

بررسی اثر سن بر روی ضخامت کورتکس مغز در افراد سالم بر اساس تصاویر MRI

ایمان سریشیه^۱، لیلی تاپاک^۲، علیرضا فلاحی^۳، جواد فردمال^۴، مجید صادقی فر^۵، محمد رضا ناظم زاده^۶، جعفر مهوری حبیب آبادی^۷

^۱دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۲دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۳دانشگاه صنعتی همدان-همدان، ایران

^۴دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۵دانشکده علوم پایه، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

^۶دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۷دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده مسئول:

لیلی تاپاک، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

l.tapak06@gmail.com

چکیده: کورتکس مغز (قشر) مسئول کلیه رفتارهای ارادی انسان است. گفتار، خلق و خوی، شخصیت، حافظه، بینایی تحت تاثیر آتروفی کورتکس مغز هستند. کورتکس مغز به صورت طبیعی با افزایش سن دچار آتروفی می شود. اما مطالعات کمی در این زمینه انجام شده است هدف مطالعه حاضر بررسی تغییرات کورتکس مغز در نواحی مختلف با افزایش سن در افراد سالم است. یک مدل رگرسیونی برای ارزیابی ضخامت کورتکس مغز وابسته به سن بکاربرده شد و نواحی که تحت تاثیر متغیر سن آتروفی معنی دار داشتند مشخص و معرفی شدند. از میان ۲۰ فرد سالم مورد مطالعه ۱۰ فرد (۵۰ درصد) زن و ۱۰ فرد (۵۰ درصد) مرد بودند سن این افراد از ۱۶ تا ۴۶ سال بود. با افزایش سن در نیمکره چپ در لوب قدامی و لوب پس سری و در نیمکره راست در لوب آهیانه ای آتروفی معنی دار ($p\text{-value} < 0/011$) در کورتکس مغز مشهود بود. یافته های ما نواحی از کورتکس مغز که متاثر از افزایش سن به صورت طبیعی دچار آتروفی می شوند را نشان می دهد. همچنین یافته های ما آتروفی در لوب قدامی را در نیمکره چپ به صورت مشهود نسبت به سایر نواحی نشان می دهد.

واژگان کلیدی: ضخامت کورتکس مغز، حجم ماده خاکستری، آتروفی، تصاویر تشدید مغناطیسی.

۱- مقدمه

افزایش طبیعی سن با افت در عملکردهای شناختی^۱ مختلف مانند مهارت های اجرایی و حافظه فرد همراه است در حقیقت این تغییرات در عملکرد شناختی، با افزایش سن فرد حتی در غیاب یک بیماری عصبی رخ می دهد (۱). مطالعات قبلی نشان دادند که این نقایص به وجود آمده با افزایش طبیعی سن، ناشی از ناهنجاری های کانونی در کاهش حجم ماده خاکستری مغز و ضخامت کورتکس مغز می باشد (۲). لذا بررسی تاثیر سن بر روی ضخامت کورتکس (قشر) مغز که مسئول کلیه رفتارهای ارادی انسان مانند گفتار، خلق و خوی، شخصیت، حافظه، بینایی و ... مورد توجه بسیاری از متخصصان مغز و اعصاب است.

در دهه های گذشته تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) نقش مهمی در بررسی زوال عقل ایفا کرده است این تصاویر حساسیت و کنتراست بالایی در آشکار کردن جزئیات و ساختار بافت های نرم از جمله مغز دارند. در مطالعات اخیر با استفاده از داده های استخراج شده از تصاویر MRI مغز افراد، نشان داده شده است که با افزایش سن ضخامت کورتکس (قشر) مغز یا حجم ماده خاکستری کاهش می یابد مطالعات نشان دادند که آتروفی در ضخامت کورتکس مغز به طور ویژه در ناحیه لوب قدامی و هیپوکامپ رخ می دهد (۳) بنابراین کاهش حجم ماده خاکستری و با آتروفی ضخامت کورتکس مغز در این نواحی باعث ایجاد اختلال در کارکرد این نواحی از مغز می شود نواحی ذکر شده در یادگیری، حافظه، برنامه ریزی و سایر فعالیت های پیچیده ذهنی دخیل هستند. اثر سن بر روی ضخامت کورتکس مغز در مطالعات کمی مورد بررسی قرار گرفته است. به عنوان مثال در مطالعه ای که توسط فگیل و همکاران انجام شده است (۴) به بررسی اثر پیری بر روی ضخامت کورتکس مغز و حجم هیپوکامپ پرداختند آن ها به دنبال این بودند تا بررسی کنند با پیری طبیعی چه مشکلاتی برای فرد به صورت طبیعی در اثر آتروفی ضخامت کورتکس مغز رخ می دهد لازم به ذکر است یک از فاکتورهای مهم در میزان آتروفی ضخامت کورتکس سبک زندگی افراد است. مطالعات نشان داده اند که کورتکس مغز به صورت طبیعی با افزایش سن دچار آتروفی می شود. اما در این مطالعات نواحی خاص از کورتکس مغز که بیشتر تحت تاثیر افزایش سن قرار می گیرند، معرفی نشده است. هدف مطالعه حاضر بررسی تغییرات ضخامت کورتکس مغز در نواحی مختلف با افزایش سن در افرادی است که هیچ بیماری عصبی نداشته اند.

