|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | « بسمه تعالی» |  |
|  | آرم مشكي دانشگاه.JPG | شماره ثبت:  تاریخ درخواست: |
| دانشگاه علوم بهزيستي و توانبخشي | | |
| **معاونت آموزشي، دانشجويي و فرهنگي** | | |
| دفتر تحصیلات تکمیلی | | |
| پیش طرح پايان نامه تحقيقاتي(پروپوزال)  (مقطع دکتری) | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **نام و نام خانوادگي** | **شماره دانشجويي** | **رشته** | **گروه** | **مقطع** |
| نگین چهره نگار | 912505004 | سالمندشناسی | سالمندی | دکترای تخصصی |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **مشخصات اساتيد راهنما و مشاور** | **نام و نام خانوادگي** | **رتبه دانشگاهي** | **امضا و تاريخ** |
| **استاد راهنماي اصلي** | دکتر مهشید فروغان | دانشیار |  |
| **استاد راهنمای دوم** | دکتر وحید نجاتی | دانشیار |  |
| **استاد مشاور 1** | Prof.Lars Olof Wahlund | Full professor |  |
| **استاد مشاورآمار** | دکتر مجتبی حبیبی | استادیار |  |

|  |
| --- |
| عنوان پایان نامه به طور کامل(به فارسی):  **مقایسه كاركردهاي شناختی-رفتاری در سه گروه سالمندان سالم، با آسیب شناختی خفیف و با بيماري الزايمر: ارائه مدلي تشخیصی براي اختلالات شناختی خفیف** |
| عنوان پایان نامه به طور کامل(به انگلیسی): Comparison of cognitive behavioral functions among cognitively healthy individuals, patients with Mild Cognitive Impairment and patients with Alzheimer: developing a diagnostic model for MCI patients |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 – اطلاعات مربوط به دانشجو ی دکتری | | | | | | | |
| نام و نام خانوادگي: نگین چهره نگار | | | | | | | |
| شماره دانشجويي:912505004 | | | گروه: سالمندی | | | | |
| آدرس: ولنجک – بلوار دانشجو – دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی ، گروه سالمندی | | | | | | | |
| تلفن تماس:09126836728 | | تلفن تماس براي موارد ضروري :09126836728 | | | | | |
| **Email:negin.chehrenegar@gmail.com** | | | | | | | |
|  | | | | | | | |
| 2 – اطلاعات مربوط به استاد راهنمای اول | | | | | | | |
| نام و نام خانوادگي: دکتر مهشید فروغان | | | | | | | |
| آخرين مدرك تحصيلي: فلوشیپ روان‌پزشکی سالمندان | | | | | گروه:سالمندی | | |
| آدرس محل كار: تهران، اوین،خیابان کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی، گروه سالمندی | | | | | | | |
| تلفن تماس:2218004 | | | | | | | |
| **Email: :** [m\_froughan@yahoo.com](mailto:m_froughan@yahoo.com) | | | | | | | |
| امضاء: | | | | | | | |
|  |  | |  | | |  |  |
| 3– اطلاعات مربوط به استاد راهنمای دوم | | | | | | | |
| نام و نام خانوادگي: دکتر وحید نجاتی | | | | | | | |
| آخرين مدرك تحصيلي: دکترا | | | | گروه: توان‌بخشی شناختی و روانشناسی | | | |
| آدرس محل كار: تهران، ولنجک، دانشگاه شهید بهشتی، پژوهشکده علوم شناختی و مغز | | | | | | | |
| تلفن تماس: 22431616 | | | | | | | |
| **Email: :** [nejati@sbu.ac.ir](mailto:nejati@sbu.ac.ir) | | | | | | | |
| امضاء: | | | | | | | |
|  | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 4-اطلاعات مربوط به استاد مشاور   |  |  | | --- | --- | | نام و نام خانوادگي: prof Lars Olof Wahlund | | | آخرين مدرك تحصيلي: MD,phd in clinical gerontology | گروه: clinical geriatric and gerontology | | آدرس محل كار: سوئد،استکهلم،کارولینزکا،گروه بالینی سالمندشناسی و طب سالمندی | | | تلفن تماس: +46858585419 (office) | | | **Email:** [Lars-Olof.Wahlund@ki.se](mailto:Lars-Olof.Wahlund@ki.se) | | | امضاء: | |   5 – اطلاعات مربوط به استاد مشاور آمار | |
| نام و نام خانوادگي:دکتر مجتبی حبیبی | |
| آخرين مدرك تحصيلي: دکتری روان شناسي سلامت | گروه: گروه خانواده با نیازهای ویژه, پژوهشكده خانواده |
| آدرس محل كار: ولنجک، دانشگاه شهيد بهشتي، پژوهشکده خانواده | |
| تلفن تماس:  29902363 | |
| **Email:mo\_\_habibi@sbu.ac.ir** | |
| امضاء: | |

|  |
| --- |
| چکیده:اختلال شناختی خفیف مرحله بینابینی میان سالمندی طبیعی و آلزایمر بوده و عامل خطر مهمی برای این بیماری به شمار می رود، بنابراین نیازی حیاتی برای اندازه گیری های نوروفیزیولوژیک و نوروسایکولوژیک معتبر جهت تشخیص زودهنگام این اختلال وجود دارد و می تواند در درک بهتر ماهیت بیماری و ارتقاء اثربخشی درمان در فاز پیش درآمد بیماری آلزایمر مفید باشد. بر این اساس پژوهش حاضر با هدف ایجاد یک رویکرد مولتی مدل برای تشخیص زودهنگام اختلالات شناختی خفیف در سالمندان با استفاده از دستگاه ردیاب چشمی و آزمونهای نوروسایکولوژیک کامپیوتری در 3 فاز به اجرا درخواهد آمد؛ فاز 1)تعیین متغبرهای شناختی حساس و زودهنگام در مرحله اختلال شناختی خفیف با روش مرور نظام مند، فاز 2)طراحی و انتخاب آزمونهای نوروسا یکولوژیک کامپیوتری جهت ارزیابی كاركردهاي تعیین شده در فاز اول و همچنین تعیین پایایی این آزمون ها و دستگاه ردیاب چشمی در سالمندان و سپس مقايسه پروفايل شناختي-رفتاري سه گروه سالمندان سالم، MCI و مبتلا به الزايمر و در نهایت فاز 3)تنظیم مدل شناسایی زوهنگام اختلالات شناختی خفیف در سالمندان با استفاده از اطلاعات مرحله قبل. |
| **كلمات كليدي: اختلالات شناختی خفیف،ردیابی چشمی،رویکرد مولتی مدل** |
| **Abstract:** Mild Cognitive Impairment (MCI) is a transitional state between normal ageing and clinically probable very early Alzheimer disease (AD) and has been known as an important risk factor for AD. So, abetter understanding of the early cognitive decline in patients with MCI, as a prodromal phaseof AD based on valid and reliable neuropsychological and physiological test batteries is very important for patient management and will improve understanding of the natural history of AD.  Accordingly, in this research project we are trying to develop a multi model diagnostic approach for early detection of MCI patients by assessing saccadic eye movements and selective cognitive functions in 3 stages.  Stage 1) systematic review for detecting primary and sensitive cognitive domains in mild cognitive impairment, stage2) designing and selecting computerized neuropsychological cognitive tests based on gathered data in the firstphase, determining the validity and reliability of them pluseye tracking, and comparing the cognitive-behavioral profiles of 3 group of ecognitively norma, MCI, and AD elders and finally, stage 3) developing a multi model approach for early detection of mild cognitive impairment . |
| **Keywords:**mild ognitive impairments,eye tracking,multi model approache |

**1)مقدمه:**

در طول قرن گذشته تغییرات جمعیت شناختی از جمله افزایش نرخ امید به زندگی به افزایش جمعیت سالمندان در همه جوامع منجر شده است به طوری که در حال حاضر سالمندان حدود 600 میلیون نفر از کل جمعیت جهان را به خود اختصاص داده اند و براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت پیش بینی می شود که تا سال 2050 تعداد افراد بالای 60 سال در جهان به 25/1 میلیارد نفر (22% کل جمعیت جهان) برسدکه 79% (حدود سه چهارم) آنها در کشور های در حال توسعه زندگی می کنند(1). طبق آخرین سرشماری در ایران در سال 2010 جمعیت افراد بالای 65 سال 26/8 % است و (2)و پیش بيني مي شود در سال 1400بيش از 10 درصد جمعيت كشور ، يعني بيش از 10 ميليون نفر ، بيش از 60 سال داشته باشند (3). یکی از نگرانی‌های مرتبط با افزایش جمعیت سالمندان در حوزه سلامت، افزایش تعداد افرادی است که از نقایص شناختی مرتبط با سن رنج می‌برند(4).

به طور کلی عقیده بر این است که سالمندی با کاهش اجتناب ناپذیر در تواناییهای شناختی همراه است و مطالعات مختلف خاطرنشان کرده اند که عملکرد شناختی با افزایش سن کاهش می یابد و ساختار مغز تغییراتی می کند. البته لازم به ذكر است كه سالمند طبیعی معمولا در جبران این افت خفیف موفق بوده و این کار را با استفاده از دانش و تجارب خود انجام می دهد و چه بسا در کارهای خود موفق تر و مولدتر نیز می شود.این در حالی است که آسیب شناختی خفیف، ابعاد وسیع‌تری از عملکرد شناختی را دربرمی گیرد و معمولاً مرز بین سالمندی طبیعی و دمانس است که با آسیب به توانایی‌های هوشی تعریف می‌شود و با تغییراتی در رفتار و شخصیت همراه است (5-9). در آنسوی دامنه شناخت طبيعي در سالمندی، دمانس قرار دارد. دمانس سندرومی بالینی است که میتواند بر اثر انواع گوناگونی از بیماری ها و آسیب های مغزی ايحاد شود. دمانس یک اختلال مزمن و یکي از معضلات سلامت عمومی با ويژگي هاي منحصر به فرد است كه تاثیري جدی بر روی قربانیان، خانواده آنها و جامعه دارد(7).این اختلال با فقدان گسترده در حافظه و ساير كاركردهاي شناختی مشخص می شود و شدت آن به میزانی است که در عملکرد اجتماعی و شغلی فرد اختلال ایجاد می کند (10).

**2)بیان مسأله:**

شناخت از واژه یونانی cognosco به معنی یادگیری می‌آید و به‌ عمل ذهنی یا فرایندی اطلاق می‌شود که از طريق آن دانش کسب می‌شود و شامل ادراک[[1]](#footnote-1)، دریافت[[2]](#footnote-2)، و استدلال[[3]](#footnote-3) است(11) . شناخت به عملکردهای ذهنی عالی مغز برمی‌گردد و تفکر[[4]](#footnote-4)، زبان[[5]](#footnote-5)، حافظه[[6]](#footnote-6)، توجه[[7]](#footnote-7)، ادراک[[8]](#footnote-8)، برنامه‌ریزی[[9]](#footnote-9)، هوش[[10]](#footnote-10) و حل مسئله[[11]](#footnote-11) را دربرمی گیرد. این کارکردها ماهیت ذهنی دارند و می‌توانند تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند فشارخون، دمانس، بیماری پارکینسون و بیماری‌های روان‌پزشکی مانند اسکیزوفرنی و اختلالات دوقطبی قرار بگیرند. تمامی این اختلالات پیش‌زمینه‌هایی برای افت یا نقص عملکرد شناختی به شمار می‌آیند(12). مطالعات انجام شده در طول دوره زندگی[[12]](#footnote-12) حاکی از افت عملکرد شناختی در حیطه های سرعت پردازش اطلاعات، توجه، حافظه اپیزودیک(خصوصا یادآوری تأخیری)، و زبان (دسترسی به واژگان و بازیابی لغات) بوده و همچنین کاهش توانایی افراد سالمند در مهارتهای ادراک بینایی، مهارتهای بینایی-فضایی و ساختاربندی بینایی گزارش شده است (13-19). همانطور که در تئوری های General domain شناخت سالمندی، حیطه های اختلال در این گروه نقایص حسی، مهار، و سرعت پردازش ذكرشده است، نقایص شناختی سالمندان ممکن است مرتبط با ناتوانی آنها در نادیده گرفتن اطلاعات غیرمرتبط در محیط و عدم حفظ توجه بر روی اطلاعات هدفمند باشد.در مقایسه، تئوری های Domain specific سالمندی به یک نقص مرکزی در مهارتهای شناختی سالمند مانند اختلال در پیدا کردن کلمات که به کاهش دقت و افزایش زمان واکنش به اسامی منجر می شود اشاره می کنند.(15)

در آنسوی طیف تغییرات شناختی بهنجار در سالمندی دمانس قرار دارد. این سندروم به گروهی از اختلالات اشاره دارد که به تدریج به افت عملکردی و مرگ سلولهای مغزی و نیز اختلال در حیطه های مختلف شناختی مانند توجه ، حافظه، عملکرد اجرایی ، توانایی بینایی-فضایی و زبانی منجر میشوند (20).این سندروم مزمن باری فزاینده بر جامعه داشته و برآورد شده است که در جهان4/8 % افراد بالاتر از 65 سال از این بیماری رنج میبرند (1). دمانس دارای انواع مختلفی است که شایعترین نوع آن بیماری آلزایمر است که بیش از 5 میلیون نفر را در امریکا مبتلا کرده (14) پیش بینی میشود که تعداد افراد مبتلا به آلزایمر تا سال 2050 به 4 برابر برسد (15)

در میانه ي اين طیف شناختی ، مابین عملکرد شناختی بهنجارو دمانس حیطه گسترده ای بنام اختلالات شناختی خفیف[[13]](#footnote-13) وجود دارد. اختلال شناختی خفیف به وجود نقص در عملکرد شناختی به میزانی بیش از میزان مورد انتظار برای سن و تحصیلات اشاره دارد. با اینحال ، توانمندیهای شناختی را در حدی کاهش میدهد که براي فعالیتهای روزمره بیمار مزاحمتی ایجاد نمی کند (21). اختلال شناختی خفیف، یک مرحله بینابینی بین شناخت بهنجارو دمانس است که وضعيتي در حال تحول دارد و عامل خطری برای پیشرفت به سمت آلزایمر محسوب می گردد. شیوع این اختلال بعد از 65 سالگی 18% ذكر شده است (6, 22, 23). این اختلال گر چه نوعي اختلال شناختی است ولی دمانس نیست و دارای انواع مختلفی است كه با کاهش در تواناییهای شناختی متفاوت سالمند مشخص می شوند.این نقایص مختص به حافظه نبوده و ممكن است سالمندان مبتلا به آن، اختلالاتی را در زبان، حافظه و یا سایر تواناییهای شناختی نشان دهند (9). شاخص های اصلی این اختلال توسط پیترسون[[14]](#footnote-14) و همچنین MCI Working group تعریف شده و شامل 1) شکایت از افت حافظه،2) حفظ عملکرد هوشی طبیعی، 3)آسیب عینی حافظه(اغلب 1.5انحراف معيار زیر عملکرد افراد همتا از نظر دموگرافیک در آزمونهای حافظه کلامی)، 4 )توانایی دست نخورده در انجام فعالیتهای روزانه و 5) و فقدان دمانس است (6, 24, 25). این اختلال به صورت آسیب ایزوله در حافظه اپیزودیک و یا همراه با آسیب در حیطه های مختلف شناختی دیده می شود و بر اساس اینکه آیا آسیب در حافظه اپیزودیک بوده و یا سایر حیطه های شناختی نیز درگیرند به زیر گروههای مختلفی تقسیم می شود(26, 27). شواهد مختلف مؤید آن است که MCI مشکل شناختی گروهی از افراد را توصیف میکند که سالیانه تقریبا 10 تا 15 درصد آنان به سمت آلزایمر میروند(28)، در حالی که این میزان در جمعیت عادی سالیانه 1%تا 2% است (29-33). اختلال شناختی خفیف پیش درآمدی برای بیماری آلزایمر بوده و بسیاری از بیماران مبتلا ، پاتولوژی یکسانی با بیماران مبتلا به آلزایمر نشان میدهند(7).بنابراین تشخیص اختلال شناختی خفیف و همچنین پیش بینی ریسک پیشرفت آن به سمت آلزایمر از اهمیت زیادی برخوردار است.

