

مطالعه مورفومتریک تغییرات حجمی وابسته به سن و جنس هسته پوتامن در افراد سالم با استفاده از تصویربرداری به روش تشدید میدان مغناطیسی

علی عبدالهی^{۱*} (Ph.D)، هادی حسنزاده نامقی^۲ (Ph.D)، همایون هادی‌زاده خرازی^۳ (M.D)، محمدتقی جغتایی^۴ (Ph.D)، فریدون نگهدار^۵ (Ph.D)، ناصر شاکری^۵ (M.Sc)

- ۱- دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده پرستاری و مامایی مراغه، گروه علوم تشریح
- ۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، گروه فیزیک پزشکی و تکنولوژی رادیولوژی
- ۳- دانشگاه علوم پزشکی ایران، گروه رادیولوژی
- ۴- دانشگاه علوم پزشکی ایران، گروه علوم تشریح
- ۵- دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات و تجهیزات پزشکی

چکیده

سابقه و هدف: هدف از این تحقیق بررسی تغییرات حجمی مرتبط با سن و جنس هسته پوتامن و تقارن نیمکره‌ای آن در افراد طبیعی راست دست است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی تصاویر MRI ۱۲۰ فرد طبیعی (۶۰ مرد و ۶۰ زن) ۶۵-۱۵ سال در دو گروه سنی جوان (زیر ۴۰ سال) و مسن (۴۰ سال و بالای ۴۰ سال) انجام گرفت. آنالیز و پردازش مورفومتریک تصاویر برش‌های مغزی با استفاده از نرم‌افزار Image-J انجام شده و حجم پوتامن بر اساس اصل کاوالیری محاسبه گردید.

یافته‌ها: آنالیزها، کاهش حجمی دوطرفه هسته پوتامن را در اثر سن در دو جنس نشان دادند ($P < 0/001$) و هسته پوتامن در افراد مسن به‌طور معنی‌دار کوچک‌تر از گروه جوان بود ($P < 0/001$). کاهش حجمی پوتامن در اثر سن در مردان و زنان به ترتیب ۲۰/۴۹٪ و ۱۶/۷۹٪ بود و تفاوت معنی‌داری در تغییرات حجمی مردان و زنان مشاهده نگردید. هم‌بستگی منفی معنی‌داری بین سن و حجم هسته پوتامن وجود داشت ($P < 0/001$). در هر دو جنس ناقربینی متمایل به راست در پوتامن مشاهده شد (مردان ۴/۲۱٪ و زنان ۳/۳۲٪، $P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: کاهش حجمی دوطرفه مرتبط با سن و ناقربینی متمایل به راست در هسته پوتامن افراد طبیعی مشاهده شد و تفاوت حجمی معنی‌داری بین مردان و زنان مشاهده نگردید. نتایج حاصله، اطلاعات پایه‌ای مفیدی در زمینه تغییرات حجمی مرتبط با سن و جنس هسته پوتامن فراهم می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: هسته پوتامن، سن، جنس، تصاویر رزنانس مغناطیسی، مورفومتري

مقدمه

هسته پوتامن بخشی از اجسام مخطط (هسته‌های قاعده مغز) می‌باشد که نقش مهمی در پردازش، اجرا، کنترل اعمال حرکتی و رفتارهای فیزیولوژیک مهره‌داران دارد [۲، ۱]. آناتومی، عمل‌کرد و متابولیسم ساختمان‌های مغزی در طول

عمر تغییر می‌کند [۳]. یکی از ریسک فاکتورهای مطرح در بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر پارکینسون و آلزایمر افزایش سن می‌باشد [۵، ۴]. به‌علت شیوع روزافزون این بیماری‌ها و تاثیر فزاینده آن‌ها در بروز اختلال اعمال حرکتی و ناتوانی در افراد [۶، ۵] امروزه پذیرفته شده است که تشخیص

این بیماری‌های نورودژنراتیو قبل از ظهور علائم بالینی تیپیک امکان‌پذیر است. برای بهبود بازده این تشخیص زودرس، بایستی رابطه بین تغییرات حجمی مغز انسان و افزایش سن مشخص گردد که بدین منظور انجام مطالعات بر روی افراد سالم ضرورت داشته و به فهم بهتر و تشخیص علائم شناخته شده این بیماری‌ها کمک می‌کند. هم‌چنین داشتن آگاهی از الگوهای کاهش وابسته به سن بافت مغزی می‌تواند به شناخت علل رخداد و نقش احتمالی آن‌ها در کاهش عمل‌کردهای مغزی همراه با کاهش بافت مغزی در اثر سن گردد. بنابراین ارزیابی حجمی و مورفومتری پوتامن می‌تواند پارامتر مناسبی در تفسیر تغییرات سنی در رفتارهای شناختی باشد و به مونیتورینگ نتایج تایید بالینی و درمان به موقع و در برخی موارد زود هنگام بسیاری از بیماری‌های مرتبط با پوتامن نظیر پارکینسون و هانتینگتون کمک کند.