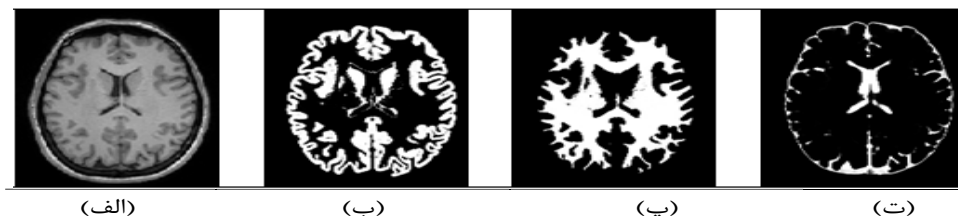
۲- روش تحقیق:

در این تحقیق از تصاویر MRI ۲۰ فرد سالم که توسط دستگاه اسکنر سه تسلا از کمپانی زیمنس^۳ مدل پریمزا در آزمایشگاه ملی نقشه برداری مغز ایران ثبت شده بود استفاده شده است. برای تحلیل داده ها در مطالعه حاضر از نرم افزار R نسخه ۴،۱،۰ استفاده شده است.

۲-۱- پردازش تصاویر و اندازه گیری ضخامت کورتکس مغز

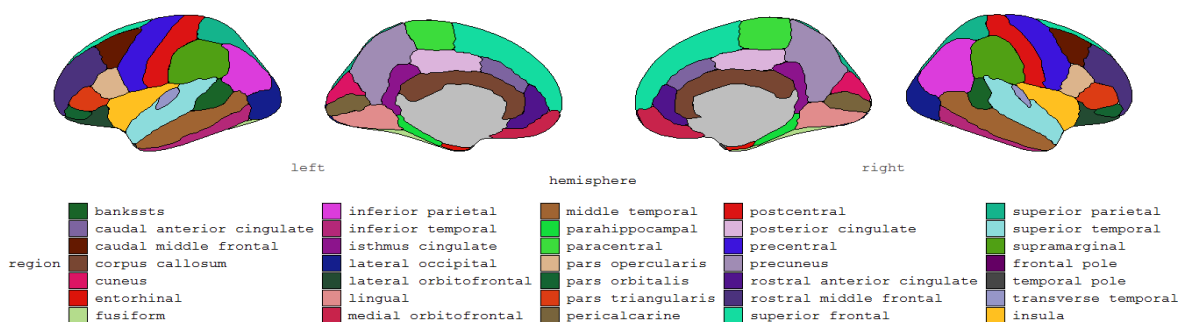
برای پردازش تصاویر از روش ریخت سنجی و کسل (۴) (VBM) در نرم افزار SPM12 استفاده شد پیش پردازش تصاویر به این شکل است که در تصویر MRI مغز هر فرد سه بافت ماده خاکستری، ماده سفید و مایع نخاع مغزی توسط نرم افزار SPM12 از هم جدا می شود (شکل شماره ۱) سپس تصویری که شامل ماده خاکستری است وارد نرم افزار FREESURFER می شود با استفاده از این نرم افزار در قالب اطلس راهول دیسیکان-کیلیانی که سطح کورتکس مغز (شامل ماده خاکستری است) در هر نیمکره به ۳۴ ناحیه و ۵ لوب تقسیم بندی می شود (لوب قدامی ۱۱ ناحیه، لوب گیجگاهی ۹ ناحیه، لوب آهیانه ای ۵ ناحیه، لوب پس سری ۴ ناحیه و لوب سینگولیت ۵ ناحیه) (۵) میانگین ضخامت کورتکس مغز در هر ۶۸ ناحیه اندازه گیری شد. نرمال سازی مکانی به فضای MNI با روش VBM بود تا تصاویر از نظر ابعاد مغز یکسان و در نهایت بتوان آنها را با یکدیگر مقایسه کرد. تقسیم بندی کورتکس مغز در اطلس راهول دیسیکان-کیلیانی به همراه اسم هر ناحیه در شکل شماره ۲ توسط نرم افزار R نمایش داده شده است.