گرچه از این اختلال عمدتا بعنوان اختلال حافظه یاد شده (25)، مطالعات جديد تر بر اهميت كاركردهاي اجرايي در سلامت شناختي تاكيد كرده اند(34). شواهد مختلفی مبنی بر وجود نقایص کارکرد اجرایی و توجهی بعنوان خصوصیات مهم تخریب شناختی در بیماری آلزایمر به دست آمده است .این نقایص زودهنگام رخ داده و افزون بر حافظه از اولین نقایص شناختی پديدار شده در این بیماری اند (35) (36) . محققین بیان کرده اند که نقایص اجرایی ممکن است دارای خصوصیت پیش بینی کننده در فاز پيش باليني آلزایمر باشند(37). تحقیقات اخیر نشان داده است که تشخیص زودهنگام اختلالات شناختی در فاز پیش بالینی با استفاده از آزمون های حافظه کلامی، به تنهايي، امکان پذیر نیست، از سوي ديگر،آسیب در حافظه بینایی، توجه، حافظه کاری ، کارکردهای اجرایی و دانش معنایی و زبان، همراه و یا حتی پیش از بروز آسیب در حافظه رخ میدهند و نقایصی در سرعت روانی حرکتی ، تواناییهای کلامی ،استدلال سرعت پردازش اطلاعات و مهارتهای بینایی-فضایی نیز در این مرحله دیده میشوند (38-43). مطالعات بیان کرده اند که یاد آوری کلامی و بازشناخت[[15]](#footnote-15) هردو به فاز پیش بالینی آلزایمر حساس هستند(43) همچنین نقص در بازداري بعنوان یکی از مهم ترین آسیب های اولیه در مرحله ي پیش باليني بیماری معرفی شده است (44). بسیاری از مطالعات دیگر به نقص قابل ملاحظه در توانایی تقسیم توجه، توجه انتخابی و مهارتهای درگیر کننده کنترل اجرایی در این بیماران اشاره کرده اند(35) . همچنین در بیماران مبتلا به آلزایمر با شدت خفیف اختلال در تغییر توجه وجود دارد، به طوري كه بیماران مبتلا به اختلالات شناختی خفیف تا متوسط در تقسيم توجه و انتقال آن مشکلاتی را نشان می دهند(45) . حافظه کلامی و نام گذاری[[16]](#footnote-16) نيز از آسیب های اولیه در آلزایمر معرفی شده اند(46). نقص در حافظه معنایی در بیماران آلزایمر در مراحل اولیه بیماری نیز دیده می شود و مطالعات خاطرنشان ساخته اند که دانش اين بيماران در معانی خاص(صورت و اسامی) آسیب می بیند. نام گذاری در افراد MCI در مقايسه با سالمندان سالم، خصوصا در نام گذاری ساختمانهای معروف، چهره های مشهور و اشیاء شناخته شده آسیب دیده و می تواند به عنوان یک ابزار تشخیصی اولیه در مراحل پيش باليني آلزایمر[[17]](#footnote-17) به کار رود(47, 48).بعضی از مطالعات دیگر نیز به آسیب حافظه کاری[[18]](#footnote-18) اشاره کرده اند(49).

علاوه بر حافظه اپیزودیک،بیماران مبتلا به آلزایمر اختلالاتی را در شناخت بینایی نیز نشان میدهند که می تواند به دلیل نوروپاتولوژی گسترده ارتباطات بینایی در کورتکس باشد(50).مطالعات جديد تر نشان داده اند كه پردازش بینایی و عملکرد اجرایی در مراحل اولیه بیماری آسیب می بینند و مطالعات مختلف به تغییرات الگوی حرکات چشمی برای اندازه گیری آسیبهای یاد شده اشاره داشته اند(51, 52) و دامنه مطالعه در مورد مارکرهای شناختی زودهنگام AD هم شامل عملکرد بینایی و هم اجرایی بوده است (35, 42, 49, 52-54). به علاوه برخی از اختلالات عملکرد بینایی قویا می توانند عملکرد شناختی را در افراد مبتلا به آلزایمر پیش بینی نمایند و برای درمانگران و محققین مهم است که بتوانند بیماران مبتلا به اختلالات بینایی را شناسایی نمایندو شناختن اختلالات بینایی میتواند کاربرد تشخیصی داشته باشد(55) . مراحل مختلف اختلالات بینایی، "پردازش بینایی پیش توجهی [[19]](#footnote-19)بینایی" در افراد MCI و همچنین پردازش توجهی در آلزایمر را تحت تاثیر قرار می دهند.این رویکرد میتواند با فرضیه آبشار آمیلوئیدی قابل مقایسه باشد و پیشنهای می کند که آسیب در پردازش بینایی خصوصیت پاتولوژیکی بوده که در مراحل ابتدایی آسیب های شناختی خفیف خود را نشان می دهند و می توانند بعنوان مارکری مستقل از حافظه در ظهور AD پس از MCI مورد استفاده قرار گیرند(50).

مطالعات ردیابی چشمی شامل اندازه گیری حرکات چشم ، محل خیره شدن[[20]](#footnote-20) ، و اندازه مردمک است. حرکات ساکادیک، حرکات تند و سریع چشم از یک موقعیت به موقعیت دیگر هستند و میتوانند به سمت هدف[[21]](#footnote-21)و یا دور شدن از هدف[[22]](#footnote-22) باشند(56). اندازه گیری حرکات ساکادیک چشم شامل دقت[[23]](#footnote-23) ، سرعت[[24]](#footnote-24)، و تاخیر[[25]](#footnote-25) است (57). تحقیقات در مورد حرکات ساکادیک بیماران الزایمر، طولانی شدن شروع ساکادیک[[26]](#footnote-26) و همچنین حرکات ساکادیک اشتباه را گزارش کرده اند. وجود ارتباط بین این حرکات و نتایج آزمونهای نوروساکولوژیک ذكر شده و اهمیت آن از نظر بالینی این است که اندازه گیری حرکات پروساکادیک همراه با آزمونهایی مانند "معاینه مختصر وضعیت روانی"[[27]](#footnote-27) در بعضي از مطالعات بعنوان مارکر در تشخیص آلزایمر مورد استفاده قرار گرفته است (58). مهارتهای آنتی ساکادیک نیز ابزاری حساس برای ارزیابی کارکردهای اجرایی بوده و در مطالعات مرتبط با سالمندان سالم و یا مبتلا به بیماریهای نورولوژیک اعتباریابی شده اند(59) .این مهارتها نسبت به تغییرات ساختار مغز در اثر بیماریهای نورودژنراتیو سالمندی بسیار حساس هستند(60) و آسیب در حرکات آنتی ساکادیک در سالمندان سالم قویا با اختلال در عملکرد اجرایی و آسیب حجم مغز در شبکه اکولوموتور فرونتال مرتبط است(61) .

ردیاب چشمی[[28]](#footnote-28)، با دستیابی به اطلاعات بینایی، داده هایی را در اختیار افراد قرار می دهد که برای عملکرد ایمن و مؤثر در بسیاری از فعالیتهای دنیای واقعی حیاتی هستند(62)؛از آنجا که رفتارهای حرکتی چشم در زندگی روزانه(51) و نيز انجام مهارتهای اتوماتیک مهم هستند(58) و همچنین تغییرات اکلوموتور نقایص عملکرد اجرایی را در MCI نشان میدهند، مهارتهای درگیر در حرکات ساکادیک چشم معمولا برای ارزیابی عملکرد حسی، حرکتی و شناختی در بیماریهای نورولوژیک بکار میروند و ابزاری بسیار مناسب برای کشف عملکرد شناختی در سالمندی سالم و بیماریهای نورودژنراتیو هستند(57)، چرا که این مهارتها غیرتهاجمی بوده و نیازی به دست و زبان ندارند و همچنین جریانات مغزی گسترده ای آنرا کنترل میکنند(63). ردیابی چشمی[[29]](#footnote-29) مي تواند یک مارکر بیولوژیک با اندازه گيري آسان و امیدبخش برای تعیین آسیب شناختی در بیماران مبتلا به اختلالات نورولوژیک بوده و روند تشخیص زودهنگام و پایش طولانی مدت پیشرفت بیماری را ارتقاء بخشد(45, 64).

بطور خلاصه، تعدادی از مطالعات پیشین نقص حافظه اپیزودیک و معنایی را بعنوان مهمترین تغییرات در بیماری آلزایمر درنظر گرفته اند در حالیکه مطالعات مختلف دیگری بیان کرده اند که پردازش بینایی و عملکرد اجرایی نقایص خود را زودتر نشان داده و بر آسیب حافظه پیشی میگیرند و آسیبهای خاص در عملکرد بینایی افراد MCI حتی در غیاب شکایات عینی بینایی دیده میشوند(53, 65). شواهد فزاینده ای حاکی از این است که آسیب های نامحسوس در توجه بینایی و سایر حیطه های شناختی در مراحل اولیه بیماری وجود داشته و مطالعات مختلف مكررا به اختلال توجه در بیماران مبتلا به آلزایمر اشاره داشته اند(66-69) و به نظر می رسد که این اختلال با نقص پیشرونده در حافظه فعال و عملکرد اجرایی همبسته است (68). با اینحال چون علایم تنوع زیادی در این بیماران دارند ، هنوز هیچیک از این روش ها به تنهایی روش تشخیصی دقیق و قابل اعتمادي برای آلزایمر خصوصا در فازهای اولیه بیماری به شمار نمی آیند و با وجود اینکه تغییرات شناختی و نوروآناتومیک و نقایص مرتبط با سالمندی در مطالعات مختلف نشان داده شده اند ولی هنوز ارتباط آنها با یکدیگر و قدرت تشخیصی و پیش بینی کنندگي آنها به خوبی مشخص نیست و نتایج برآمده از تحقیقات نیز در مواردي همسان نبوده اند (19).در حال حاضر تست برگزیده ای که به تنهایی آلزایمر و یا اختلال شناختی خفیف را تشخیص دهد وجود ندارد؛ لذا کاربرد مجموعه ای از آزمونهای جسمی، نورولوژیک و روانپزشکی و آزمونهای عصب روانشناختی و سایر تستهای تشخیصی مانند تصویربرداری که میتوانند مجموعا ناهمگونیهای بیولوژیک و بالینی این اختلال را نشان دهند توصیه شده اند (10).

اخیرا توجه فراوانی به شناسايي بیومارکرهای حساس و قابل اعتماد برای تشخيص اختلال شناختی خفیف مبذول شده است(70). مطالعات مختلف نشان داده اند که در میان افراد مبتلا به MCI ظهور و بروز بیومارکرهای پیش بینی کننده دمانس چندین سال پیش از ظهور بالینی آلزایمر رخ میدهد.ارزیابی دقیق این مارکرها میتواند رویکردی نویدبخش در تعیین مارکرهای پیش بینی کننده بیماری باشد (53). بنابراین نیازی حیاتی برای اندازه گیریهای نوروفيزيولوژيك و نوروسایکولوژیک موثر و خصوصا روش هایی که به راحتی برای جمعیت زیاد در معرض خطر قابل استفاده باشند و بتوانند این بیماری را در مراحل پیش بالینی تشخیص دهند وجود دارد . با توجه به نكات فوق،در این مطالعه هدف بر این است که با استناد به یافته های تازه در زمینه ي بروز ناهنجاري هاي زودرس در نقص شناختی خفیف و نیز با هدف نهایی بالا بردن دقت تشخیصی در این بیماران با مقايسه عملکردهاي شناختي و رفتار حرکتی چشم سالمندان سالم و سالمندان مبتلا به MCI گامي در جهت شناسايي سالمندان در معرض دمانس برداريم.

**اهمیت و ضرورت**:

هرچند در دهه های گذشته تلاش بسیاری در جهت گسترش استراتژی های درمانی و تشخیصی آلزایمر به عمل آمده ، با اینحال تاکنون درمان موثر و ابزار تشخیصی دقیقی برای این بیماری شناخته نشده است؛ این مساله منجر به تحمیل بار اقتصادی قابل توجهی بر جامعه و نيز بار روانشناختی و هیجانی بربیمار و خانواده شده است (71).از سویی دیگر، با افزایش امید به زندگی، تعداد افراد مبتلا به دمانس رو به افزايش است و تخمين زده مي شود كه در سال 2030 تعداد مبتلایان به دمانس به 62/75 میلیون نفر خواهد رسید و این در حالی است که هزینه های اقتصادی این بیماری در سال 2010 ، 4/6 بیلیون دلار تخمین زده شده که معادل با مجموع هزینه های اختلالات قلبی-عروقی و سرطان ها است؛ همچنين تا سال 2050 فقط در کشور آمریکا هزینه های سالیانه مراقبت هاي سلامتی، مراقبت طولانی مدت و مراقبت انتهایی در این بیماران معادل 1.2 تریلیون دلار تخمین زده شده است(7) . این اختلال سیستمهای بهداشتي، اجتماعی و اقتصادی را متأثر ساخته و به دلیل شدت معلولیت و نیاز به مراقبت طولانی مدت بیمار بار زیادی را بر جامعه تحمیل میکند(13).

