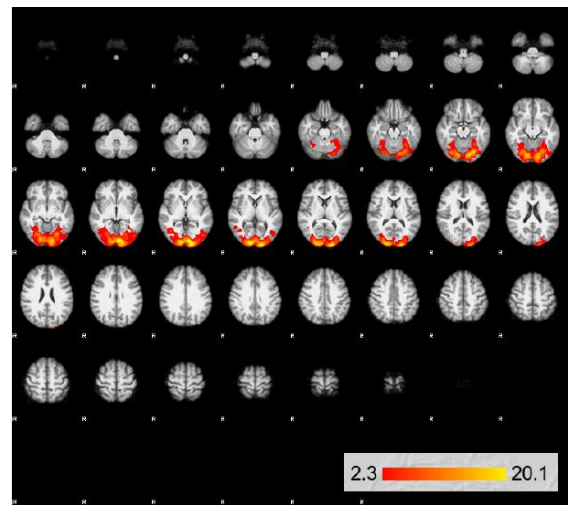
در ادامه، با استفاده از ماسک ایجاد شده برای LGN به وسیله‌ی ماتریس‌های تبدیل فضای عمل کردی به فضای استاندارد MNI، به جستجوی فعالیت در ناحیه‌ی LGN پرداخته شده است.



الف

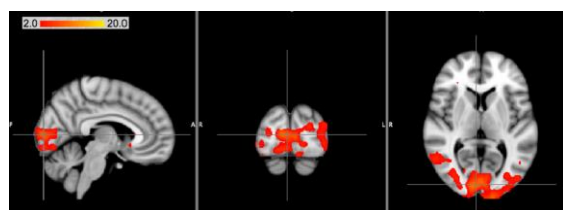


ب

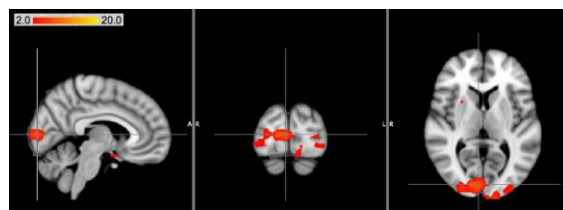


ج

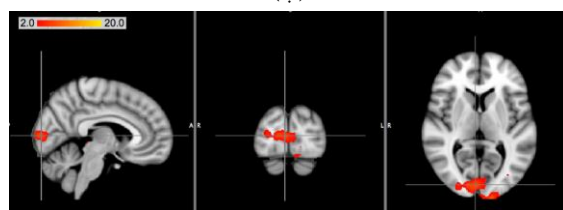
شکل (۵) - سطح فعالیت ایجاد شده هنگام نمایش هر یک از سه محرک بینایی در گروه سالم، الف) مگنو، ب) پاروو، ج) کونیو



(ا)



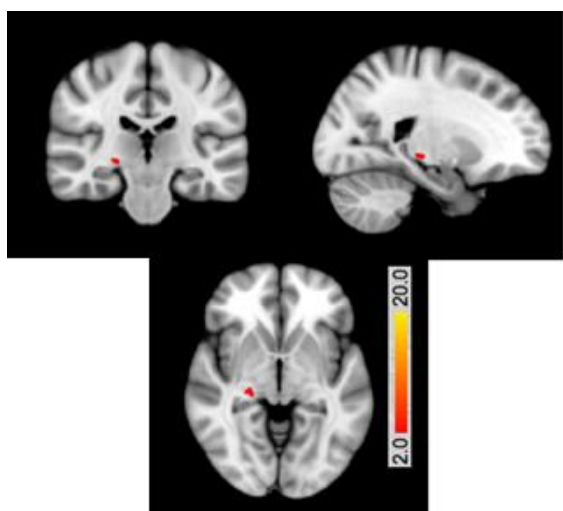
(ب)



(ج)