1 Cognitive function
2 Magnetic resonance imaging
3 Siemens
4 Voxel-based morphometry



شکل شماره ۱- تقطیع تصویر MRI توسط نرم افزار SPM12

((الف) تصویر MRI همراه با حجمه- (ب) تصویر فقط شامل ماده خاکستری- (پ) تصویر فقط شامل ماده سفید- (ت) تصویر فقط شامل ماده نخاع مغزی))



شکل ۲- نواحی آناتومیک کورتکس مغز انسان بر اساس تقسیم بندی اطلس دیسیکان-کیلیانی با استفاده از پکیج ggseg و ggplot2 و ggseg3d در نرم افزار R

با توجه به شکل شماره ۲ در دو ستون میانی نواحی که به رنگ خاکستری نمایش داده شده است نواحی هستند که دو نیمکره به هم می‌رسند و ضخامت کورتکس در این نواحی اندازه‌گیری نمی‌شود.

۲-۲- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:

یک مدل رگرسیونی برای ارزیابی ضخامت کورتکس مغز وابسته به سن بکاربرده شد و با استفاده از معیار نرخ کشف اشتباه^۵ نواحی که تحت تاثیر متغیر سن آتروفی معنی‌دار داشتند مشخص و معرفی شدند.

۲-۲- یافته‌ها

۲۰ فرد سالم مورد مطالعه ۱۰ فرد (۵۰ درصد) زن و ۱۰ فرد (۵۰ درصد) مرد بودند سن این افراد از ۱۶ تا ۴۶ سال بود. میانگین سن افراد حاضر در مطالعه $27/95 \pm 6/32$ بود. میانگین ضخامت کورتکس مغز به ازای هر ده سال افزایش سن در جدول ۱ نمایش داده شده است. اگر به رده‌های مختلف سن در جدول ۱ توجه کنیم روند کاهش ضخامت کورتکس مغز را افزایش سن می‌بینیم. آیا این کاهش معنی‌دار است؟

جدول ۱ میانگین ضخامت کورتکس مغز را به ازای هر ده سال افزایش سن

	کل	۱۶-۲۶	۲۷-۳۶	۳۷-۴۶
تعداد	۲۰	۱۲	۶	۲
زن	۱۰	۷	۳	۱
جنسیت				
مرد	۱۰	۵	۳	۱
انحراف معیار \pm میانگین ضخامت کورتکس	۲/۶۲۶	۲/۶۷۵	۲/۵۶۳	۲/۵۲۱

با برازش مدل رگرسیونی به داده‌ها به تفکیک برای هر ناحیه (۶۸ ناحیه موجود است که ۶۸ مدل رگرسیونی مختلف به داده‌ها برازش داده شده است) مقدار ضریب رگرسیونی برای متغیر سن در هر ناحیه و همچنین پی-مقدار برای فرضیه‌های $i = 1, 2, \dots, 68$ محاسبه و در جدول ۲ ثبت شده است.

⁵ False discovery rate

مدل رگرسیونی برازش داده شده به داده‌ها به صورت زیر است.

$$i = 1, 2, 3, \dots, 68 \quad \beta_1(i) + \varepsilon(i) \quad \text{سن} + \beta_0(i) = \text{ضخامت کورتکس}$$