به دلیل افزایش روزافزون تعداد افراد سالمند در بسیاری از جوامع، شیوع بیماری آلزایمر در حال افزایش بوده و حتی به میزان هشدار دهنده ای رسیده است. عقیده بر این است که در حال حاضر زمانی بیماری تشخیص داده می شود که آسیب نورونی به حدی رسیده که برگشت از بیماری غیرممکن شده است. بنابراین در سال هاي اخير توجه گسترده ای به مرحله پیش بالینی AD یعنی افراد مبتلا به اختلال شناختی خفیف مبذول شده است. بر اساس نتایج حاصل از مطالعات طولی، بیش از نیمی از افراد مبتلا به MCI به ویژه افراد MCI با شکایت حافظه ، ظرف 5 سال، به بیماری آلزایمر مبتلا می شوند(9) این افراد در مرحله پیش دمانس اختلال شناختی بوده و بنابراین می توانند هدف مداخله زودهنگام باشند و احتمالا از آن سود ببرند(72). تشخیص زود هنگام، بهترین راه کاهش بار مراقبتی در بیماران مبتلا به دمانس بوده علاوه بر این به بیمار این امکان را میدهد که در برنامه ریزی مراقبتی آینده خود سهیم باشد. از سوی دیگر، با اين حال كه غربالگری شناختی با افزایش شیوع دمانس و فواید دسترسی آسان تر به منابع ،اطلاعات و حمایتها در مراحل اولیه اختلال شناختی مهم است، بااینحال آسیب شناختی در مراحل اولیه کمتر شناخته شده و تشخیص داده می شود(73) .

تعداد اندکی از مطالعات موجود به ارزيابي حيطه هاي متعدد شناختی پرداخته اندو اغلب آنها تنها به ارزيابي عملکرد کلی شناختی و یا حافظه اپیزودیک اكتفا كرده اند. ترکیب مارکرهای مختلف شناختی، رفتاری و بیولوژیک نه تنها به پیش بینی دقیق تر اختلال شناختی کمک می کند، بلکه میتواند تاثیرات متقابل این مارکرها را نیز در فاز پیش بالینی مورد سنجش قرار دهد چرا که اتکای زیاد به آزمونهای نوروسایکولوژیک بعنوان تنها مارکر آسیب شناختی مشکل زا بوده و ارزش تفسیری اندکی دارد(39, 74). در اين مطالعه تلاش بر این است که ابزارهای موجود براي غربالگری شناختی بسط پیدا کرده و کاربرد آنها توسط پرسنل مراقبت از سلامت آسان تر شده و با زمان و هزینه کمتری صورت پذیرد و نيزدارای حساسیت بالاتري براي تشخیص MCI باشند.

**3)بررسي و نقد مطالعات انجام شده:**

مطالعاتي كه تاكنون انجام شده مي تواند پژوهشگر را در زمينه ي انتخاب حيطه هاي شناختي درگير و انتخاب آزمون هاي مناسب ياري دهد و در تفسير يافته هاي بر آمده از اين تحقيق كمك كننده باشند ولي پاسخگوي سوال تحقيق اين مطالعه كه يافتن مدلي معتبر، با كاربردي آسان و هزينه اي مناسب براي تشخيص باليني اختلال شناختي خفيف است، نيستند.

در سال 2016 فرناندز[[30]](#footnote-30) و همکاران در آرژانتین رفتارهای حرکتی چشم را در 35 سالمند سالم و 35 سالمند با احتمال ابتلا به آلزایمر طی خواندن جملات معمول و قابل پیش بینی مورد ارزیابی قرار دادند. در گروه کنترل، تغییر در قدرت پیش بینی کلمات زمان fixation بر روی جمله را متأثر مي ساخت در حالیکه در بیماران آلزایمر به دلیل از دست دادن قدرت پیش بینی کلمات محتمل، این زمان تحت تأثیر قرار نمي گرفت . نتایج این مطالعه پیشنهاد می کند که گروه کنترل از اطلاعات متن های مشابه ذخیره شده ، جهت ارتقاء عملکرد خواندن استفاده می کنند كه این مسئله بیان کننده این است که پیش بینی کلمات متن که نیازمند "بازیافت از حافظه" می باشد رفتار خواندن را فقط در سالمندان سالم متاثر می سازد. در بیماران مبتلا به آلزایمر اين يافته بیانگر وجود آسیب در مناطق مغزي مرتبط با حافظه کاری و "بازیافت حافظه"[[31]](#footnote-31)است .این یافته ها با بسط گزینه های تشخیصي و پایشي زودهنگام در فازهای ابتدایی AD مرتبط است. علاوه بر این ارزیابی حرکات چشمی طی خواندن می تواند ابزاری جدید برای سنجش تأثیر دارو بر روی رفتار بیماران باشد. در این مطالعه به حرکات ساکادیک چشم به عنوان مارکری قابل توجه در آسیب های حافظه کاری بیماران مبتلا به دمانس پرداخته نشده و تنها به ارزیابی مهارتهای مرتبط با حافظه اشاره شده، لذا نمي توان به عنوان مطالعه اي در زمينه ارزیابی چند حيطه اي مهارتهای شناختی به آن اشاره نمود(75).

یانگ[[32]](#footnote-32) و همکاران نیز در سال 2012 در بیمارستانی در پاریس حرکات ساکادیک عمودی چشم را در 30 سالمند سالم،18 سالمندa-MCI[[33]](#footnote-33)، 25 بیمار AD مورد بررسی قرار دادند. دو مهارت مورد استفاده در این تحقیق شامل gap(ناپدید شدن هدف مرکزی قبل از ظهور هدف بعدی) و overlap(باقی ماندن نقطه مرکزی بعد از ظاهر شدن هدف)بودند.حرکات چشم با سیستم eyeseecam ثبت شدند. ناهنجاریهای یافت شده در تأخیر و همچنین تغییر در تأخیر-دقت-سرعت نشان دهنده آسيب در مناطقی از مغز بودکه در ایجاد و انجام حرکات ساکادیک مشارکت دارند. تأخیر در حرکات ساکادیک چشم به دلیل ارتباط زیاد آن با تغییرات MMSE می تواند به عنوان آزمون پیگیری در افراد a-MCI و AD به کار رود.از نقایص این مطالعه میتوان به نادیده گرفتن وجوه تمایز سالمندان سالم و MCI به کمک حرکات ساکادیک چشم اشاره کرد (57).

در مطالعه ای بر روی پروژه BASEL در سوئیس که در سال 2015 توسط میستریدیس[[34]](#footnote-34)و همکاران برای ارائه مدلی طولی براساس عملکردهای مختلف نوروسایکولوژیک در افراد دچار اختلال شناختی خفیف منجر به آلزایمر انجام گردید، مرحله پیش درآمد MCI در 27 سالمندی که در ابتدای مطالعه سالم بوده و سپس به MCI تبدیل گردیدند با 60 سالمند سالم گروه کنترل مقایسه شد. ارزيابي طولی عملکرد شناختی شامل ارزیابی حافظه کلامی و اپیزودیک، حافظه معنایی، کارکرد اجرایی، پراکسیس ساختاری، سرعت روانی حرکتی و گزارشات فرد مطلع بود که با مدل های خطی mixed effects در یک دوره 12 ساله مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج نشان داد که کاهش عملکردهای مختلف شناختی در گروه MCI ،8 سال پیش از تشخیص اختلال با ارزيابي حافظه کلامی آغاز می گردد. "یادگیری اپیزودیک کلامی"[[35]](#footnote-35)، حافظه بینایی و حافظه معنایی(روانی حیوانات[[36]](#footnote-36)) حدودا 4 سال پیش از تشخیص آسیب می بینند. در حالیکه عملکرد اجرایی، سرعت روانی حرکتی و گزارشات فرد مطلع در گروهMCI تقریبا 2 سال پیش تر خود را نشان می دهند. نتایج فوق حاکی از این است که آسیبهای نوروسایکولوژیک قابل اندازه گیری تقریبا 8 سال پیش از تشخیص MCI قابل شناسایی هستند؛ علاوه بر این، حافظه کلامی و اپیزودیک بینایی اولین و مهم ترین عملکرد هاي شناختی آسیب دیده در مرحله پیش بالینی آلزایمر هستند. با وجود اینکه این مطالعه جامع و کامل بوده و به ارزیابی بسیاری از حیطه های شناختی پرداخته است ولی از محدوديت هاي آن می توان به این موارد اشاره کرد: عدم کاربرد ابزارهای تشخیصی برای ارتقاء صحت تشخیص اختلالات عملکردی در سالمندان و همچنین طولانی و زمان بر بودن مطالعه.با توجه به اینکه هدف تشخیص زودهنگام اختلالات شناختی است ، نتايج چنین مطالعه ای ممکن است کاربردی در ارائه خدمات زودهنگام به سالمندان مبتلا به اختلالات شناختی خفیف نداشته و تنها در حيطه هاي پژوهشي كاربرد داشته باشد (76).

مطالعه دیگری نیز که در کانادا در سال 2015 توسط کلوتایر[[37]](#footnote-37) و همکاران انجام شد، تغییرات شناختی در 47 بیمار مبتلا به MCI تبديل شده به آلزایمر را با همان تعداد افرادی که به AD تبدیل نشدند، یک سال پیش از تشخیص مورد ارزیابی قرار داد. پیش از تشخیص، کاهش سریعی در یادآوری تأخیری، حافظه کاری و حافظه معنایی دیده شد در حالی که کاهش ملایم تری در یادآوری فوری، عملکرد اجرایی و توانایی های بینایی فضایی وجود داشت. بعلاوه در افراد با اختلال شناختی پیشرونده، كاركرد زبان در تمام مراحل آسیب نشان داده بود .از محدودتهای این مطالعه میتوان به این نكته اشاره نمود که تنها به کاربرد شاخص های بالینی اکتفا نموده و بیومارکرهای حساس را درنظر نگرفته است. بنابراین با توجه به اتیولوژی مطرح شده توسط انجمن ملی سالمندی برای تشخیص ADوMCI در تایید بیومارکرها توسط تکنیکهای تصویربرداری، قادر به نتیجه گیری جامع نیست. علاوه بر این در این مطالعه سالمندان سالم لحاظ نشده اند و نتایج قابليت تعمیم به این گروه را ندارد (77).

در مطالعه ای دیگر که در ابتدا بصورت مقطعی در سال 2015 توسط تسنتیدو[[38]](#footnote-38) و همکاران بر روی 3 گروه سالمندان سالم، سالمندان در معرض خطر دمانس عروقی و سالمندان مبتلا به اختلال شناختی خفیف انجام شد و 2 گروه آخر مورد ارزیابی طولی نیز قرار گرفتند،ارتباط کنترل شناختی،عملکرد حافظه و "تئوری ذهن"[[39]](#footnote-39) برای تشخیص MCI مورد بررسی قرار گرفت و پروفایل متفاوت بیماران در موارد یاد شده تا حدی پیش بینی کننده تبدیل به دمانس ذكر شد. در این مطالعه نشان داده شد که کنترل توجه ،حافظه کاری، سازماندهی بینایی و کلامی، برنامه ریزی، توانایی انتقاد و استدلال در افراد MCI آسیبهایی را نشان می دهند و این اختلالات با فعالیتهای روزمره زندگی و نتیجتا استقلال و بهره وری این افراد مرتبط هستند. این مطالعه به جامعه محدودی از سالمندان پرداخته و برای افزایش پایایی و روایی تکنیک های مورد استفاده جامعه آماری گسترده تری مورد نیاز است (78).

جونز[[40]](#footnote-40) و همکاران نیز در سال 2012 در کانادا مطالعه ای بر روی 40 بیمار MCI و 32 سالمند سالم انجام دادند. یافته های آنها بیان کرد که سالمندان MCI در اغلب حوزه ها و یا حداقل یکی از حیطه های کارکرد اجرایی شامل تقسیم توجه،حافظه کاری،روانی کلام و برنامه ریزی، از خفیف تا متوسط، آسیب میبینند در حالیکه کنترل مهاری در آنها شدیدا آسیب می بیند. نتایج این مطالعه خاطرنشان می سازد که اختلال عملکرد اجرایی در حیطه های مختلف در افراد a-MCI شایع است و این مورد اهمیت یک ارزیابی نوروسایکولوژیک جامع برای مشخص ساختن طبیعت و میزان نقایص شناختی موجود در اختلال شناختی خفیف را تاييد می کند.این مطالعه به بررسی سالمندان مبتلا به آلزایمر بعنوان طیفی از اختلالات شناختی سالمندی نپرداخته است.علاوه بر این ناهمگونی زیادی بین اختلالات عملکرد اجرایی شرح داده شده توسط آزمونهای نوروسایکولوژیک در این تحقیق با مشاهدات بالینی پزشکان در مرحله تشخیصی وجود دارد و این مسئله نیاز به ارزیابی دقیقتری را نشان می دهد (49).

ساندرز[[41]](#footnote-41) و همکاران در سال 2011 در استرالیا مهارتهای حافظه بینایی و کلامی، پردازش توجه،عملکرد اجرایی، حافظه کاری و "زبان معنایی"[[42]](#footnote-42) را طی 10 ماه در 52 سالمند با اختلال شناختی خفیف آمنستیک(a-MCI) و 29 سالمند غیر آمنستیک (na-MCI) و 25 سالمند سالم با معیارهای" شکایت ذهنی از اختلال حافظه"[[43]](#footnote-43) و مجموعه آزمونهای نوروسایکولوژیک کمبریج(CANTAB)[[44]](#footnote-44)مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه، هر دو گروه MCI الگوی ثابتی از اختلال در توجه، حافظه کاری و عملکرد اجرایی نشان دادند. نقص در حفظ توجه در هر دو گروه و اختلال در تقسیم توجه در گروه a-MCI مشاهده و بعنوان شاخص احتمالی در شناخت زودهنگام MCI منجر به دمانس معرفی شد. این مطالعه تنها به بررسی سالمندان MCI پرداخته و مقایسه اي را با سالمندان سالم و مبتلا به آلزایمر انجام نداده است(79).

مطالعه انجام یافته توسط گالاگر[[45]](#footnote-45) در سال 2010 در ایرلند با استفاده از Cambridge cognitive examination (CAMCOG) نشان داد که مجموعه ای از زیرگروههای آزمونهای زبانی با استفاده از این تست در فاز پیش درآمد AD آسیب می بینند، ولی اختلالات موجود در روانی طبقات و نامگذاری حساسیت پیش بینی کننده ي بالاتری دارند.از محدودیتهای این مطالعه نیز آن است که تنها به بررسی سالمندان مبتلا به اختلالات شناختی خفیف پرداخته و بنابراین نتایج قابل تعمیم به سایر گروه هاي سالمندان نيست (80) .