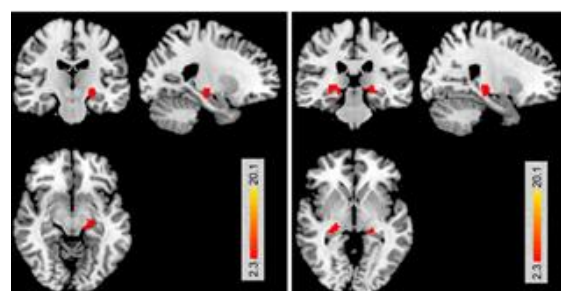
شکل (۸) - اختلاف معنی‌دار فعالیت قشر بینایی اولیه ($p < 0.05$) بین دو گروه کنترل و بیمار، در اثر محرک: (ا) مگنو، (ب) پاروو، (ج) کونیو

در ادامه، با استفاده از ماسک به دست آمده برای LGN، تفاوت فعالیت بین دو گروه سالم و بیمار در LGN مورد بررسی قرار گرفت. آنالیزهای انجام شده توسط روش تاثیر ثابت، نشان دهنده‌ی کاهش معنی‌دار فعالیت در مسیر مگنو در گروه بیمار نسبت به گروه سالم می‌باشد که نتایج مربوط به آن در شکل (۹) ارائه شده است.



شکل (۹) - اختلاف معنی‌دار فعالیت مسیر مگنو بین دو گروه کنترل و بیمار در ناحیه‌ی LGN ($p < 0.05$)

تنها محرکی که منجر به آشکارسازی یک فعالیت در ناحیه‌ی LGN شد، محرک مگنو بود. در شکل (۷)، فعالیت آشکار شده در LGN در دو گروه سالم و بیمار با $p < 0.05$ ارائه شده است.



(ا) گروه سالم (ب) گروه بیمار

شکل (۷) - میانگین فعالیت ایجاد شده توسط محرک مگنو در دو گروه سالم و بیمار در LGN با اعمال FWER ($p < 0.05$)

به نظر می‌رسد که سخت‌گیرانه بودن روش FWER برای جبران مقایسه‌ی چندگانه^۱، منجر به عدم آشکارسازی فعالیت در ناحیه‌ی LGN حین تحریک با محرک‌های پاروو و کونیو شده باشد. در واقع در این حالت‌ها، روش FWER، که از روش‌های سخت‌گیرانه برای جبران مقایسه‌ی چندگانه‌ی مبتنی بر اندازه‌ی خوشه به شمار می‌رود، اجازه‌ی آشکارسازی فعالیت ناحیه‌ی LGN، که ابعاد آن در حدود ۱۰ میلی‌متر (۳-۴ وکسل) می‌باشد را در میان خوشه‌های بزرگ فعال شده در قشر بینایی نداده است. به علاوه، در روش FWER برای برقرار شدن فرضیه‌های مورد نظر، لازم است تا نرم کردن مکانی با FWHM در حدود ۲ برابر اندازه‌ی وکسل انجام شود که این امر، فعالیت خوشه‌های کوچک را در مقایسه با خوشه‌های بزرگ تضعیف می‌کند.

۳-۲- نتایج آنالیز بین‌گروهی

نتایج به دست آمده از آنالیز بین‌گروهی نشان می‌دهد که افراد گروه سالم، در ناحیه‌ی قشر بینایی خود دارای سطح فعالیت بیشتری نسبت به افراد بیمار می‌باشند. این تفاوت، در هنگام نمایش محرک مگنو، به میزان بیشتری مشاهده شده است. لازم به ذکر است که نتایج ارائه شده، با استفاده از روش FWER و با سطح معنی‌داری $p < 0.05$ تصحیح شده‌اند.

تصاویر نشان داده شده در شکل (۸)، نشان دهنده‌ی اختلاف سطح فعالیت بین افراد سالم و بیمار حین نمایش محرک‌های سه مسیر مختلف می‌باشد. به این معنی که نواحی رنگی در افراد سالم، بیش‌تر از افراد مبتلا به MS فعال شده است.