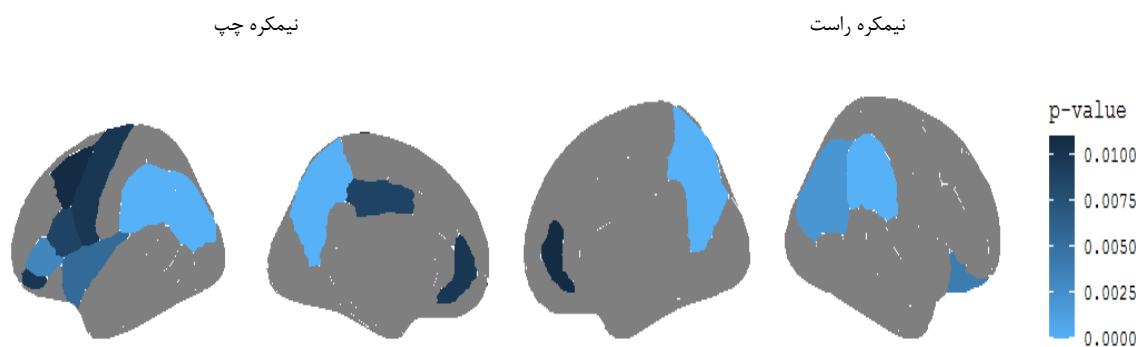
از معیار نرخ کشف اشتباه به روش بنجامینی و هاشبرگ ۶ برای مقایسه همزمان ضرایب معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ استفاده شد مقدار بحرانی که برای مقایسه همزمان ضرایب معنی‌دار بدست آمد ۰/۰۱۱ بود و در نهایت نواحی که پی-مقدارهای آن‌ها کمتر از ۰/۰۱۱ بود به عنوان نواحی معنی‌دار مشخص شد این نواحی در جدول ۳ ثبت و در شکل ۳ مصور سازی شده‌اند. معنی-داری در این نواحی به این معنی است که با افزایش سن آتروفی ضخامت کورتکس مغز در این نواحی به صورت مشهودتری اتفاق می‌افتد.