از نقدهای وارده به مطالعات بیان شده میتوان به این اشاره کرد که بسیاری از مطالعات موجود به بررسی سالمندان در تمام مراحل طیف شناختی سالمندی نپرداخته اند. همچنین برخی از این مطالعات آزمونهای جامع و کاملی برای ارزیابی تمام حیطه های شناختی را استفاده نکرده اند و یا از ترکیب این آزمونها با سایر مارکرهای مختلف برای افزایش دقت تشخیصی استفاده نکرده اند.نتایج غیر مشابه در مطالعات مختلف و نداشتن توافق در مورد آسیبهای زودهنگام اختلالات شناختی خفیف گر چه میتواند نتیجه ي تفاوت جمعیت های مورد مطالعه و به تبع ان خصوصیات ناهمگون پروفایل شناختی این بیماران باشد، ولي از سوي ديگر،این مطالعات از پارادایم ها و تئوری های مختلفي نيز برای تحقیق در مورد حیطه های متفاوت شناختی استفاده كرده اند، و همچنين حیطه های شناختی مورد مطالعه ي آنها نيز متفاوت بوده و بنابراین مختصات و سرعت مشابهی را در کاهش عملکرد حیطه های شناختي مختلف گزارش نکرده اند. علاوه بر این، در اين مطالعات درارزیابی اختلالات شناختی عمدتا از ابزارهای مختلف تصویربرداری مانند MRI و یا FMRI كه روش هايي دشوار و پرهزينه هستند، استفاده شده است و ابزارهای کمتر تهاجمی و کم هزینه تر مانند "پتانسیل فراخوانده مغزی"[[46]](#footnote-46) و یا ردیابی چشمی كمتر مورد استفاده قرار گرفته اند. اطلاعات به دست آمده از اين مطالعات به توافقی جامع در مورد حیطه ها و ابزارهای سنجش معتبر منجر نشده كه اين امر ضرورت ادامه تحقيق در اين زمينه را گوشزد مي كند. لذا در این مطالعه برآنیم که اختلالات شناختی زودهنگام را در سالمندان مبتلا به MCI با استفاده از دستگاه ردیاب چشمی که ابزاری کم تهاجمی با قابلیت کاربرد بالاست در هر سه گروه سالمندان سالم،مبتلا به اختلالات شناختی خفیف و متلا به آلزایمر شناسایی کنیم.درنتیجه در این مطالعه مارکرهای نوروسایکولوژیک و رفتار حرکتی چشم با استفاده از رویکرد مولتی مدل مورد بررسی قرار می گیرند.

جدول زیرخلاصه ای از مطالعات بررسی شده که در آنها از ابزارهای ارزیابی مختلفی استفاده شده است را نشان می دهد:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ردیف | عنوان | نویسنده /سال | روش | ابزار | مشارکت کنندگان | نتایج |
| 1 | Mild cognitive impairment as a diagnostic entity(6) | Petersen /2004 | پیگیری 2 ساله | -شاخص های کلینیک مایو  -آزمونهای حافظه  -تکنیک های تصویر برداری  -مقیاس شدت دمانس | 220 سالمند 79 سال و بیشتر | تعیین شاخص پیترسن برای تشخیصMCI |
| 2 | Cortical Signatures of Cognition and their Relationship to  Alzheimer’s Disease(81) | Gross /2012 | مطالعه گذشته نگر ADNI[[47]](#footnote-47) | عملکردهای نوروسایکولوژیک در حیطه های حافظه،عملکرد اجرایی،سرعت پردازش،زبان،عملکرد بینایی فضایی | افراد 55-90 ساله مراجعه کننده به مراکز تحقیقاتی آلزایمر | -ضخامت کورتیکال مغز با حیطه های خاص عملکرد شناختی(خصوصا حافظه)مرتبط است  -مجموعه ای از تغییرات رفتاری و ساختاری میتوانند اندازه گیری دقیقی برای افراد در خطر ابتلا به آلزایمر ارائه دهند |
| 3 | Diagnosis of mild cognitive impairment(82) | Ciesielska/2014 | مرور نظام مند | Polish Medical Bibliography, EBSCO Host Web , Wiley Online Library, Springer Link, Science Direct, and Medline | -- | تشخیص کامل ساختار ناهمگونی مانند MCI نیازمند ارزیابی های تشخیصی بین تیمی[[48]](#footnote-48) مانند ارزیابی های نوروسایکولوژیک،آزمایشگاهی و تصویربرداری می باشد |
| 4 | Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies(83) | Bonanni/2015 | مطالعه طولی 3 ساله | Quantitative EEG(QEEG) | 47 سالمند MCI | QEEG ابزاری دقیق با حساسیت و ویژگی 100% برای پیش بینی پیشرفت MCI به دمانس لویی بادی می باشد |
| 5 | Quantitative EEG Applying the Statistical Recognition Pattern Method: A Useful Tool in Dementia Diagnostic Workup(84) | Engedal/2015 | مطالعه مورد-شاهدی | QEEG | سالمندان سالم و بیماران مبتلا به آلزایمر مراجعه کننده به 6 کلینیک حافظه نوردیک | qEEG با روش محاسباتی SPO ابزاری مفید در تشخیص انواع دمانس می باشد |
| 7 | Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment(85) | Fleisher/2008 | مطالعه طولی36 ماهه | مدل رگرسیون لجستیک برای ارزیابی قدرت پیش بینی کنندگی MRI ساختاری،ریسک فاکتورهایی مانند ژنوتیپ APOE ،سن، تاریخچه خانوادگی AD،جنسیت و نمرات آزمونهای شناختی در تبدیل بیماران به AD | 129 سالمند مبتلا به a-MCI | در MRI حجم ونتریکولار و هیپوکامپ(4/60%قدرت پیش بینی( می تواند پیشرفت MCI به AD را پیش بینی کنند. هنگام اضافه شدن سایر متغرها به مدل،قدرت پیش بینی تا 8/78% افزایش می یابد |
| 8 | Medial temporal lobe function during emotional memory in early Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment and healthy ageing: an fMRI study(86) | Parra/2013 | مطالعه مورد-شاهدی | ارزیابی الگوی تغییر "حافظه هیجانی"[[49]](#footnote-49) با استفاده از fMRI[[50]](#footnote-50) | 35 سالند سالم،MCI و AD | ارزیابی حافظه هیجانی همراه با متغیرهای رفتاری و Fmri میتواند بطور ثابتی تغییرات روند تبدیل MCI به AD را نشان دهد |
| 9 | Antisaccade task reflects cortical  involvement in mild cognitive impairment(87) | Heuer/2013 | مقطعی،مورد-شاهدی | آزمونهای نوروسایکولوژیک عملکرد اجرایی،اندازه گیری حرکات چشمی،MRI | 182سالمند:118 سالمند سالم،36 سالمند MCI و 28 AD | در دامنه AD مهارتهای آنتی ساکادیک ابزاری مفید برای اندازه گیری عملکرد اجرایی می باشد.در MCI این عملکرد نشان دهنده میزان بیماری در نواحی اوکولوموتور کورتیکال مغز است و آسیبهای آنتی ساکادیک در سالمندان سالم دارای اتیولوژی متفاوت از آلزایمر می باشد |
| 10 | Neural correlates of saccadic inhibition in healthy elderly and patients with amnestic mild cognitive impairment(88) | Alichniewicz/2013 | مقطعی-مورد شاهدی | Prosaccadeandanti-saccadetask  fMRI | سالمندان مبتلا به a-MCI،سالمندان سالم و افراد جوان | کاهش عملکرد مهاری با آسیب در فعال سازی فرونتال در افراد a-MCI مرتبط است.این تغییر عملکرد در مراحل اولیه AD ظهور پیدا می کند و می تواند دیدگاه جدیدی از تغییرات نورونی سالمندی پاتولوژیک ارائه دهد. |
| 11 | Prediction of Progressive Mild Cognitive Impairment by Multi-Modal Neuroimaging Biomarkers(89) | L. Xu/2016 | مطالعه کوهورت 36 ماهه | Volumetric magnetic resonance imaging (MRI), fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET), and florbetapir PET | 117 سالمند نرمال 55-90،  110 بیمار MCI(27 نفر به سمت AD و 83 نفر ثابت) | ترکیب بیومارکرهای حساس در هر مدالیته با یکدیگر دقت تشخیص افراد MCI از سالمندان سالم را بالا برده و آن را به 76.6% می رساند. |

**4)اهداف پژوهش:**

**هدف کلی:**

ارائه مدل تشخيصي براي اختلال شناختي خفيف بر اساس مقایسه كاركردهاي شناختی-رفتاری در سه گروه سالمندان سالم، مبتلا به اختلال شناختی خفیف و مبتلا به بيماري الزايمر

**اهداف اصلی:**

1. تعیین حیطه های شناختی حساس و زودهنگام در اختلالات شناختی خفیف
2. مقايسه كاركردهاي شناختي-رفتاری سه گروه از سالمندان سالم، مبتلا به اختلال شناختي خفيف و مبتلا به دمانس
3. ارائه مدل تشخيصي اختلال شناختي خفيف

**ب) اهداف اختصاصي:**

**اهداف اختصاصی فاز اول مطالعه:**

**-**تعیین متغیرهای شناختی حساس به تشخیص زودهنگام اختلال شناختی خفیف

- تعیین متغیرهای رفتاری حساس به تشخیص زودهنگام اختلال شناختی خفیف

**اهداف اختصاصی فاز دوم مطالعه:**

- انتخاب آزمونهای نوروسایکولوژیک ارزیابی شناختی بر اساس داده هاي فاز اول مطالعه

- انتخاب آزمون ها[[51]](#footnote-51)ي دستگاه ردیاب چشمی براي ارزیابی متغیرهای رفتاری و فیزیولوژیک بر اساس داده های فاز اول مطالعه

-تعیین همساني دروني آزمونهای نوروسایکولوژیک منتخب در سالمندان مبتلا به اختلال شناختی خفیف

-تعیین پایایی آزمون-باز آزمون آزمونهای نوروسایکولوژیک منتخب در 3 گروه سالمندان مورد مطالعه

-تعیین حساسیت، ویژگی و نقطه برش آزمونهای نوروسایکولوژیک منتخب برای بررسی روایی تشخیصی آنها در تفکیک سالمندان مبتلا به MCI سالمندان سالم

- تعیین حساسیت، ویژگی و نقطه برش آزمونهای نوروسایکولوژیک منتخب برای بررسی روایی تشخیصی آنها در تفکیک سالمندان مبتلا به MCI از سالمندان مبتلا به آلزایمر

- تعیین پایایی آزمون – باز آزمون دستگاه ردیاب چشمی در سالمندان مبتلا به اختلال شناختی خفیف

-تعیین حساسیت و ویژگی، و نقطه برش آزمون ردیاب چشمی برای تفکیک MCI از سالمندان سالم

- تعیین حساسیت و ویژگی، و نقطه برش آزمون ردیاب چشمی برای تفکیک MCI از سالمندان مبتلا به آلزایمر

-تعیین میانگین كاركردهاي شناختی و رفتاری در سالمندان سالم

- تعیین میانگین كاركردهاي های شناختی و رفتاری در سالمندان مبتلا به اختلال شناختی خفیف

-تعیین میانگین كاركردهای شناختی و رفتاری در بیماران مبتلا به آلزایمر

- مقايسه میانگین كاركردهاي شناختي و رفتاری در سه گروه سالمندان سالم، مبتلا به اختلال شناختي و مبتلا به دمانس

- مقايسه الگوی حرکات ساکادیک در سه گروه بیماران MCI و مبتلا به دمانس و سالمندان سالم

**اهداف اختصاصی فاز سوم مطالعه:**

-تعيين ارزش تشخیصی سیستم هاي تک روشی و چند روشی در تفکیک بیماران سالم و MCI

-تنظیم و یکپارچه سازی اطلاعات مرحله اول و دوم به صورت ارائه مدل تشخیصی اختلالات شناختی خفیف با استفاده از رویکرد رگرسیون سلسله مراتبی

**ج)اهداف کاربردی :**

- معرفي يك مجموعه آزمون شناختی-رفتاری با كاربرد آسان و كم هزينه براي تشخيص زودهنگام MCI

**5)سوال ها یا فرضيه ها :**

**سوالات و فرضیات فاز اول مطالعه:**

1. در تشخیص زودهنگام اختلالات شناختی خفیف براي كدام حيطه هاي شناختی بیشترین حساسیت گزارش شده است ؟

**سوالات و فرضیات فاز دوم مطالعه:**

1. كدام آزمونهای نوروسایکولوژیک کامپیوتری جهت ارزیابی اختلالات شناختی زودهنگام مناسب تر هستند؟
2. چه آزمونهایی جهت ارزیابی مارکرهای فیزیولوژیک و رفتاری توسط دستگاه ردیاب چشمی مناسب تر هستند ؟
3. آیا آزمون های نوروسایکولوژیک انتخاب شده از پایایی لازم جهت تشخیص اختلالات شناختی خفیف برخوردار است؟
4. آیا آزمونهای نوروسایکولوژیک منتخب از حساسیت و ویژگی لازم براي تفکیک MCI از سالمندان سالم را دارا هستند؟
5. آیا آزمونهای نوروسایکولوژیک منتخب از حساسیت و ویژگی لازم براي تفکیک MCI از سالمندان مبتلا به آلزایمر را دارا هستند؟
6. آیاآزمون هاي ردیاب چشمی منتخب از حساسیت و ویژگی لازم براي تفکیک MCI از سالمندان سالم برخوردار است ؟
7. آیا آزمون هاي ردیاب چشمی منتخب از حساسیت و ویژگی لازم براي تفکیک MCI از سالمندان مبتلا آلزایمر برخوردار است ؟
8. آیا دستگاه ردیاب چشمی از پایایی لازم جهت ارزیابی اختلالات شناختی خفیف برخوردار است؟
9. نقطه برش و حساسیت و ویژگی دستگاه ردیاب چشمی در تفکیک MCI از سالمندان سالم چیست؟
10. نقطه برش و حساسیت و ویژگی دستگاه ردیاب چشمی در تفکیک MCI از سالمندان مبتلا به آلزایمر چیست؟
11. وضعیت كاركردهاي شناختی و رفتاري در سالمندان سالم چگونه است؟
12. وضعیت كاركردهاي های شناختی و رفتاری در سالمندان مبتلا به اختلال شناختی خفیف چگونه است؟
13. وضعیت كاركردهای شناختی و رفتاری در بیماران مبتلا به آلزایمر چگونه است؟
14. كاركردهاي شناختي و رفتاری در سه گروه سالمندان سالم، مبتلا به اختلال شناختي و مبتلا به دمانس چه تفاوتی با یکدیگر دارند؟
15. الگوی حرکات ساکادیک در بیماران MCI و مبتلا به دمانس و سالمندان سالم چه تفاوتی با یکدیگر دارند؟

**سؤالات و فرضیات فاز سوم مطالعه**

1. ارزش تشخیصی سیستم تک روشی و چند روشی در تفکیک بیماران سالم و MCI به چه صورت است؟
2. مشخصات مدل رگرسیون سلسله مراتبی در تشخیص اختلالات شناختی خفیف به چه صورت می باشد؟

**6)تعریف مفاهیم (به تفکیک تعاریف نظری و عملیاتی ):**

- اختلال شناختی خفیف:

تعریف نظری: سندرومي است بالینی شامل کاهش مشهود و قابل اندازه گیری در حافظه و یا سایر توانمندی های شناختی با تاثیری ناچيز بر عملکرد روزانه و نداشتن شاخص های دمانس.این سندروم احتمالا از علایم اولیه آلزایمر بوده و میتواند به انواع آمنستیک[[52]](#footnote-52)(داشتن اختلال در حافظه) و یا غیر آمنستیک تقسیم شود(7).