^۱ Multiple Comparison Compensation

۴- نتیجه‌گیری و بحث

عملیات فشرده‌سازی داده‌ها، که پیش از انتقال اطلاعات از شبکه انجام می‌گردد، باعث می‌شود که فرایند انتقال اطلاعات از سطح شبکه تا قشر مغز، که به واسطه‌ی مسیرهای بینایی جلویی و پشتی صورت می‌گیرد، بسیار حساس و حیاتی باشد و هر آسیبی به هر کدام از سه مسیر مگنو، پاروو و کونیو، موجب از دست رفتن حجم زیادی از اطلاعات بینایی در فرد شود. نتیجه، اهمیت بررسی عمل کرد این سه مسیر، به عنوان یک ابزار مناسب برای تشخیص بیماری، ضروری به نظر می‌رسد.

هدف از انجام این پروژه، سنجش اختلالات عمل کردی لایه‌های مگنو، پاروو و کونیو در ناحیه‌ی LGN مسیر بینایی اولیه در بیماران MS به کمک fMRI می‌باشد که تا کنون مطالعه‌ای با این رویکرد انجام نشده است.

به نظر می‌رسد که استفاده از تکنیک‌هایی مانند fMRI، می‌تواند در مطالعه‌ی عمل کرد مسیرهای بینایی و اختلالات آن‌ها در بیماری MS، تاثیرگذار باشد. یافتن الگوی خاصی از تخریب عمل کردی مگنو، پاروو و کونیو، شاید در آینده به عنوان روشی برای تشخیص MS در مراحل اولیه‌ی بیماری، مورد استفاده قرار گرفته و کاربرد بالینی پیدا کند.

بیماران مبتلا به MS، عموماً اختلالات بینایی از قبیل تاری دید در دو یا یک چشم، دوبینی یا نابینایی موقت، و مشکلات در بینایی رنگ را تجربه می‌کنند. کالبدشکافی و مطالعه روی تعدادی از بیماران MS، فقدان سلول‌های مخروطی و عقده‌ای را در ۷۹٪ از بیماران و فقدان آماکرین و سلول‌های دوقطبی را در ۴۰٪ از بیماران، نشان داده است [۳۷]. در یک مطالعه‌ی دیگر، کالبدشکافی هشت بیمار MS (پس از مرگ)، فقدان قابل توجه سلول‌های پاروو در LGN را نشان داده است [۳۸].

نتایج تست‌های فیزیولوژیکی، از قبیل VEP، تست‌های مدولاسیون روشنایی و رنگی، حساسیت به کنتراست و فرکانس‌های زمانی و مکانی مختلف [۳۹-۴۱]، نشان داده است که در بیماران MS با التهاب اعصاب بینایی (ON+)، سلول‌های پاروو تحت تاثیر قرار گرفته و علائم بینایی در فرد، آشکار شده است. اما برای افرادی که در مراحل اولیه‌ی بیماری MS قرار داشته و التهاب اعصاب بینایی در داده‌های ساختاری آن‌ها دیده نمی‌شود (ON-)، احتمال وقوع سه حالت وجود دارد: (۱) فقط آسیب دیدن سلول‌های مگنو، (۲) فقط آسیب دیدن سلول‌های پاروو، (۳) آسیب دیدن هر دو نوع سلول

در این پژوهش، آنالیزهای انجام شده در سطوح درون‌گروهی و بین‌گروهی، نشان دهنده‌ی تفاوت سطح فعالیت در مسیرهای

با این حال، هیچ الگوی تمایز فعالیت معنی‌داری در مسیرهای پاروو و کونیو بین دو گروه سالم و بیمار حین نمایش محرک‌های پاروو و کونیو مشاهده نشد. لازم به ذکر است که علاوه بر حالت عدم اعمال روش سخت‌گیرانه‌ی FWER، در روش اعمال FWER با $p < 0.05$ نیز اختلاف فعالیت در ناحیه‌ی LGN بر اثر محرک مگنو بین دو گروه سالم و بیمار آشکارسازی گردید.