تحقیقات درباره تغییرات مورفولوژیک مغز انسان از جمله پوتامن به دو روش مطالعات اتوپسی و تکنولوژی تصویربرداری انجام می‌شود. به علت این‌که مطالعات اتوپسی بر روی افراد غیرزنده و نمونه‌های بسیار کم انجام شده و هم‌چنین کاهش مداوم وزن و حجم بافت مغزی در این مطالعات [۴]، نتایج حاصل از این مطالعات قابل اعتماد و مطمئن نمی‌باشند. در مطالعه حاضر از تکنیک‌های تصویربرداری به‌علت وضوح و قدرت تفکیک بالا استفاده شد که بسیاری مشکلات به وجود آمده در مطالعات اتوپسی را برطرف نموده‌اند. از بین تکنیک‌های تصویربرداری موجود، با توجه به غیرتهاجمی بودن، قابلیت به‌کارگیری در شرایط In Vivo و قدرت تفکیک زیاد در افتراق بافت‌های مغزی از یک دیگر از تصویربرداری به روش تشدید میدان مغناطیسی (MRI) استفاده شد [۷،۴] که مورفومتری با این روش موجب افزایش دقت اندازه‌گیری‌ها می‌گردد.

به علاوه MRI می‌تواند به عنوان ابزار مهمی در تفسیر تصاویر بافت‌های مغزی انسان، به‌خصوص در تعیین مجاورت و کناره‌های آن‌ها باشد و این امر در سال‌های اخیر با پیش‌رفت در تکنیک‌های تصویربرداری و نرم‌افزارهای جانبی

متعدد برای پردازش تصاویر دقیق‌تر شده و اطلاعات مفیدی را در این زمینه فراهم نموده است. بر همین اساس، در مطالعه حاضر از یکی از نرم‌افزارهای جامع و دقیق موجود به نام Image-J استفاده شد.

مطالعات انجام گرفته با روش MRI نشان داده‌اند که ماده خاکستری قشر مغزی و نواحی زیرقشری ارتباط منفی با سن دارند [۱۰-۴،۷]. با این همه این مطالعات در قسمت‌های مختلف قشر مغز الگوهای کاهش متفاوتی را نشان داده‌اند. به عنوان مثال Allen و همکاران گزارش کردند که کاهش در لوب پیشانی نسبت به لوب‌های دیگر مغز سریع‌تر رخ می‌دهد [۱۱]. هم‌چنین در مطالعه دیگری Smith و همکاران کاهش حجمی وابسته به سن را در بافت خاکستری مغز انسان گزارش کرده و نشان دادند که این کاهش در قسمت‌های مختلف مغز متفاوت است [۷]. البته در تحقیق دیگری که Cherubini و همکاران بر روی اثرات سن فیزیولوژیک بر هسته‌های خاکستری عمقی با روش MRI انجام دادند، هم‌بستگی معنی‌داری بین سن و هیپوکامپ، آمیگدال، پالیدوم و هسته آکومینس مشاهده نکردند و کاهش حجمی وابسته به سن را فقط در هسته‌های تالاموس، پوتامن و هسته دم‌دار گزارش کردند [۸].

در کنار سن، فاکتور مهم دیگر جنس است که در تغییرات مورفولوژیک بافت مغزی نقش عمده‌ای دارد. تعدادی از مطالعات انجام گرفته با روش MRI اثرات وابسته به سن و جنس را در مورفولوژی مغز انسان گزارش کرده‌اند [۱۴-۱۰]. هر چند که این مطالعات اثرات سن و یا جنس را مشاهده کردند اما اختلافاتی در تغییرات حجمی وابسته به سن بین مردان و زنان مشاهده می‌شود. در مطالعه‌ای XU و همکاران گزارش کردند که کاهش حجمی وابسته به سن در بخش خلفی لوب پیشانی راست، بخش میانی تمپورال راست، مخچه و هسته‌های قاعده‌ای چپ مردان نسبت به زنان بیش‌تر است [۱۰]. هم‌چنین Riello و همکاران به این نتیجه رسیدند که سن ارتباط منفی با حجم ماده خاکستری و سفید دارد و کاهش سریع‌تری را در بافت خاکستری قشر مغز مردان گزارش

نمودند [۱۵]. هر چند که Chen و همکاران نشان دادند که مردان حجم بافت مغزی بیش‌تری نسبت به زنان داشتند اما تفاوت معنی‌داری بین حجم کل ماده خاکستری مردان و زنان مشاهده نکردند [۱۶]. با این همه مطالعات کم‌تری در زمینه تغییرات حجمی وابسته به جنس در هسته پوتامن در اثر سن انجام شده است و هنوز برخی از پرسش‌های اساسی در مورد تفاوت جنسی و تغییرات سنی در ساختار پوتامن انسان بدون پاسخ مانده است.