تعریف عملی:در این مطالعه افراد a-MCI مورد بررسی قرار خواهند گرفت که بر اساس دو معيار انتخاب مي شوند:

1. شاخص های پیترسون شامل شکایت از افت حافظه توسط سالمند و یا همراه وی، افت عینی حافظه، شناخت کلی طبیعی، حفظ فعالیتهای روزمره زندگی
2. نمره‌ای كه شرکت‌کنندگان از پرسشنامه مقیاس ارزیابی شناختی مونترآل دريافت می‌کنند که هرچه بيشتر باشد نشان‌دهنده عملکرد شناختی بهتر است. نمره‌گذاری اين آزمون به‌صورت 10-0 اختلال شناختی شدید، 20-11 اختلال شناختی متوسط، 26- 21 اختلال شناختی خفیف و 30-27 شناخت طبيعي است که در اين پژوهش نمرات بالاتر از 22 براي MCIدرنظر گرفته میشود(90, 91).

-دمانس آلزایمر:

تعریف نظری: بيماري اي است که زیر مجموعه سندرم دمانس بوده و دارای شروعی تدریجی و پیشرفتی آهسته است. این اختلال که نوعي بیماری مغزي است با پلاک هاي اميلوييدي،کلافه هاي نوروفيبريلري و از دست دادن نورون ها مشخص می گردد (7).

تعریف عملی: در اين مطالعه منظور از بیماران مبتلا به الزايمر افراد داراي تشخيص باليني الزايمر با شدت خفيف تا متوسط است كه بر اساس دو معيار انتخاب مي شوند:

ا. شاخص های مک خان[[53]](#footnote-53)(92) شامل:اختلال عملکرد در کار و یا فعالیتهای روزمره زندگی،افت عملکرد واضح که به دلیل بیماریهای روانپزشکی و یا دلیریوم نباشند،اختلالات شناختی واضح گزارش شده از زبان همراه بیمار،اختلال شناختی عینی از آزمونهای نوروسایکولوژیک،اختلال شناختی و یا رفتاری حداقل در دو حیطه از حیطه های :ناتوانی در کسب و یا به خاطر سپردن اطلاعات،اختلال در استدلال و انجام کارهای پیچیده،اختلال در تواناییهای بینایی فضایی،اختلال در عملکرد زبانی،تغییرات رفتاری و یا شخصیتی

ب. شدت بیماری برپایه آزمون MOCA و نمرات 11-20 (93).

-سالمند سالم:

تعریف نظری: بر اساس تعريف سازمان جهاني بهداشت هر فرد بالاي 60 سال سالمند تلقي می شود و با توجه به نسبي بودن سلامت و شيوع اختلالات و بيماري هاي مختلف در گروه سني مذكور منظور از سالمند سالم، سالمندي است كه از جهت كاركردهاي شناختي در محدوده نرمال قرار داشته و به هيچ يك از دو گروه سالمندان MCI و مبتلا به الزايمر تعلق نداشته باشد(94).

تعریف عملی:بر اساس یافته های مطالعات مبنی بر بروز زودهنگام اختلالات شناختی در سنین پایین تر در این مطالعه سن 55 سال بعنوان سالمند تلقی خواهد گردید و همچنین سالمند سالم در این مطالعه به سالمندي اطلاق مي شودکه دارای نمره MOCA=27-30، CDR=0، غیر افسرده و بدون MCI و دمانس باشد.

-رفتارحرکتی چشم:

تعریف نظری:رفتارهای حرکتی چشم ابزاری قدرتمند برای اکتشاف مهارتهای شناختی سطوح بالاهستند.این رفتارها در ارزیابی پیشرفت بیماری و شدت اختلالات شناختی ملاكي حساس به شمار مي آيند(95)

تعریف عملی: ارزیابی شدت، سرعت و دقت حرکات ساکادیک و آنتی ساکادیک چشم با استفاده از دستگاه ردیاب چشمی

آزمون های شناختی:

تعریف نظری:آزمونهایی که برای اندازه گیری توانایی افراد در حیطه های خاصی از شناخت به کار میروند.این آزمون ها شامل آزمونهای نوروسایکولوژیک هستند که بر اساس تئوری های سایکومتریک بنا شده اند.حیطه های ارزیابی شامل هوش، حافظه، زبان، عملکرد اجرایی، عملکرد بینایی-فضایی هستند(96) .

تعریف عملی:در اين مطالعه منظور آزمونهای منتخب منتج از نتایج فاز اول مطالعه است كه جهت ارزيابي شناختي به كار برده خواهند شد.

**7)استفاده كنندگان ازنتيجه‌ پايان نامه:**

نظر به اهمیت تشخیص زودهنگام اختلالات شناختی در سالمندان ، و تأثیر به سزای آن در پیامدهای سلامت نتایج این مطالعه می‌تواند منجر به درک بهتر ارتباط این دو مفهوم شده و سازمان‌ها، انجمن‌های مرتبط در امور مربوط به سیاست‌گذاری‌ها، محققین در رشته مختلف علوم بهداشتی نظیر سالمند شناسی، پرستاری، روانشناسان بالینی و... را در ارائه خدمات هر چه‌بهتر و مفیدتر درزمینه ارتقا سطح شناختی، همچنین به درمان زودهنگام و نتیجتا کاهش هزینه‌های ناشی از بروز نقایص شناختی مرتبط با سن، میزان ناتوانی حاصله و حتی كاهش هزینه‌های درمانی به فرد سالمند و مراقبین آن‌ها کمکكرده و در مجموع در ارتقاي كيفيت زندگي سالمندان و مراقبان آنها سهيم باشد**.**

**8)محور مقالاتی که از این رساله قابل استخراج است:**

**-** پروفایل شناختی سالمندان در اختلالات شناختی خفیف :مطالعه مروری نظام مند

-نيمرخ شناختي سالمندان سالم و مقايسه آن با سالمندان دچار الزايمر و اختلالات شناختی خفیف

-کاربرد دستگاه ردیاب چشمی در تشخیص اختلالات شناختی خفیف در سالمندان

- رویکرد مولتی مدل چند وجهی در تشخیص زودهنگام اختلالات شناختی خفیف در سالمندان

**9)جنبه‌ي جديد بودن و نو‌آوري طرح در چيست ؟**

نظر به ماهیت این مطالعه و انجام آزمونهای نوروسایکولوژیک جامع کامپیوتری و غیر کامپیوتری در سه گروه از سالمندان بدون اختلال شناختي، با اختلال شناختي خفيف، و بابيماري الزايمر و تلفیق آن با ابزار ردیاب چشمی که ابزاری قابل اجرا و غیر تهاجمی است ،در این مطالعه برآنیم تا گامی در جهت تشخیص زودهنگام باليني اختلالات شناختی خفیف برداریم. لازم به ذكر است كه اكثر مطالعات مشابه تنها به مقايسه دو گروه اكتفا كرده، و نيز اغلب تنها به يك حيطه ( كاركردهاي شناختي يا كاركردهاي رفتاري يا تصويربرداري ...) پرداخته اند. مطالعاتي كه به ازمون روش هاي تركيبي تشخيصي در اين حوزه پرداخته اند معدودند و اين نوع مطالعات از شاخه هاي جديد در مطالعات شناختي به شمار مي ايند. ضمنا لازم به ذكر است كه اين نوع مطالعات در ايران به ندرت انجام شده و تا جايي كه جست و جوي پژوهشگر نشان داده مطالعه حاضر، اولين در نوع خود در كشور است كه مي تواند بازتاب جهاني نيز داشته باشد،چرا که به ارائه مدل تشخیصی می گردازد که می تواند کاربردی آسان داشته و غیرتهاجمی و کم هزینه باشد و با شناسایی زودهنگام اختلالات شناختی خفیف ،هنگامی که هنوز این افراد می توانند از درمانهای موجود سود ببرند، گامی در جهت کم کردن بار اقتصادی و هیجانی دمانس منتج از این اختلال بردارد.

**10)روش شناسي تحقيق:**

**نوع مطالعه:**

این پژوهش در سه فاز انجام مي شود. روش مورد استفاده در فاز اول این مطالعه مرور نظام مند متون علمي و در فاز دوم پژوهش ، از نوع مشاهده اي مقطعی[[54]](#footnote-54) و از جهت نحوه گرداوري داده ها ميداني است.

فاز سوم این مطالعه نیز مدلسازي از نوع رگرسیون سلسله مراتبی است **.**

**نمونه گيري:**

**-فاز اول مطالعه:**

با توجه به ماهيت پژوهش كه از نوع مرور منابع نظام مند[[55]](#footnote-55) است، بجاي جامعه آماري از واحدهاي پژوهشي استفاده مي شود. واحد پژوهش شامل مستندات موجود آرشيوي در 10 سال اخیر است. اين مستندات شامل پژوهش­هاي انجام شده در زمينه نشانه های زودهنگام اختلالات شناختی در سالمندان خواهد بود. در اين پژوهش، پايگاه هاي داده، ژورنال ها و موتورهای جستجوی مختلفی بررسی خواهند شد. موتورهای جستجوی این مرور نظام مند عمدتا شامل موارد زير است:Science Direct (Elsevier) ،Springer،Cochrane ، Sage، Ebsco ،ProQuestو Taylor & Francis، EMBASE و MEDLINE, Psych info. و همچنین سایتهای فارسی زبان Iranmedex ،Irandoc ،SID و Magiran

کلمات کلیدی نیز بر اساس Mesh شامل:

Mild cognitive impairment, Saccadic eye movements, Saccade, Cognition, Aging, Early diagnosis,Psychomentrics,Eye movements,Eye movement measurement

خواهند بود.

افراد مورد مطالعه از مراجعه کنندگان 55 سال به بالای انجمن آلزایمر ایران و كلينيك هاي حافظه خواهند بود. در این مطالعه 3 گروه از سالمندان مبتلا به آلزایمر(دارای تشخیص نورولوژیست )،سالمندان مبتلا به MCI amnesticو سالمندان سالم مقیم جامعه بر اساس تعاريف عملي مطالعه انتخاب و مورد بررسی قرار خواهند گرفت. برای محاسبه حجم نمونه با استفاده از نرم افزار G\*power 3/1 و با در نظرگرفتن توان آزمون 8/0 و خطای نوع اول 05/0 اندازه اثر 025/0 (مقدار متوسط d برابر با 5/0) حجم نمونه 107 نفر در هر گروه محاسبه شد. تمام افراد مورد مطالعه تحت آزمونهای جسمی و نورولوژیک مربوطه قرار گرفته و همچنین آزمون افسردگی [[56]](#footnote-56)Geriatric Depression Scale برای رد افسردگی در آنان انجام خواهد پذیرفت(97). تمام افراد مورد مطالعه دارای تاریخچه بالینی با جزئیات، معاینات بالینی و نورولوژیک و آزمایشات معمول شامل هموگلوبین،آزمایش شمارش سلول های خونی،اوره و الکترولیتها،تست عملکرد کبدی،تیروئید،ویتامین B12 و فولات قرار میگیرند. عملکرد شناختی در ابتدا با آزمون شناختی مونترآل سنجیده میشود. شدت دمانس نیز توسط clinical dementia rating scale سنجیده میشود(98). علاوه بر این آزمونهای نوروسایکولوژیک جامع جهت تعیین نوع MCI بیماران و همچنین جدا کردن سالمندانa-MCI از سایر سالمندان به شرح زیر انجام میگیرد:

* شناخت کلی[[57]](#footnote-57):آزمون شناختی مونترآل(90)،آزمون جهت یابی(99) از مقیاس حافظه وکسلر(100)، کدگذاری نماد عددی از آزمون هوش وکسلر(101)
* حافظه اپیزودیک: آزمون حافظه منطقی وکسلر(100)،
* حافظه کاری: توالی حروف و فضایی از آزمون حافظه وکسلر
* عملکرد اجرایی: روانی معنایی(حیوانات) (102, 103)
* ساختار بینایی : زیر گروه طراحی مکعب از آزمون هوش وکسلر
* زبان: زیر گروه شباهتها از آزمون هوش وکسلر

**معیارهای ورود و خروج:**

معیارهای ورود در بیماران آلزایمرشامل:

1. تشخیص آلزایمر با داشتن نمره MOCA11-20 و CDR =1
2. داشتن شاخص های مک خان(92) و همچنین DSMV(104)جهت دمانس آلزایمر
3. دست غالب راست
4. نداشتن نادیده انگاری بینایی بر اساس آزمون line bisection task(87)
5. فارسی زبان
6. بینایی سالم و یا تصحیح شده بر اساس چارت اسنلن
7. فعالیتهای روزمره زندگی با استفاده از مقیاس بارتل کوچکتر از 95 (105)
8. نمره افسردگی بر اساس مقیاس GDS کمتر از 5(97)
9. سن بالای 55 سال

10.داشتن حداقل 8 سال تحصیلات

-معیارهای ورود بیماران MCI شامل:

1. تشخیص MCI با داشتن نمرهMOCA بین 21-27 ،0.5 ≥ CDR ≥ 0.
2. دارا بودن شاخص های پیترسون(6)
3. شکایت از افت حافظه
4. افت عینی حافظه بر اساس آزمون حافظه منطقی وکسلر
5. دست غالب راست
6. نداشتن نادیده انگاری بینایی بر اساس آزمون line bisection task
7. فارسی زبان
8. بینایی سالم و یا تصحیح شده بر اساس چارت اسنلن
9. حفظ فعالیتهای روزمره زندگی با استفاده از مقیاس بارتل بالاتر از 95 (105)
10. نمره افسردگی بر اساس مقیاس GDS کمتر از 5
11. سن بالای 55 سال
12. داشتن حداقل 8 سال تحصیلات

سالمندان سالم نیز دارای مشخصات زیرخواهند بود:

1. نمره MOCA بین 27-30 و0 CDR=
2. دست غالب راست
3. نداشتن نادیده انگاری بینایی بر اساس آزمون line bisection task
4. فارسی زبان
5. بینایی سالم و یا تصحیح شده بر اساس چارت اسنلن
6. حفظ فعالیتهای روزمره زندگی با استفاده از مقیاس بارتل ،نمره بالاتر از 95
7. نمره افسردگی بر اساس مقیاس GDS کمتر از 5
8. سن بالای 55 سال
9. داشتن حداقل 8 سال تحصیلات

**معیارهای خروج:**

1. وجوداختلالات روانپزشکی بر اساس سابقه و تشخیص باليني
2. مصرف داروهای روانگردان یا سوء مصرف مواد
3. دارا بودن بیماری‌هایی که باعث کاهش عملکردی شدید یا مرگ می‌شوند مانند سابقه استروک در 12 ماه گذشته یا سرطانی که تحت شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی باشد.
4. ساير بیماری‌های نورودژنراتیو مانند پارکینسون بر اساس تشخیص باليني
5. آسیب مغزی[[58]](#footnote-58)،ضربه به سر،تومور و ساير آسيب هاي ساختاري مغز بر اساس گزارش بیمار و تشخیص باليني
6. کوررنگی و یا اختلالات بینایی تصحیح نشده
7. افسردگی بر اساس نمره GDS بالاتر از 5

**روش جمع آوري داده ها:**

* **ابزار جمع‌آوری داده‌ها:**

فاز اول مطالعه:

برای جمع آوری اطلاعات از فرمی شامل محورهای زیر استفاده خواهد شد:

-عنوان/ موضوع، نوع تحقیق، محل تصویب و اجرا، مجری، سال اجرا،مجله، روش مطالعه، جامعه آماری، تعداد نمونه و شیوه نمونه گیری، ابزارهای جمع آوری اطلاعات، روش های جمع آوری اطلاعات ،روش های آماری ، متغیر های اصلی تحقیق، نتایج،پیشنهادات، محدودیت ها

فاز دوم مطالعه:

با توجه به نتایج مطالعه اول ابزارهای این پژوهش جهت ارزیابی شركت كنندگان انتخاب شده و مورد روان سنجي قرار خواهند گرفت.