۳-۳- جمع‌بندی نتایج

با اعمال تحریک‌های بینایی طراحی شده به افراد تحت آزمایش، انجام تصویربرداری عمل کردی توسط دستگاه MRI ۱/۵ تسلا و همچنین بررسی دقیق‌تر ناحیه‌ی LGN، که پیش‌تر به اهمیت آن در پردازش و عبور اطلاعات بینایی به قشر بینایی اولیه اشاره شد، می‌توان بیان کرد که یک اختلال هر چند جزئی در ساختار LGN و مسیرهای بینایی، که از شبکه وارد این ناحیه شده و ساختار لایه‌ای LGN را به صورت موازی تشکیل می‌دهد، موجب ایجاد اختلال عمل کردی در سیستم بینایی می‌گردد. با توجه به آسیب‌هایی که در بیماری MS به سیستم بینایی وارد می‌شود و نتایج مطالعاتی که تا کنون صورت گرفته است (بخش ۱-۲) نیز این انتظار وجود داشت که تمایز معنی‌داری بین عمل کرد مغزی افراد سالم و مبتلایان به MS در فرایند بینایی مشاهده شود.

در قسمت نتایج آنالیز درون‌گروهی (بخش ۳-۱)، آنالیزهای انجام شده برای ناحیه‌ی LGN نشان داد که از بین مسیرهای سه‌گانه، مسیر مگنو از سطح فعالیت بالاتری برخوردار بوده و توانایی بیرون آمدن از معیار محتاطانه‌ی FWER را دارد، اما برای دو مسیر پاروو و کونیو، تنها در حالت عدم اعمال FWER بود که فعالیتی یافت شد.

با انجام آنالیزهای بین‌گروهی (بخش ۳-۲) بین دو گروه افراد سالم و بیمار، حتی با وجود عدم توانایی آنالیز تاثیر ثابت، برای تعمیم داده‌ها، نتایج به دست آمده، نشان دهنده‌ی تفاوت معنی‌دار سطح فعالیت در مسیر مگنو، بین دو گروه سالم و بیمار، با سطح معنی‌داری $p < 0.05$ و تصحیح شده به روش FWER می‌باشد. هنگام نمایش محرک‌های پاروو و کونیو، کاهش فعالیتی در قشر بینایی افراد مبتلا به MS نسبت به افراد سالم مشاهده شد، اما تفاوت معنی‌داری در ناحیه‌ی LGN دیده نشد، در صورتی که این انتظار وجود داشت که در هر سه مسیر، این تفاوت میان افراد سالم و بیمار مشاهده گردد. این مطلب نشان دهنده‌ی این است که در بیماران MS بدون اثرات ON، بیش‌ترین آسیب عمل کردی به سلول‌های مگنو وارد می‌شود.

هر فرد، امکان استفاده از مدل تاثیر مخلوط وجود نداشته و بنابراین نتایج به دست آمده، صرفاً در مورد همین افراد بررسی شده، صادق بوده و قابل تعمیم نمی‌باشد. با این حال، نتایج به دست آمده، به عنوان گام نخست در راستای اعتبارسنجی فرضیه‌ی اختلال عمل‌کردی مسیرهای بینایی مبتلایان به MS، قابل قبول می‌باشد.

در زمینه‌ی طراحی تحریک‌های بینایی اختصاصی برای هر مسیر بینایی، می‌توان مطالعات پیش‌تری انجام داد تا فعالیت عمل‌کردی هر مسیر به صورت بهتری مشاهده شده و از هم تفکیک گردند. همچنین، بهتر است تحریک به گونه‌ای طراحی شده و مورد استفاده قرار گیرد که بتوان به وسیله‌ی آن، کل ناحیه‌ی LGN و هر کدام از قسمت‌های چپ و راست آن را به طور جداگانه تحریک و مکان‌یابی کرد.