جدول ۲ خلاصه خروجی مدل رگرسیونی برازش داده شده به داده‌های تصاویر MRI

ناحیه	مقدار آماره T نیمکره		مقدار ضریب رگرسیونی β نیمکره		p-value نیمکره	
	چپ	راست	چپ	راست	چپ	راست
bankssts	-۲/۶۸	-۱/۰۱	-۰/۰۱۶	-۰/۰۰۵	۰/۰۱۵	۰/۳۲۱
caudal anterior cingulate	-۱/۲۳	-۰/۸۲	-۰/۰۱۰	-۰/۰۰۶	۰/۲۳۳	۰/۴۲۱
caudal middle frontal	-۲/۸۷	-۱/۸۵	-۰/۰۱۷	-۰/۰۱۱	۰/۰۱۰	۰/۰۷۹
cuneus	-۱/۴۲	-۰/۹۶	-۰/۰۰۶	-۰/۰۰۵	۰/۱۷۰	۰/۳۴۸
entorhinal	۲/۱۸	۰/۴۵	-۰/۰۱۷	-۰/۰۰۵	۰/۰۴۲	۰/۶۵۷
fusiform	-۱/۰۴	-۰/۶۳	-۰/۰۰۴	-۰/۰۰۲	۰/۳۱۰	۰/۵۳۰
inferior parietal	-۴/۶۸	-۳/۴۰	-۰/۰۱۶	-۰/۰۱۲	۰	۰/۰۰۲
inferior temporal	-۰/۴۳	-۱/۷۰	-۰/۰۰۲	-۰/۰۱۰	۰/۰۶۷	۰/۱۰۴
isthmus cingulate	۰/۷۴	۰/۵۴	۰/۰۰۴	-۰/۰۰۲	۰/۰۴۷	۰/۵۹۱
lateral occipital	-۱/۱۵	-۰/۵۱	-۰/۰۰۴	-۰/۰۱۶	۰/۲۶۲	۰/۶۱۲
lateral orbitofrontal	-۲/۱۸	-۳/۲۴	-۰/۰۰۸	-۰/۰۱۴	۰/۰۴۳	۰/۰۰۴
lingual	-۱/۶۸	-۱/۶۲	-۰/۰۰۶	-۰/۰۰۴	۰/۱۰۹	۰/۱۲۱
medial orbitofrontal	-۱/۹۵	-۱/۴۰	-۰/۰۱۰	-۰/۰۰۹	۰/۰۶۵	۰/۱۷۵
middle temporal	-۲/۰۱	-۱/۷۰	-۰/۰۰۸	-۰/۰۰۸	۰/۰۵۸	۰/۱۰۵
parahippocampal	-۰/۶۷	-۰/۸۷	-۰/۰۰۷	-۰/۰۰۹	۰/۰۵۰	۰/۳۹۳
paracentral	-۱/۶۳	-۲/۰۹	-۰/۰۰۸	-۰/۰۱۴	۰/۱۹۹	۰/۰۵۰
pars opercularis	-۳/۰۳	-۱/۹۶	-۰/۰۱۳	-۰/۰۰۹	۰/۰۰۸	۰/۰۶۴
pars orbitalis	-۲/۸۲	-۰/۶۰	-۰/۰۱۵	-۰/۰۰۳	۰/۰۰۹	۰/۵۵۱
pars triangularis	-۴/۵۸	-۲/۷۴	-۰/۰۱۶	-۰/۰۰۹	۰/۰۰۳	۰/۰۱۳
pericalcarine	-۲/۲۴	-۰/۱۲	-۰/۰۱۲	۰	۰/۰۳۷	۰/۹۰۵
postcentral	-۲/۵۵	-۱/۳۴	-۰/۰۰۸	-۰/۰۰۶	۰/۰۱۹	۰/۱۹۶
posterior cingulate	-۲/۹۴	-۱/۹۴	-۰/۰۱۷	-۰/۰۰۹	۰/۰۰۸	۰/۰۶۷
precentral	-۲/۹۰	-۱/۲۷	-۰/۰۱۵	-۰/۰۱۱	۰/۰۰۹	۰/۲۱۷
precuneus	-۴/۳۳	-۳/۹۳	-۰/۰۱۲	-۰/۰۱۸	۰	۰
rostral anterior cingulate	-۲/۸۹	-۲/۸۱	-۰/۰۱۷	-۰/۰۱۸	۰/۰۰۹	۰/۰۱۱
rostral middle frontal	-۲/۰۸	-۲/۱۷	-۰/۰۰۹	-۰/۰۱۰	۰/۰۵۱	۰/۰۴۳
superior frontal	-۲/۲۳	-۲/۱۴	-۰/۰۱۵	-۰/۰۱۳	۰/۰۳۸	۰/۰۴۵
superior parietal	-۲/۵۱	-۲/۵۴	-۰/۰۱۱	-۰/۰۱۰	۰/۰۲۱	۰/۰۲۰
superior temporal	-۲/۲۵	-۲/۱۸	-۰/۰۱۰	-۰/۰۱۰	۰/۰۳۶	۰/۰۴۲
supramarginal	-۵/۱۴	-۴/۲۶	-۰/۰۱۷	-۰/۰۱۵	۰	۰
frontal pole	-۲/۹۴	-۰/۸۰	-۰/۰۲۳	-۰/۰۰۶	۰/۰۰۸	۰/۴۳۳
temporal pole	-۰/۵۲	-۱/۵۴	-۰/۰۰۵	-۰/۰۱۷	۰/۶۰۸	۰/۱۳۹
transverse temporal	-۲/۰۰	-۲/۴۹	-۰/۰۱۵	-۰/۰۱۶	۰/۰۵۹	۰/۰۲۲
insula	-۳/۱۳	-۰/۶۴	-۰/۰۱۵	-۰/۰۰۳	۰/۰۰۵	۰/۵۲۹

جدول ۳: نواحی معنی‌دار در سطح ۰,۰۱۱ معیار نرخ کشف اشتباه

لوب	ناحیه	نیمکره
قدامی	caudal middle frontal	چپ
	lateral orbitofrontal	راست
	frontal pole	چپ
	pars opercularis	چپ
	pars orbitalis	چپ
	pars triangularis	چپ
	precentral	چپ
پس سری	precuneus	چپ
	inferior parietal	چپ
	supramarginal	چپ
سینگولیت	posterior cingulate	چپ
	rostral anterior cingulate	چپ
	rostral anterior cingulate	راست
آهیانه‌ای	supramarginal	راست
	inferior parietal	راست
	precuneus	راست
گیجگاهی	insula	چپ