ابزارهاي پژوهش:

1. دستگاه ردیاب چشمی: دستگاه ردیاب چشم (Tobbi ) 1750 متصل به کامپیوترY مدل x برای ارائه محرك و ثبت پاسخ (با استفاده از نرم افزار Z) مورد استفاده قرار می گیرد. سیستم ردیابی چشم کاملاً بی خطر بوده و نیاز به مهار و کنترل کردن سر آزمودنی ندارد و این ابزار تنها حرکات چشم را ثبت میکند. هر فرد در فاصله 20 سانتیمتري صفحه نمایش قرار مي گيرد .سیستم هر دو چشم آزمودنی را دنبال کرده و میزان دقت آن 5/0 درجه زاویه چشم و نمونه گیري این دستگاه نیز 50 هرتز است. وضوح فضایی2/ 0 درجه و میزان خطا 3 / 0درجه است. دستگاه ردیاب چشم براي هر آزمودنی به طور جداگانه کالیبره میشود. محرك کالیبره کننده نقطه اي قرمز رنگ است که ابتدا در مرکز صفحه قرار دارد. به محض اینکه فرد به آن خیره شد با فشار دادن دکمه توسط آزمونگر در صفحه مانیتور جابه جا میشود و آزمودنی باید آن را با نگاهش دنبال کند، به محض اینکه نگاه وي روي نقطه قرمز خیره شد جاي نقطه تغییر میکند.در مجموع، کالیبره کردن نیازمند نگاه با دقت فرد به مکان نقطه در پنج جاي متفاوت روي صفحه نمایش است. به محض اتمام کالیبره شدن،آزمایش آغاز میشود(106).
2. ارزیابی شناختی مونترآل : گویه های کنونی مقیاس MoCA عبارت‌اند از: تکلیف یادگیری حافظه کوتاه‌مدت، توانایی دیداری فضایی، عملکرد اجرایی، عملکرد روانی کلام و تکلیف انتزاع کلامی، توجه، تمرکز و حافظه فعال که هر سه در تکلیف توجه سنجیده می‌شود، زبان و جهت‌یابی نسبت به زمان و مکان. برای تصحیح تأثیر تحصیلات به نمره کل شرکت‌کنندگانی که تحصیلاتشان کمتر از 12 سال است، یک نمره اضافه می‌شود(البته درصورتی‌که نمره‌ای که در مقیاس به دست می‌آورند زیر 30 باشد). در فرم اصلی مقیاس نمره کل 30 است ، اما نمره 26 و بالاتر عادی تلقی می‌شود. اين مقياس ابزاری معتبر برای تشخیص MCI از سالمند طبیعی و همچنین تشخیص زودهنگام دمانس است (91). بهترین نقطه برش برای این آزمون مشخص نیست ولی نقطه برش 22 برای افزایش حساسیت و ویژگی آن در افراد مبتلا به MCI و نقطه برش 20 برای تشخیص دمانس پیشنهاد شده است(93, 107) در مطالعه امساکی و همکارانش بر روی ویژگی‌های روان‌سنجی مقیاس ارزیابی شناختی مونترآل در بیماران پارکینسونی شهر اصفهان ضریب آلفاي كرونباخ 77/0 ، روايي همزمان آن با آزمون معاینه مختصر وضعیت روانی 79/0، حساسیت 85/0 و ویژگی 90/0 بود و درنهایت با استفاده از جدول راک نقطه 24 به‌عنوان بهترین نقطه برش برای این مقیاس انتخاب گردید(108).
3. آزمون سنجش شدت دمانس[[59]](#footnote-59): این ابزار که برای ارزیابی شدت دمانس طراحی شده است 6حیطه "حافظه"، "جهت یابی زمانی و مکانی"، "قضاوت و حل مسئله"، "امور اجتماعی"، "خانه و تفریحات" و "امور شخصی" را می سنجد. هر حیطه در مقیاس بین 0-3 نمره داده شد و در ارتباط با نمره کل ابزار مجموع نمرات حیطه ها محاسبه می گردد. ویژگیهاي روانسنجی – نسخه فارسی این ابزار P-CDR توسط صادقی و همکاران مورد بررسی قرار گرفته است ؛روایی این نسخه ابزار از طریق روایی صوري و محتوایی به شیوه کیفی و پایایی آن با محاسبه ضریب آلفاي کرونباخ 73/0تأیید شده است (109, 110)
4. آزمون حافظه وکسلر: مقیاس حافظه وکسلر در فرم الف از 7 خر ده آزمون شامل آگاهی شخصی در مورد مسائل روزمره، تشخیص، آگاهی نسبت به زمان و مکان( جهت یابی)، کنترل ذهنی، حافظه منطقی، تکرار ارقام رو به جلو و معکوس، حافظه بیانی و یادگیري تداعیها تشكيل مي شودکه از جمع نمره این 7 خرده آزمون و اضافه کردن نمره تصحیح شده گروه سنی، نمره بهره حافظه بدست می آید. پایایی این پرسشنامه با ضریب آلفاي کرونباخ براي خرده آزمون هاي اطلاعات عمومی 96/0حافظه منطقی 89 / 0، کنترل ذهنی 69 / 0 ، جهت یابی 93/0، و تداعی کلامی 81 / 0، بازآفرینی بینایی 83 / فراخوانی ارقام 77/0 است (111).
5. آزمون هوش وکسلر: اين آزمون دو بعد عملی و کلا مـي هـوش را مـي سـنجد و داراي يازده خرده آزمون شامل ۶ مقیاس کلا مـي و ۵ مقياس عملی است . خـرده آزمـون هـا ي اطلاعـات عمومي، حافظه عدد ي، لغات، محاسـبه، درک مطلـب، شـباهتهـا، هــوش کلامـي و تکميــل تـصاوير، تنظــيم تصاوير، طراحي مکعب، الحاق قطعات و رمـز نو يـ سي هوش عملي را تشکيل ميدهند. هر خرده مقياس داراي يک نمره خام و يک نمره استاندارد است . هـر فـردر نها يت دارا ي يک هوش بهر کلامي، يک هوش بهره عملي و يک هوش بهر کلي است (101).
6. آزمون روانی معنایی:در این آزمون از نمونه ها خواسته ميشود در يك بازة زماني60 ثانيه اي هر تعداد نام حيوان به خاطر مي آورند، ذكر نمايند و تعداد نام هاي گفته شده به عنوان نمرة آزمون ثبت مي شوند. نقطة برش 9 براي بخش معنايي آزمون پیشنهاد شده است (102).

**متغیرها :**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **روش اندازه‌گیری** | **تعریف** | **نوع متغیر** | | | | **نقش متغیر** | **نام متغیر** |
| **کیفی** | | **کمی** | |
| **رتبه‌ای** | **اسمی** | **پیوسته** | **گسسته** |
| پرسشنامه | سن افراد برحسب سال |  |  | ✓ |  | زمینه‌ای | **سن** |
| پرسشنامه | مذکر/ مؤنث |  | ✓ |  |  | زمینه‌ای | **جنس** |
| پرسشنامه | مجرد/ متأهل/ بیوه یا جداشده |  | ✓ |  |  | زمینه‌ای | **وضعیت تأهل** |
| پرسشنامه | بی‌سواد/ دبستان/راهنمایی/دبیرستان / دیپلم/ فوق‌دیپلم/ لیسانس/ فوق‌لیسانس و بالاتر | ✓ |  |  |  | زمینه‌ای | **تحصیلات** |
| پرسشنامه | شاغل/ بازنشسته/ بیکار/ فعالیت‌های متفرقه |  | ✓ |  |  | زمینه‌ای | **اشتغال** |
| دستگاه ردیاب چشمی | شدت و دقت و تاخیر آن در بین گروه مورد بررسی چه مقدار است؟ |  |  | ✓ |  | مستقل | **حرکات ساکادیک** |
| آزمونهای کامپیوتری منتخب | میانگین نمره عملکرد اجرایی در گروههای مورد بررسی جه مقدار است؟ |  |  | ✓ |  | وابسته | **عملکرد اجرایی** |
| تست حافظه و هوش وکسلر،تست شنوایی ری | میانگین نمره حافظه منطقی و بازتولید بینایی در بین گروههای مورد بررسی چه مقدار است؟ |  |  | ✓ |  | وابسته | **حافظه اپیزودیک** |
| و تست حافظه وکسلر | میانگین نمره توالی حروف و اعداد و توالی فضایی در بین گروههای مورد بررسی چه مقدار است؟ |  |  | ✓ |  | وابسته | **حافطه کاری** |
| تست هوش وکسلر | میانگین نمره طراحی مکعب ها در بین گروههای مورد مطالعه چقدر است؟ |  |  | ✓ |  | وابسته | **مهارتهای ساختاری بینایی** |
| تست حافظه وکسلر،آزمون نام گذاری بوستون | میانگین نمره شباهتها و نمرات نام گذاری در بین گروههای مورد مطالعه چه مقدار است؟ |  |  | ✓ |  | وابسته | **مهارتهای زبانی** |
| پرسشنامه MOCA,CDR | میانگین نمره سطح شناختی در بین گروه موردبررسی چه مقدار است؟ |  |  | ✓ |  | وابسته | **عملکرد شناختی** |
| مرور نظام مند | متغيرهای زودهنگام در اختلالات شناختی خفیف چه مواردی می باشند؟ |  |  | ✓ |  | مستقل | **متغیر غالب** |

**روش اجرا:**

**1**)فاز اول :"مرور نظام مند"

مرحله اول این پژوهش یک مرور سیستماتیک برای تعیین حیطه های شناختی اي است که بیشترین حساسیت را در اختلالات شناختی خفیف دارند. پس از تعیین این حيطه ها،آزمونهای کامپیوتری مربوطه برای حیطه های غالب انتخاب می گردند.این مرحله شامل موارد زیراست :

گام اول- تنظیم سوال تحقیق انتخاب موضوع :

در این مرحله تمرکز برWhat ( چه چيزي ) ،Who ( جامعه مورد مطالعه)، When( محدوديت زماني )How ( چگونگي روش ) جهت تشخیص زودهنگام اختلالات شناختی خفیف در سالمندان است

گام دوم : جستجو و انتخاب مقالات مناسب:

معيارهاي پذيرش و يا عدم پذيرش مقالات در فاز اول اين تحقيق شامل موارد زيرند: زبان تحقیقات،زمان مطالعات، روش های مطالعه،جامعه مورد مطالعه،شرایط مطالعه و نوع مطالعه.

گام سوم : بررسي متون به صورت نظام مند و Locate studies

در اين مرحله، جستجوی سیستماتیک خود را بر مقالات منتشر شده در ژورنال های مختلف متمرکز مي کنیم. كلمات كليدي مرتبط را انتخاب کرده و در سرتاسر تحقیق تعاریف واژه های جستجو یا چارچوب زمانی به طور مستمر دوباره ارزیابی می شود. در انتها، مجموعه ای از جستجوهای برخط را انجام خواهیم داد تا مطالعات منتخب را مشخص کنیم. برای هر مقاله مشخص، نسخه اي را از متن کامل مقاله همراه با فهرستی از تمام منابع دانلود می کنیم. سپس، منابع منتخب دیگری را برای بازنگری بررسی خواهیم کرد. همچنین واژه های جستجوی جدیدی را نیز برای جستجو در اینترنت شناسایی می کنیم.

گام چهارم: حفظ کنترل کیفیت

منابع استخراج شده توسط حداقل دو نفر"مرورگربه طور مستقل مطالعه مى شوند و در صورت رد شدن، دليل مربوطه ذ كر مى گردد . در صورت اختلاف نظر بين افراد، مرورگر سوم داورى خواهد كرد . "ميزان توافق "(Agreement) بين دو مرورگر با استفاده از آزمون كاپا تعيين ميگردد. در نهايت، تمامي مقالات "وارد مطالعه شده " توسط يك نفر متخصص و صاحب نظردر آن زمينه كنترل و تاييد مي شود . منابع به صورتى در اختيار "مرورگرها" قرار مى گیرند كه نام مؤلف، مؤسسه و مجله مربوطه پوشانده شده باشد.

گام پنجم : استخراج نتایج

فرمى جهت استخراج داده ها طراحى و تهيه مى شود كه در آن از قبل تعيين شده كه چه داده اي از كل داده هاي موجود در مقالات، مورد نظر است و بايد از درون مقالات استخراج شود .از تك تك مطالعات نتايج استخراج مى شود. استخراج داده ها نسبت به نام مؤلف، مؤسسه و مجله صورت Blind به صورت می گيرد. در موارد لزوم، با تماس با مؤلف مربوطه ميتوان به اطلاعات بيشتر و داده هاى خام دسترسي يافت.

گام ششم : تجزیه و تحلیل و تلفیق یافته ها

بهتر است با ارايهForest plot نماي تصويري از اثر تك تك مطالعات و تاثير برآيند كل مطالعات به خواننده نشان داده شود. در قسمت يافته ها نتايج آناليز يافته هاي مقالات برگزيده شده به صورت Funnel plot ،Forest plot و ساير جداول و نمودارهاي مرتبط نشان داده ميشود.