پروتکل تصویربرداری fMRI به کار گرفته شده در این پژوهش، تصویربرداری از ناحیه‌ی در برگیرنده‌ی مسیر بینایی اولیه (شامل LGN) را با رزولوشن مکانی قابل قبولی انجام داده و تعداد برش‌های محدودی (۲۱ برش) را اخذ کرده است. در نتیجه، با توجه به هدف این تحقیق، تنها چند سانتی‌متر از قشر بینایی در داده‌های کنونی پوشش داده شده است. با این حال، برای بررسی دقیق‌تر صحت عمل‌کرد محرک‌های بینایی P، M و K، با مشاهده‌ی سطح فعالیت در ROI‌های دیگر، که اطلاعات بینایی از شبکه‌ی به آن‌ها ختم می‌شود، می‌توان اطلاعات مفیدتر و جامع‌تری را از میزان تخریب اطلاعات و کاهش سطح فعالیت در بیماران MS به دست آورد.

مطالعات عمل‌کردی روی مسیرهای بینایی در گروه‌های سالم و بیمار، می‌تواند منجر به افزایش آگاهی در مورد بیماری‌هایی که باعث اختلال عمل‌کردی این مسیرها می‌شوند، گردد. مشاهده شده است که مسیرهای بینایی در مغز انسان‌هایی که مبتلا به بیماری زالی^۱ هستند، غیرعادی می‌باشند [۳۷]. به طور مشابه، می‌توان در بیماری‌های انحطاطی، مانند پارکینسون، آلزایمر، اسکیزوفرنی، افسردگی و چند بیماری دیگر، که بینایی را تحت تاثیر قرار می‌دهند نیز اختلال عمل‌کردی مسیرهای بینایی را برای طیف وسیع‌تر، با جامعه‌ی آماری بالاتر و در برگیرنده‌ی بیمارانی با مراحل مختلف بیماری، مورد بررسی قرار داده و شاید بتوان تخریب‌های عمل‌کردی معنی‌داری برای هر سه نوع سلول مگنو، پاروو و کونیو به دست آورده و نتایج را به کل جامعه‌ی بیماران، تعمیم داد.

بینایی دو گروه سالم و بیمار می‌باشد. در این‌جا، از طریق مشخص کردن ناحیه‌ی مورد نظر روی LGN، به بررسی دقیق‌تر این ناحیه در بین دو گروه پرداخته شده است. نتایج به دست آمده حاکی از وجود یک تفاوت معنی‌دار میان سطح فعالیت ناحیه‌ی LGN ناشی از مسیر مگنو در دو گروه می‌باشد. با وجود این‌که در نتایج پردازش بین‌گروهی، تفاوت معنی‌داری میان سطح فعالیت قشر بینایی دو گروه حین نمایش محرک‌های پاروو و کونیو مشاهده شد، اما برای ناحیه‌ی LGN، تفاوت معنی‌داری بین فعالیت قشر بینایی در دو گروه، یافت نشد.

موراو و هم‌کارانش [۴۲]، بیان کردند که بیماران MS که علائم بینایی در آن‌ها مشاهده شده، دچار آسیب به سلول‌های پاروو شده‌اند، اما بیمارانی که تنها به سلول‌های مگنو آن‌ها آسیب رسیده است، معمولاً بدون علائم بینایی هستند. لازم به ذکر است که در پژوهش حاضر نیز بیماران MS بدون التهابات اعصاب بینایی (ON-)، مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج عمل‌کردی به دست آمده (اختلال در عمل‌کرد حین محرک مگنو و عدم اختلال در عمل‌کرد حین سایر محرک‌ها)، با نتایج مطالعه‌ی موراو و هم‌کارانش، سازگار بوده است.

برای تحقیقات آتی در این حوزه، پیشنهاد می‌شود که به منظور بهبود و از بین بردن نواقص مشاهدات و افزایش رزولوشن مکانی، از یک دستگاه MRI با میدان مغناطیسی قوی‌تر (۳ تسلا) استفاده شود. همچنین، پیشنهاد می‌شود که به جای استفاده از پروژکتور و پرده برای نمایش محرک به فرد داخل اسکنر (که با شرایط ایده‌آل نمایش محرک، فاصله دارد)، از ابزارهای استاندارد، مانند دوربین‌های چشمی سازگار با MRI، بهره گرفته شود.