شکل ۳: نواحی از کورتکس مغز که با افزایش سن دچار آتروفی معنی‌دار می‌شوند

۳- بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر تغییرات ضخامت کورتکس مغز وابسته به سن مورد بررسی قرار گرفت. آتروفی کورتکس مغز در نیمکره چپ در ۶ ناحیه از لوب قدامی و ۳ ناحیه از لوب پس سری و در لوب سینگولیت در نواحی posterior cingulate و rostral anterior cingulate و در لوب گیجگاهی تنها در ناحیه insula دیده شد و در نیمکره راست در ۳ ناحیه از لوب آهیانه‌ای و در ناحیه lateral orbitofrontal از لوب قدامی و در ناحیه rostral anterior cingulate از لوب سینگولیت دیده شد. راز و همکاران (۶) آتروفی ضخامت کورتکس مغز وابسته به سن را در نواحی لوب قدامی نشان دادند. همچنین در مطالعه ای که توسط پروسکووک^۸ و همکاران (۳) به منظور مقایسه اثر سن بیولوژیکی بر روی ضخامت کورتکس مغز انجام شد. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که سن بیولوژیکی در نواحی از لوب قدامی در هر دو نیمکره و در لوب گیجگاهی در ناحیه superior temporal و در لوب آهیانه‌ای در ناحیه supramarginal باعث آتروفی ضخامت کورتکس مغز می‌شود. بنابراین نتایج مطالعه حاضر آتروفی کورتکس مغز با افزایش سن در نواحی لوب قدامی را مطابق با مطالعه راز و همکاران و مطالعه پروسکووک و همکاران تایید می‌کند همچنین نتایج این مطالعه آتروفی در ضخامت کورتکس مغز در لوب آهیانه‌ای در ناحیه supramarginal را مطابق با مطالعه پروسکووک و همکاران تایید می‌کند اما مطالعه حاضر آتروفی در لوب گیجگاهی در ناحیه superior temporal را تایید نمی‌کند. در نهایت یافته‌های ما بیانگر این است که آتروفی در لوب قدامی در نیمکره چپ مغز مشهودتر بود این قسمت از مغز حافظه، احساسات، تعاملات اجتماعی را کنترل می‌کند. در مطالعه حاضر محدودیت‌هایی وجود داشت که از آن جمله می‌توان به کم بودن حجم نمونه و اطلاعات در دسترس اشاره داشت.

۱. Lee JS, Kim S, Yoo H, Park S, Jang YK, Kim HJ, et al. Trajectories of physiological brain aging and related factors in people aged from 20 to over-80. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;65(4):1237-46.
۲. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nature neuroscience*. 2003;6(3):309-15.
۳. Proskovec AL, Rezych MT, O'Neill J, Morsey B, Wang T, Ideker T, et al. Association of Epigenetic Metrics of biological age with cortical thickness. *JAMA network open*. 2020;3(9):e2015428-e.
۴. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB, Initiative AsDN. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in neurobiology*. 2014;117:20-40.
۵. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006.۸۰-۹۶۸:(۳)۳۱;
۶. Raz N. Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. 2000.

⁷ Raz

⁸ Proskovec

Evaluation of the effect of age on the cortical thickness in healthy individuals on MRI images

Iman Sarbisheh ¹, Lily Tapak ^{2 *}, Alireza Fallahi ³, Javad Fardmal ⁴, Majid Sadeghifar ⁵, Mohammad Reza Nazemzadeh ⁶, Jafar Mahori Habibabadi ⁷

Faculty of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran ¹

Faculty of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran ²

Hamadan University of Technology-Hamadan, Iran ³

Faculty of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran ⁴

Faculty of Basic Sciences, Bu Ali Sina University, Hamadan, Iran ⁵

Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran ⁶

Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran ⁷

Corresponding Author

Lily Tapak, Faculty of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

l.tapak06@gmail.com

Abstract

The cerebral cortex is responsible for all human voluntary behaviors. Speech, mood, personality, memory, and vision are affected by atrophy of cortical thickness. The cortical thickness naturally atrophies with aging. However, few studies have been performed in this field. The aim of the present study was to investigate changes in the cortical thickness in different areas with aging among healthy individuals. high-resolution MRI (3 Tesla) images of 20 healthy individuals were recorded at the National Brain Mapping Center of Iran. cortical thickness in different areas was measured using FREESURFER software in all 68 regions of the Dikan Kiliani atlas using Voxel base morphometry, and a regression model was used to assess cortical thickness using the criterion. Using The false discovery rates, the areas that were significantly atrophied by age were identified.

Among the 20 healthy individuals studied, ten (50%) were female and ten (50%) were male, ranging from 16 to 46 years of age. Significant atrophies (p-value <0.011) were seen in the left hemisphere in the anterior and posterior lobes, and also in the right hemisphere in the parietal lobe.

Our findings show areas of the cerebral cortex that naturally atrophy as a result of aging. Our findings also confirm atrophy of the anterior lobe for left hemisphere more visibly than for other areas.

Keywords: Cortical thickness, Atrophy, Magnetic resonance imaging