2)فاز دوم:

درابتدا فرم رضایتنامه کتبی به همراه چک ‌لیستی مشتمل بر سؤالاتی در مورد ویژگی‌های جمعیت شناختی (جنس، سن، وضعیت تأهل، میزان تحصیلات، )وضعیت سلامت (بیماری قلبی، چاقی، فشارخون، چربی، دیابت) جهت تکمیل به واحدهای پژوهش داده خواهد شد . بعد از بررسی معیارهای ورود به مطالعه**، توضیحات کامل از سوی تیم تحقیق** در زمینه اهداف و شیوه اجرای طرح به اعضاء شرکت‌کننده ارائه می‌شود و به مشارکت‌کنندگان اطمینان داده می‌شود که اطلاعات دریافتی صرفاً جهت اهداف تحقیقاتی مورداستفاده قرار خواهد گرفت و کاملاً محرمانه نزد تیم تحقیق باقی خواهد ماند. **در صورت جلب موافقت آن‌ها** و تکمیل فرم رضایت‌نامه، بر اساس معیار های ورود به مطالعه،شرکت کنندگان سپس تحت مجموعه کاملی از آزمونهای نوروسایکولوژیک برای ارزیابی کلی شناخت،عملکرد اجرایی،زبان،مهارتهای بینایی-فضایی و حافظه جهت تعیین نوع اختلال و دسته بندی آنها قرار می گیرند و سایر**اطلاعات موردنیاز نیز به‌وسیله آزمون ها جمع‌آوری می‌شود. در این مرحله مشخصات روان سنجي آزمونهای کامپیوتری تعيين شده و همچنین دستگاه ردیاب چشمی در یک گروه پایلوت به صورت آزمون-باز آزمون و همچنین آلفای کرونباخ پس از 2 هفته مورد بررسی قرار میگیرد.** **پایایی به منظور بررسی همسانی نمره های افراد برای یک مجموعه ای از گویه ها در دو موقعیت جداگانه است که از روش های همسانی درونی، آزمون- بازآزمون برای اندازه گیری آن استفاده می شود. ارزیابی پایایی به روش همسانی درونی (آلفای کرونباخ)، برآوردی از میزان همبستگی میان متغیرهایی که سازه یا مقیاس مورد نظر را می سازند، بدست می دهد. درروش آزمون- بازآزمون که در این نوع ارزیابی، ثبات اندازه گیری ها در طول زمان بررسی می شود.در جمعیت مورد مطالعه آزمونهای نوروسایکولوژیک بیان شده همراه با آزمونهای کامپیوتری منتخب حساس به ظهور زودهنگام اختلالات شناختی همراه با آزمونی منتخب برای دستگاه ردیاب چشمی که مبتنی بر یافته های مطالعه اول است ، انجام خواهد پذیرفت و در نهایت برای این دستگاه جهت تشخیص زودهنگام اختلالات شناختی نقطه برش تعیین خواهد شد. سپس** تحلیل داده‌ها توسط نرم افزار SPSS و Med Calc انجام خواهد پذیرفت

**3)فاز سوم:**

با استفاده از اطلاعات به دست آمده از مطالعه دوم مدل تشخیص زودهنگام اختلالات شناختی خفیف با استفاده از رگرسیون سلسله مراتبی ارائه خواهد گردید.

**روش پیش بینی شده برای تجزيه و تحليل داده ها:**

-روش آزمون –باز آزمون و آلفای کرونباخ برای بررسی پایایی آزمونهای نوروسایکولوژیک کامپیوتری

--روش آزمون –باز آزمون برای بررسی پایایی ردیاب چشمی

-نرم افزار Med calc و استفاده از نمودار تحلیلی ROC و همچنین AreaUnder Curve برای تعیین نقطه برش و حساسیت و ویژگی آزمون ردیاب چشمی

-استفاده از نرم افزار SPSS براي MANOVA و مقایسه گروهها

-استفاده از نرم افزار لیزرل و SPSS برای بررسی رگرسیون سلسله مراتبی

**ملاحظات اخلاقی:**

- ارتقاي سالمت انسانها توأم با رعایت کرامت و حقوق ایشان( کد1)

-حفظ سلامت و ايمني فردی آزمودني‎ها در طول و بعد از اجراي پژوهش توسط فرد آموزش‌دیده (کد 2)

-اطمینان از منافع بالقوه پژوهش(کد3)

* رعایت اصل ضرر و زیان (پژوهش نباید به مشارکت‌کنندگان زیان برساند) (کد 4)

-طراحی و اجراي پژوهش ، باید منطبق با اصول علمی پذیرفته شده بر اساس دانش روز و مبتنی بر مرور کامل منابع علمی موجود و پژوهش هاي قبلی آزمایشگاهی باشد(کد 8)

* کسب مجوز انجام پژوهش از کمیته اخلاق دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی تهران (کد 10)
* تدوین رضایت‌نامه کتبی و ارائه آن به کمیته اخلاق در پژوهش جهت تائید (کد 10)
* در اختیار گذاشتن مطالعات و مدارکی که براي پایش از سوي کمیته ي اخلاق درخواست میشود، توسط پژوهشگر(کد11)
* انتخاب منصفانه آزمودنی‌ها و پرهیز از هرگونه تبعیض در انتخاب (کد 12)
* کسب رضایت آگاهانه از کلیه شرکت‌کنندگان به‌منظور شرکت داوطلبانه در پژوهش (کد 13)
* اگر در طول اجراي پژوهش تغییري در نحوه اجراي پژوهش داده شود یا اطلا عات جدیدي به دست آید که احتمال داشته باشد که بر تصمیم آزمودنی مبنی بر ادامه شرکت در پژوهش تاثیر گذار باشد، باید موضوع به اطلاع کمیته اخلاق رسانده شود و در صورت موافقت کمیته با ادامه ي پژوهش، مراتب به اطلاع آزمودنی رسانده شود و رضایت آگاهانه مجددا اخذ گردد (کد14)
* توضیح در خصوص اهداف پژوهش، طول مدت پژوهش، روشي که قرار است به کار گرفته شود (شامل احتمال تخصيص تصادفي به گروه مورد يا شاهد) و روش‌های مورداستفاده برای شرکت‌کنندگان در مطالعه (کد 15)
* پژوهشگر باید از آزادانه بودن رضایت اخذ شده اطمینان حاصل کند(کد16).
* امکان دادن به مشارکت‌کنندگان جهت کناره‌گیری از مطالعه در هر زمان که مایل بودند، بدون نیاز به عذرخواهی و آوردن دلیل (کد 19)
* اطمینان دادن به افراد در خصوص محرمانه ماندن اطلاعات پرسشنامه‌ها (کد 25)
* عدم درج نام مشارکت‌کنندگان در کلیه اسناد مربوط به مطالعه و استفاده از کد عددی برای مشخص نمودن اسناد (کد 25)
* در اختیارقرار دادن نتایج حاصل از ارزیابی در صورت درخواست مشارکت‌کنندگان و امکان استفاده از نتایج به‌دست‌آمده از پژوهش (کد27)

-انتشار نتایج به صورت صادقانه ، دقیق، و کامل. نتایج، اعم از منفی یا مثبت، و نیز منابع تأمین بودجه، وابستگی سازمانی، و تعارض منافع در صورت وجود باید کاملا آشکارسازي شوند. عدم پذیرش انجام پژوهش، هیچ گونه شرطی مبنی برحذف یا عدم انتشار یافته هایی که از نظر حمایت کنندهي پژوهش مطلوب نیست، در هنگام عقد قرارداد (کد28)

- نحوه گزارش نتایج پژوهش باید ضامن حقوق مادي و معنوي تمامی اشخاص مرتبط با پژوهش، باشد (کد29)

-روش پژوهش نباید با ارزشهاي اجتماعی، فرهنگی و دینی جامعه در تناقض باشد (کد30)

**11)جدول زمان بندي (مراحل اجرا و پيشرفت كار):**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **رديف** | **زمان**  **شرح فعاليت** | **برحسب ماه** | | | | | | | | | | | |  |  |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** |
| **1** | اصلاحات موردنیاز پروپوزال |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **2** | انجام مرور نظام مند و نوشتن مقاله اول |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **3** | اتخاب و طراحی آزمونهای کامپیوتری |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **3** | هماهنگی با مراکز مربوطه جهت نمونه‌گیری |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **4** | شروع نمونه گیری پایلوت و آزمون باز آزمون |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **5** | شروع نمونه گیری کلی |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **9** | ورود اطلاعات به نرم‌افزار و آناليز داده‌ها |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **10** | نوشتن پایان‌نامه |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **11** | نوشتن مقاله دوم |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **12** | دفاع از پایان‌نامه |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**12)فهرست منابع:**

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimer's & Dementia. 2013;9(1):63-75. e2.

2. Moradi F, Joulaei H, Saffari M, Zare N, Zadeh MHF. Prevalence of Depression Symptoms among the Elderly Population of Southern Iran. Journal of health sciences and surveillance system. 2013;1(1):14-8.

3. Salary S, Shairi MR, Asghari Moghadam MA. Validity and Reliability the Rowland Universal Dementia Assessment scale in a sample of elderly women. Iranian Journal of Ageing. 2013;8(3):63-73.

4. Thompson G, Foth D. Cognitive-training programs for older adults: what are they and can they enhance mental fitness? Educational Gerontology. 2005;31(8):603-26.

5. Johansson M. Cognitive impairment and its consequences in everyday life. 2015.

6. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. Journal of internal medicine. 2004;256(3):183-94.

7. Spar JE, La Rue A. Clinical manual of geriatric psychiatry: American Psychiatric Pub; 2007.

8. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. Jama. 2014;312(23):2551-61.

9. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. The Lancet. 2006;367(9518):1262-70.

10. Lehmann C, Koenig T, Jelic V, Prichep L, John RE, Wahlund L-O, et al. Application and comparison of classification algorithms for recognition of Alzheimer's disease in electrical brain activity (EEG). Journal of neuroscience methods. 2007;161(2):342-50.

11. Association BM. Boosting your brainpower: ethical aspects of cognitive enhancements. A discussion paper from the British Medical Association. 2007.

12. Sachdeva A, KumAr K, AnAnd KS. Non Pharmacological Cognitive Enhancers–Current Perspectives. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2015;9(7):VE01.

13. Park DC. The basic mechanisms accounting for age-related decline in cognitive function. Cognitive aging: A primer. 2000;11:3-19.

14. Kausler DH. Experimental psychology, cognition, and human aging: Springer Science & Business Media; 2012.

15. Salthouse T. A theory of cognitive aging: Elsevier; 2000.

16. Salthouse TA. Theoretical perspectives on cognitive aging: Psychology Press; 1991.

17. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. Psychological review. 1996;103(3):403.

18. Verhaeghen P, Cerella J. Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2002;26(7):849-57.

19. Ferreira D, Molina Y, Machado A, Westman E, Wahlund L-O, Nieto A, et al. Cognitive decline is mediated by gray matter changes during middle age. Neurobiology of aging. 2014;35(5):1086-94.

20. Al-Qazzaz NK, Ali SHB, Ahmad SA, Chellappan K, Islam MS, Escudero J. Role of EEG as Biomarker in the Early Detection and Classification of Dementia. The Scientific World Journal. 2014;2014.

21. Ya M, Xun W, Wei L, Ting H, Hong Y, Yuan Z. Is the Electroencephalogram Power Spectrum Valuable for Diagnosis of the Elderly with Cognitive Impairment? International Journal of Gerontology. 2015.

22. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. Archives of neurology. 2003;60(10):1385-9.

23. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Archives of neurology. 1999;56(3):303-8.

24. Portet F, Ousset P, Visser P, Frisoni G, Nobili F, Scheltens P, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer’s Disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2006;77(6):714-8.

25. Alladi S, Arnold R, Mitchell J, Nestor PJ, Hodges JR. Mild cognitive impairment: applicability of research criteria in a memory clinic and characterization of cognitive profile. Psychological medicine. 2006;36(4):507-16.

26. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment–beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. Journal of internal medicine. 2004;256(3):240-6.

27. Busse A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Progression of mild cognitive impairment to dementia: a challenge to current thinking. The British Journal of Psychiatry. 2006;189(5):399-404.

28. Bischkopf J, Busse A, Angermeyer M. Mild cognitive impairment1–a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2002;106(6):403-14.

29. Palmer K, Fratiglioni L, Winblad B. What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. Acta Neurologica Scandinavica. 2003;107(s179):14-20.

30. Mitchell AJ, Shiri‐Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia–meta‐analysis of 41 robust inception cohort studies. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2009;119(4):252-65.

31. Brooks LG, Loewenstein DA. Assessing the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease: current trends and future directions. Alzheimers Res Ther. 2010;2(5):28.

32. Crutcher MD, Calhoun-Haney R, Manzanares CM, Lah JJ, Levey AI, Zola SM. Eye tracking during a visual paired comparison task as a predictor of early dementia. American journal of Alzheimer's disease and other dementias. 2009.

33. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, Thomas RG, Aisen PS, Bennett DA, et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. Archives of neurology. 2004;61(1):59-66.

34. Diamond A. Executive functions. Annual review of psychology. 2013;64:135.

35. Amieva H, Phillips LH, Della Sala S, Henry JD. Inhibitory functioning in Alzheimer’s disease. Brain. 2004;127(5):949-64.

36. Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer’s disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. Neuropsychologia. 2000;38(3):252-71.

37. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & Dementia. 2011;7(3):270-9.

38. Twamley EW, Ropacki SAL, Bondi MW. Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. Journal of the International Neuropsychological Society. 2006;12(05):707-35.

39. Bäckman L, Jones S, Berger AK, Laukka EJ, Small B. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. Journal of internal medicine. 2004;256(3):195-204.

40. Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, Kawas C, et al. Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. Journal of the International Neuropsychological Society. 2008;14(2):266.

41. Rapp MA, Reischies FM. Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE). The American journal of geriatric psychiatry. 2005;13(2):134-41.

42. Saunders NL, Summers MJ. Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 2010;32(4):350-7.

43. Bäckman L, Small BJ, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. Brain. 2001;124(1):96-102.

44. Bélanger S, Belleville S, Gauthier S. Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: Effect of congruency proportion in a Stroop task. Neuropsychologia. 2010;48(2):581-90.

45. Crawford TJ, Devereaux A, Higham S, Kelly C. The disengagement of visual attention in Alzheimer's disease: a longitudinal eye-tracking study. Frontiers in aging neuroscience. 2015;7.

46. Karrasch M, Sinervä E, Grönholm P, Rinne J, Laine M. CERAD test performances in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Acta Neurologica Scandinavica. 2005;111(3):172-9.

47. Ahmed S, Arnold R, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR. Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. Cortex. 2008;44(6):746-52.

48. Sheardova K, Laczó J, Vyhnalek M, Andel R, Mokrisova I, Vlcek K, et al. Famous Landmark Identification in Amnestic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. PloS one. 2014;9(8):e105623.

49. Johns EK, Phillips NA, Belleville S, Goupil D, Babins L, Kelner N, et al. The profile of executive functioning in amnestic mild cognitive impairment: disproportionate deficits in inhibitory control. Journal of the International Neuropsychological Society. 2012;18(03):541-55.

50. Bublak P, Redel P, Sorg C, Kurz A, Förstl H, Müller HJ, et al. Staged decline of visual processing capacity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiology of aging. 2011;32(7):1219-30.

51. Molitor RJ, Ko PC, Ally BA. Eye movements in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's disease: JAD. 2015;44(1):1-12.

52. Nieuwenhuis S, Ridderinkhof KR, De Jong R, Kok A, Van Der Molen MW. Inhibitory inefficiency and failures of intention activation: Age-related decline in the control of saccadic eye movements. Psychology and aging. 2000;15(4):635.

53. Pereira MLF, Marina von Zuben AC, Aprahamian I, Forlenza OV. Eye movement analysis and cognitive processing: detecting indicators of conversion to Alzheimer’s disease. Neuropsychiatric disease and treatment. 2014;10:1273.

54. Posner MI, Snyder CRR. Facilitation and inhibition in the processing of signals. Attention and performance V. 1975:669-82.

55. Cronin-Golomb A, Corkin S, Growdon JH. Visual dysfunction predicts cognitive deficits in Alzheimer's disease. Optometry & Vision Science. 1995;72(3):168-76.