یکی از چالش‌های اصلی در انجام این پروژه، شناسایی بیماران MS و متقاعد کردن آن‌ها برای مشارکت در این تحقیق بود. با توجه به شرایط خاص بیماران مبتلا به MS، از قبیل ناتوانی حرکتی، لرزش اندام‌های حرکتی، افسردگی، بی‌حوصلگی و احساس ضعف و خستگی مفرط، امکان طولانی‌تر شدن زمان پروتکل تصویربرداری، میسر نبود. در راستای بهبود نتایج تحلیل‌های آماری انجام شده، می‌توان تعداد دفعات نمایش بلوک‌های تحریک P، M و K، تعداد جلسات داده‌برداری و همچنین تعداد افراد شرکت‌کننده در هر دو گروه سالم و بیمار را افزایش داد.

لازم به ذکر است که در این پژوهش به دلیل کم بودن تعداد افراد شرکت‌کننده و همچنین عدم وجود اجراهای متعدد برای

^۱ Albinism

۵- سپاس‌گزاری

نویسندگان این مقاله، از آقایان دکتر مجتبی زارعی و دکتر سورنا سهیلی‌نژاد و خانم دکتر میرزاشیرازی، به پاس راهنمایی‌ها و همکاری‌های ایشان، از مرکز ملی نقشه‌برداری مغز دانشگاه شهید بهشتی، به سبب حمایت مالی، از بیمارستان فوق تخصصی کسری، به دلیل در اختیار قرار دادن دستگاه MRI و همکاری در اخذ داده‌های fMRI و نیز از آقایان دکتر مجید یوسفی و دکتر مصطفی رباط جزئی از موسسه‌ی پژوهشی علوم و فناوری رنگ، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

۶- مراجع

- [9] P. A. Arnett, C. I. Higginson, W. D. Voss, B. Wright, W. Bender, J. M. Wurst, and J. M. Tippin, "Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning," *Neuropsychology*, vol. 13, no. 3, pp. 434-446, 1999.
- [10] S. W. Kinsinger, E. Lattie and D. C. Mohr, "Relationship between depression, fatigue, subjective cognitive impairment, and objective neuropsychological functioning in patients with multiple sclerosis," *Neuropsychology*, vol. 24, no. 5, pp. 573-580, 2010.
- [11] A. Compston and A. Coles, "Multiple sclerosis," *The Lancet*, vol. 372, no. 9648, pp. 1502-1517, 2008.
- [12] M. Kolappan, A. P. Henderson, T. M. Jenkins, C. A. Wheeler-Kingshott, G. T. Plant, A. J. Thompson, and D. H. Miller, "Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis," *Journal of Neurology*, vol. 256, no. 3, pp. 305-319, 2009.
- [13] Ali Yoonessi and Ahmad Yoonessi, "Functional assessment of magno, parvo and konio-cellular pathways; current state and future clinical applications," *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, vol. 6, no.2, pp.119-126, 2011.
- [14] P. Manogaran, J. V. Hanson, E. D. Olbert, C. Egger, C. Wicki, C. Gerth-Kahlert, K. Landau, and S. Schippling, "Optical coherence tomography and magnetic resonance imaging in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, no.11, 2016.
- [15] L. S. Talman, E. R. Bisker, D. J. Sackel, D. A. J. Long, K. M. Galetta, J. N. Ratchford, D. J. Lile, et al. "Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis," *Annals of Neurology*, vol. 67, no. 6, pp. 749-760, 2010.
- [16] D. C. Tian, L. Su, M. Fan, J. Yang, R. Zhang, P. Wen, Y. Han, C. Yu, C. Zhang, H. Ren, K. Shi, Z. Zhu, Y. Dong, Y. Liu, and F. D. Shi, "Bidirectional degeneration in the visual pathway in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)," *Multiple Sclerosis*, 2017.
- [17] M. Movassat, N. Piri, and M. Nili-AhmadAbadi, "Visual evoked potential study in multiple sclerosis disease," *Iranian Journal of Ophthalmology*, vol. 21, no. 4, pp. 37-44, 2009.
- [18] W. H. Merigan and T. A. Eskin, "Spatio-temporal vision of macaques with severe loss of P β retinal ganglion cells", *Vision Research*, vol. 26, no. 11, pp. 1751-1761, 1986.
- [19] W. H. Merigan, "Chromatic and achromatic vision of macaques: role of the P pathway," *The Journal of Neuroscience*, vol. 9, no. 3, pp. 776-783, 1989.
- [20] A. M. Derrington and P. Lennie, "Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque," *The Journal of Physiology*, vol. 357, pp. 219-240, 1984.
- [1] M. Tintore, A. Rovira, M. J. Martinez, J. Rio, P. Diaz-Villoslada, L. Brieua, C. Borrás, E. Grive, J. Capellades, and X. Montalban, "Isolated demyelination syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically define multiple sclerosis," *American Journal of Neuro-Radiology*. vol. 21, no. 4, pp. 702-706, 2000.
- [2] A. Ascherio and K. L. Munger, "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection," *Annals of Neurology*, vol. 61, no. 4, pp. 288-299, 2007.
- [3] A. Ascherio and K. L. Munger, "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors," *Annals of Neurology*, vol. 61, no. 6, pp. 504-513, 2007.
- [۴] ناصر پارسا و زهره سادات حسینی، "تازه‌های علمی در مورد بیماری ام-اس"، نشریه نشاء علم، سال دوم، شماره دوم، خرداد ماه ۱۳۹۱.
- [5] F. Lublin and S. Reingold, "Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey," *Neurology*, vol. 46, no. 4, pp. 907-911, 1996.
- [6] R. Rudick, G. Cutter, and S. Reingold, "The multiple sclerosis functional composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials," *Multiple Sclerosis*, vol. 8, no. 5, pp. 359-365, 2002.
- [7] A. P. Turner, K. N. Alschuler, A. J. Hughes, M. Beier, J. K. Haselkorn, A. P. Sloan, and D. M. Ehde, "Mental health comorbidity in MS: depression, anxiety, and bipolar disorder," *Current Neurology and Neuroscience Reports*, vol. 16, no. 12, pp. 106, 2016.
- [8] M. Kargarfard, M. Eetemadifar, M. Mehrabi, A. H. Maghzi, and M. R. Hayatbakhsh, "Fatigue, depression, and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis in Isfahan, Iran," *European Journal of Neurology*, vol. 19, no. 3, pp. 431-437, 2011.