56. Martínez-Torteya A, Treviño V, Tamez-Peña JG. Improved Diagnostic Multimodal Biomarkers for Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment. BioMed Research International. 2015;2015.

57. Yang Q, Wang T, Su N, Xiao S, Kapoula Z. Specific saccade deficits in patients with Alzheimer’s disease at mild to moderate stage and in patients with amnestic mild cognitive impairment. Age. 2013;35(4):1287-98.

58. Mosimann U, Felblinger J, Ballinari P, Hess C, Müri R. Visual exploration behaviour during clock reading in Alzheimer’s disease. Brain. 2004;127(2):431-8.

59. Hellmuth J, Mirsky J, Heuer H, Matlin A, Jafari A, Garbutt S, et al. Multicenter validation of a bedside antisaccade task as a measure of executive function. Neurology. 2012;78(23):1824-31.

60. Pa J, Dutt S, Mirsky JB, Heuer HW, Keselman P, Kong E, et al. The functional oculomotor network and saccadic cognitive control in healthy elders. Neuroimage. 2014;95:61-8.

61. Mirsky JB, Heuer HW, Jafari A, Kramer JH, Schenk AK, Viskontas IV, et al. Anti-saccade performance predicts executive function and brain structure in normal elders. Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology. 2011;24(2):50.

62. Stuart S, Alcock L, Godfrey A, Lord S, Rochester L, Galna B. Accuracy and re-test reliability of mobile eye-tracking in Parkinson's disease and older adults. Medical engineering & physics. 2016.

63. Peltsch A, Hemraj A, Garcia A, Munoz DP. Saccade deficits in amnestic mild cognitive impairment resemble mild Alzheimer's disease. European Journal of Neuroscience. 2014;39(11):2000-13.

64. Crawford TJ, Higham S, Renvoize T, Patel J, Dale M, Suriya A, et al. Inhibitory control of saccadic eye movements and cognitive impairment in Alzheimer’s disease. Biological psychiatry. 2005;57(9):1052-60.

65. Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Nawrot M. Vision and cognition in Alzheimer’s disease. Neuropsychologia. 2000;38(8):1157-69.

66. Baddeley AD, Baddeley H, Bucks R, Wilcock G. Attentional control in Alzheimer's disease. Brain. 2001;124(8):1492-508.

67. Della Sala S, Laiacona M, Spinnler H, Ubezio C. A cancellation test: its reliability in assessing attentional deficits in Alzheimer's disease. Psychological Medicine. 1992;22(04):885-901.

68. Parasuraman R, Haxby JV. Attention and brain function in Alzheimer's disease: A review. Neuropsychology. 1993;7(3):242.

69. Tales A, Muir JL, Bayer A, Snowden RJ. Spatial shifts in visual attention in normal ageing and dementia of the Alzheimer type. Neuropsychologia. 2002;40(12):2000-12.

70. Khachaturian AS, Mielke MM, Khachaturian ZS. Biomarker development: a population-level perspective. Alzheimer's & Dementia. 2012;8(4):247-9.

71. Liu F, Wee C-Y, Chen H, Shen D. Inter-modality relationship constrained multi-modality multi-task feature selection for Alzheimer's Disease and mild cognitive impairment identification. NeuroImage. 2014;84:466-75.

72. Tarnanas I, Tsolaki M, Nef T, Müri RM, Mosimann UP. Can a novel computerized cognitive screening test provide additional information for early detection of Alzheimer's disease? Alzheimer's & Dementia. 2014;10(6):790-8.

73. Scanlon L, O'Shea E, O'Caoimh R, Timmons S. Usability and Validity of a Battery of Computerised Cognitive Screening Tests for Detecting Cognitive Impairment. Gerontology. 2015;62(2):247-52.

74. Jak AJ, Preis SR, Beiser AS, Seshadri S, Wolf PA, Bondi MW, et al. Neuropsychological Criteria for Mild Cognitive Impairment and Dementia Risk in the Framingham Heart Study. Journal of the International Neuropsychological Society: JINS. 2016:1.

75. Fernández G, Manes F, Politi LE, Orozco D, Schumacher M, Castro L, et al. Patients with Mild Alzheimer’s Disease Fail When Using Their Working Memory: Evidence from the Eye Tracking Technique. Journal of Alzheimer's Disease. 2016(Preprint):1-12.

76. Mistridis P, Krumm S, Monsch AU, Berres M, Taylor KI. The 12 Years Preceding Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer’s Disease: The Temporal Emergence of Cognitive Decline. Journal of Alzheimer's Disease. 2015;48(4):1095-107.

77. Cloutier S, Chertkow H, Kergoat M-J, Gauthier S, Belleville S. Patterns of Cognitive Decline Prior to Dementia in Persons with Mild Cognitive Impairment. Journal of Alzheimer's Disease. 2015;47(4):901-13.

78. Petridou C, Petridou D, Beredimas P. The relationships of Theory of Mind, cognitive control and memory function in Mild Cognitive Impairment: A research proposal. Hellenic Journal of Nuclear Medicine. 2015:18.

79. Saunders NL, Summers MJ. Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. Neuropsychology. 2011;25(2):237.

80. Gallagher D, Mhaolain AN, Coen R, Walsh C, Kilroy D, Belinski K, et al. Detecting prodromal Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: utility of the CAMCOG and other neuropsychological predictors. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2010;25(12):1280-7.

81. Gross AL, Manly JJ, Pa J, Johnson JK, Park LQ, Mitchell MB, et al. Cortical signatures of cognition and their relationship to Alzheimer’s disease. Brain imaging and behavior. 2012;6(4):584-98.

82. Ciesielska N, Sokołowski R, Stemplowski W, Łakomski M, Zukow W, Kędziora-Kornatowska K. Diagnosis of mild cognitive impairment= Diagnostyka łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych. Journal of Health Sciences. 2014;4(7).

83. Bonanni L, Perfetti B, Bifolchetti S, Taylor J-P, Franciotti R, Parnetti L, et al. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies. Neurobiology of aging. 2015;36(1):434-45.

84. Engedal K, Snaedal J, Hoegh P, Jelic V, Bo Andersen B, Naik M, et al. Quantitative EEG applying the statistical recognition pattern method: a useful tool in dementia diagnostic workup. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2015;40(1-2):1-12.

85. Fleisher A, Sun S, Taylor C, Ward C, Gamst A, Petersen R, et al. Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. Neurology. 2008;70(3):191-9.

86. Parra MA, Pattan V, Wong D, Beaglehole A, Lonie J, Wan HI, et al. Medial temporal lobe function during emotional memory in early Alzheimer’s disease, mild cognitive impairment and healthy ageing: an fMRI study. BMC psychiatry. 2013;13(1):1.

87. Heuer HW, Mirsky JB, Kong EL, Dickerson BC, Miller BL, Kramer JH, et al. Antisaccade task reflects cortical involvement in mild cognitive impairment. Neurology. 2013;81(14):1235-43.

88. Alichniewicz K, Brunner F, Klünemann HH, Greenlee MW. Neural correlates of saccadic inhibition in healthy elderly and patients with amnestic mild cognitive impairment. Frontiers in psychology: Perception Science. 2013;4:467.

89. Xu L, Wu X, Li R, Chen K, Long Z, Zhang J, et al. Prediction of Progressive Mild Cognitive Impairment by Multi-Modal Neuroimaging Biomarkers. Journal of Alzheimer's Disease. 2016(Preprint):1-12.

90. Chehrehnegar N, Shams F, Zarshenas S, Kazemi F. Evaluating the reliability of the montreal cognitive assessment test and its agreement with mini mental state examination among healthy elderly. Journal of Research in Rehabilitation Sciences. 2012;1(1).

91. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. Journal of the American Geriatrics Society. 2005;53(4):695-9.

92. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia. 2011;7(3):263-9.

93. Larner A. Screening utility of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): in place of–or as well as–the MMSE? International Psychogeriatrics. 2012;24(03):391-6.

94. Hansen‐Kyle L, editor A concept analysis of healthy aging. Nursing forum; 2005: Wiley Online Library.

95. Pereira MLF. eye movement analysis and cognitive processing: detecting indicators of conversion to Alzheimer’s. Neuropsychiatric disease and treatment. 2014;10:1273-85.

96. Anderson PJ. Leader of the Pack Neuropsychological Assessment, Muriel Lezak, Diane B. Howieson, Erin D. Bigler, & Daniel Tranel. 2012. New York: Oxford University Press, 1161 pp., $125.00 (HB). Journal of the International Neuropsychological Society. 2013;19(04):488-9.

97. Malakouti K, Fathollahi P, Mirabzadeh A, Salavati M, Kahani S. Validation of geriatric depression scale (GDS-15) in Iran. 2006.

98. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin R. A new clinical scale for the staging of dementia. The British journal of psychiatry. 1982;140(6):566-72.

99. Saed O, Roshan R, Moradi AR. Psychometric properties of wechsler memory scale in students(WMS-III). Scientific-Research Journal of Shahed UniversityFifteenth Year. 2008;31.

100. Orangi M, Atef Vahid M, Ashayeri H. Normalization of weschler memory revised version in Shiraz. 2002.

101. Rostami R, Sadeghi V, Zarei J, Haddadi P, Mohazzab-Torabi S, Salamati P. Concurrent validity of Persian version of Wechsler Intelligence Scale for Children-and Cognitive Assessment System in patients with learning disorder. Iranian journal of pediatrics. 2013;23(2):183.

102. Nejati V, Rahimzadeh F. Comparison of phonemic and semantic verbal fluency

In older adults. Journal of Applied Psychology 2008;2(6).

103. Seyedin S, Namdar M, Ebrahimipour A, Jalaee M. Normalization of semantic fluency performance in persian language adults. Journal of Modern Rehabilitation. 2013;7(2):13-21.

104. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.

105. Ghavami M, Akbarikamrani A, Sarfaraz Z, Fallahpour M, Rahgozar M. The effect of client center occupational therapy on satisfaction and performance of self care in CVA elderly. Iranian Journal of Ageing. 2011;6:8.

106. Nejati V, Keshvari F, Mansouri Sepehr R. Sex Difference in Joint Attention: Evidence from Extreme

Male Brain Theory Using Eye Tracking. Social Cognition. 2015;4(7):97-108.

107. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Alzheimer Disease & Associated Disorders. 2013;27(1):37-43.

108. Emsaki G, Molavi H, Chitsaz A, Abtahi MM, Asgari K. Psychometric Properties of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Parkinson's Disease Patients in Isfahan. Journal of Isfahan Medical School. 2011;29(158).

109. Sadeghi N, Noroozian M, Khalaji H, Mokhtari P. Validity and Reliability of Clinical Dementia Rating Scale among the Elderly in Iran. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. 2012;14(10):47-50.

110. Lotfi M, Tagharobi Z, Sharifi K, Abolhasani J. Diagnostic accuracy of persian version ofclinical dementia rating test in early detection of demenita in elderly. Journal of Rafsanjan university of medical sciences. 2015;14(4):283-98.

111. Moradi A, Salimi M, Fathi-Ashtiani A. Memory performance among Iranian veterans with posttraumatic stress disorder. Journal of Behavioral Sciences. 2011;4(4):7.

12)آيا از سازمانهاي ديگر تامين اعتبار شده است؟ بلي خير 

نظر كميته پژوهشي گروه:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| کميته تخصصي گروه | | | | | |
| نام و نام خانوادگي | عنوان | رتبه علمي | محل خدمت | راي داور | امضا |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

|  |
| --- |
| توضيحات |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| امضاي مدير گروه: | تاريخ: |

**بر اساس ارزیابی رعایت کدهای اخلاق در پژوهش ، پروپوزال مورد نظر**

**⃝ نیاز به اصلاح دارد .**

**⃝ نیاز به اصلاح ندارد .**

**نام و نام خانوادگی داور:**

**شماره تماس: امضاء و تاریخ**

1. Perception [↑](#footnote-ref-1)
2. Intuition [↑](#footnote-ref-2)
3. Reasoning [↑](#footnote-ref-3)
4. Thinking [↑](#footnote-ref-4)
5. Language [↑](#footnote-ref-5)
6. Memory [↑](#footnote-ref-6)
7. Attention [↑](#footnote-ref-7)
8. Perception [↑](#footnote-ref-8)
9. Planning [↑](#footnote-ref-9)
10. Intelligence [↑](#footnote-ref-10)
11. Problem solving [↑](#footnote-ref-11)
12. Life span [↑](#footnote-ref-12)
13. Mild Cognitive Impairment(MCI) [↑](#footnote-ref-13)
14. Petersen [↑](#footnote-ref-14)
15. Recognition [↑](#footnote-ref-15)
16. Naming [↑](#footnote-ref-16)
17. Alzheimer(AD) [↑](#footnote-ref-17)
18. Working memory [↑](#footnote-ref-18)
19. Pre attentive visual processing [↑](#footnote-ref-19)
20. gaze location [↑](#footnote-ref-20)
21. pro saccade [↑](#footnote-ref-21)
22. anti-saccade [↑](#footnote-ref-22)
23. accuracy [↑](#footnote-ref-23)
24. speed, velocity [↑](#footnote-ref-24)
25. latency [↑](#footnote-ref-25)
26. Saccade latency [↑](#footnote-ref-26)
27. MMSE [↑](#footnote-ref-27)
28. Eye tracker [↑](#footnote-ref-28)
29. eye tracking [↑](#footnote-ref-29)
30. Fernandez [↑](#footnote-ref-30)
31. Memory retrieval [↑](#footnote-ref-31)
32. Yang [↑](#footnote-ref-32)
33. Amnestic mild cognitive impairment [↑](#footnote-ref-33)
34. Mistridis [↑](#footnote-ref-34)
35. verbal episodic learning [↑](#footnote-ref-35)
36. Animal fluency [↑](#footnote-ref-36)
37. Cloutier [↑](#footnote-ref-37)
38. Tsentidou [↑](#footnote-ref-38)
39. Theory of mind [↑](#footnote-ref-39)
40. Johns [↑](#footnote-ref-40)
41. Saunders [↑](#footnote-ref-41)
42. Semantic language [↑](#footnote-ref-42)
43. Subjective cognitive impairment [↑](#footnote-ref-43)
44. Cambridge Automated Neuropsychological Assessment Battery [↑](#footnote-ref-44)
45. Gallagher [↑](#footnote-ref-45)
46. Event related potential [↑](#footnote-ref-46)
47. The Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative [↑](#footnote-ref-47)
48. Inter disciolinary [↑](#footnote-ref-48)
49. [↑](#footnote-ref-49)
50. Functional MRI [↑](#footnote-ref-50)
51. Task [↑](#footnote-ref-51)
52. Amnestic [↑](#footnote-ref-52)
53. Mc khann [↑](#footnote-ref-53)
54. Cross-sectional [↑](#footnote-ref-54)
55. . Systematic Literature review [↑](#footnote-ref-55)
56. GDS [↑](#footnote-ref-56)
57. Global cognition [↑](#footnote-ref-57)
58. Traumatic brain injury [↑](#footnote-ref-58)
59. Clinical dementia rating test [↑](#footnote-ref-59)