- [32] G. G. Blasdel and D. Fitzpatrick, "Physiological organization of layer 4 in macaque striate cortex," *Journal of Neuroscience*, vol. 4, no. 3, pp. 880–895, 1984.
- [33] J. W. Peirce, "PsychoPy—psychophysics software in Python," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 162, no. (1-2), pp. 8-13, 2007.
- [34] J. Gonzalez-Castillo, V. Roopchansingh, P. A. Bandettini, and J. Bodurka, "Physiological noise effects on the flip angle selection in BOLD fMRI," *Neuroimage*, vol. 54, no. 4, pp. 2764-2778, 2011.
- [35] R. E. J. Kelly, G. S. Alexopoulos, Z. Wang, F. M. Gunning, C. F. Murphy, S. S. Morimoto, D. Kanellopoulos, Z. Jia, K. O. Lim, and M. J. Hoptman, "Visual inspection of independent components: defining a procedure for artifact removal from fMRI data," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 189, no. 2, pp. 233-245, 2010.
- [36] C. F. Beckmann, M. Jenkinson, and S. M. Smith, "General multilevel linear modeling for group analysis in fMRI," *Neuroimage*, vol. 20, no. 2, pp. 1052-1063, 2003.
- [37] A. Green, S. McQuaid, S. Hauser, I. Allen and R. Lyness, "Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration", *Brain*, vol. 133, no. 6, pp. 1591-1601, 2010.
- [38] N. Evangelou, "Size-selective neuronal changes in the anterior optic pathways suggest a differential susceptibility to injury in multiple sclerosis", *Brain*, vol. 124, no. 9, pp. 1813-1820, 2001.
- [39] G. Plant and R. Hess, "regional threshold contrast sensitivity within the central visual field in optic neuritis", *Brain*, vol. 110, no. 2, pp. 489-515, 1987.
- [40] G. Plant, "Transient visually evoked potentials to sinusoidal gratings in optic neuritis.", *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 46, no. 12, pp. 1125-1133, 1983..
- [41] K. Mullen and G. Plant, "Colour and luminance vision in human optic neuritis", *Brain*, vol. 109, no. 1, pp. 1-13, 1986.
- [42] S. Murav'eva, A. Deshkovich and Y. Shelepin, "The human magno and parvo systems and selective impairments of their functions", *Neuroscience and Behavioral Physiology*, vol. 39, no. 6, pp. 535-543, 2009.
- [43] R. Guillery, A. Okoro, and C. J. Witkop, "Abnormal visual pathways in the brain of a human albino," *Brain Research*, vol. 96, no. 2, pp. 373–377, 1975.
- [21] A. J. R. White, S. G. Solomon, and P. R. Martin, "Spatial properties of koniocellular cells in the lateral geniculate nucleus of the marmoset *Callithrix jacchus*," *The Journal of Physiology*, vol. 533, no. 2, pp. 519-535, 2001.
- [22] B. B. Lee, J. Pokorny, V. C. Smith, P. R. Martin, and A. Valberg, "Luminance and chromatic modulation sensitivity of macaque ganglion cells and human observers," *Journal of the Optical Society of America A*, vol. 7, no. 12, pp. 2223-2236, 1990.
- [23] P. R. Martin, A. J. White, A. K. Goodchild, H. D. Wilder, and A. E. Sefton, "Evidence that blue-on cells are part of the third geniculocortical pathway in primates," *European Journal of Neuroscience*, vol. 9, no. 7, pp. 1536-1541, 1997.
- [24] D. M. Dacey and O. S. Packer, "Colour coding in the primate retina: diverse cell types and cone-specific circuitry," *Current opinion in neurobiology*, vol. 13, no. 4, pp. 421-427, 2003.
- [25] S. Chatterjee and E. M. Callaway, "Parallel colour-opponent pathways to primary visual cortex," *Nature*, vol. 426, no. 6967, pp. 668-671, 2003.
- [26] A. Kleinschmidt, B. B. Lee, M. Requardt, J. Frahm, "Functional mapping of color processing by magnetic resonance imaging of responses to selective P- and M-pathway stimulation," *Experimental Brain Research*, vol. 110, no. 2, pp. 279-288, 1996.
- [27] R. N. Denison, A. T. Vu, E. Yacoub, D. A. Feinberg, and M. A. Silver, "Functional mapping of the magnocellular and parvocellular subdivisions of human LGN," *NeuroImage*, vol. 102, no. 2, pp. 358-369, 2014.

[۲۸] آرتور سی گایتون و جان ای هال، "فیزیولوژی

پزشکی،" ویرایش سیزدهم، ترجمه دکتر احمدرضا

نیاورانی، ۱۳۹۴، انتشارات سماط.

[29] Site of encyclopedia of Psychology, Available: <https://psychlopedia.wikispaces.com/Occipital+Lobes>

[30] R. W. Guillery and S. M. Sherman, "Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system," *Neuron*, vol. 33, no. 2, pp. 163-75, 2002.

[31] J. Cudeiro and A. M. Sillito, "Looking back: corticothalamic feedback and early visual processing," *Trends in Neurosciences*, vol. 29, no. 6, pp. 298–306, 2006.