مغز انسان از نظر ساختمانی و عمل‌کردی نامتقارن بوده و ناقرینگی آناتومیکی مغز انسان در شرایط *in vivo* با روش‌های متعددی بررسی شده است [۱۸، ۱۷، ۱۳، ۱۰]. بیش‌تر گزارشات موید تفاوت نیمکره‌ای، یافته‌های ناقرینگی حجمی در ساختارهای مغزی مانند لوب‌های مغزی و تالاموس بوده و تحقیقات کم‌تری در زمینه تفاوت نیمکره‌ای هسته پوتامن انجام شده است. به‌عنوان مثال Miyahira و همکاران نشان دادند که حجم پری‌فرونتال و هیپوکامپ با افزایش سن کاهش یافته و حجم آن‌ها در نیمکره راست بیش‌تر از نیمکره چپ بود [۱۹]. با این همه تمامیت هسته‌های قاعده‌ای مغز انسان بالغ در اثر سن طبیعی هنوز هم بحث‌انگیز مانده و نتایج به‌دست آمده در مطالعات قبلی در مورد پوتامن انسان ضد و نقیض بوده و نوعی سردرگمی در نتایج مشاهده می‌شود [۲۱، ۲۰، ۱۷، ۱۳، ۱۲، ۹، ۸]. تغییرات متفاوتی در اثر سن در ساختار پوتامن ایجاد می‌کنند، مطالعه بر روی افراد سالم روش مناسبی برای بررسی تغییرات مرتبط با سن در پوتامن می‌باشد.

از میان پرسش‌های متعددی که در زمینه تفاوت جنسی و تغییرات سنی در ساختار پوتامن انسان در افراد طبیعی وجود دارد، تحقیق حاضر برای دستیابی به پاسخ این پرسش طراحی شده است که آیا تغییراتی در حجم هسته پوتامن در اثر سن وجود دارد؟ و آیا این تغییرات سنی وابسته به جنس می‌باشد؟ و آیا تفاوتی در تغییرات سنی در حجم پوتامن دو نیمکره و ناقرینگی حجمی وجود دارد؟

بنابراین یافته‌های این تحقیق می‌تواند اطلاعات جدیدی در زمینه تغییرات حجمی و جنسی هسته پوتامن مهیا کرده و به عنوان اطلاعات مرجع در بررسی‌های مقایسه‌ای با نمونه‌های نورودژنراتیو نظیر پارکینسون به کار رود. در این مطالعه با استفاده از روش مورفومتری و اندازه‌گیری حجمی بوسیله تکنیک MRI و نرم‌افزار Image-J تغییرات حجم هسته پوتامن افراد سالم در دو گروه جوان و مسن در اثر سن و جنس بررسی شده و تفاوت نیمکره‌ای در ارتباط با جنس و سن این هسته نیز تعیین گردید.

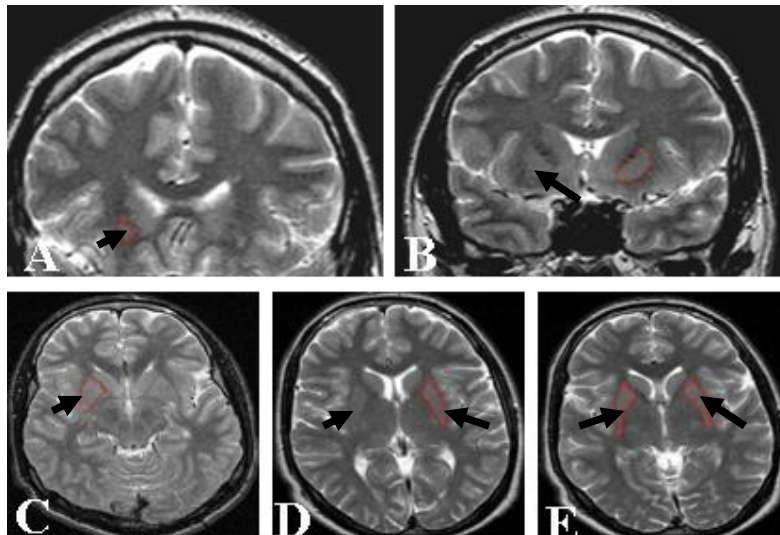
مواد و روش‌ها

نمونه‌ها. جامعه مورد مطالعه شامل ۱۲۰ فرد سالم راست دست ۶۵-۱۵ سال (در قالب ۴ گروه ۳۰ نفری) مراجعه‌کننده به کلینیک بابک بوده که شامل دو گروه جوان (زیر ۴۰ سال) با میانگین سنی $25/7 \pm 27/10$ سال در مردان و $23/8 \pm 27/03$ سال در زنان و گروه مسن (۴۰ سال و بالای ۴۰) با میانگین سنی $35/6 \pm 50/27$ در مردان و $40/1 \pm 52/40$ در زنان می‌باشد. اختلاف سنی معنی‌داری بین مردان و زنان مورد مطالعه در گروه خود وجود نداشت. افراد مورد مطالعه سابقه هر گونه بیماری اعم از قلبی-عروقی، عصبی، شرایط روانی، ترومای مغزی، اختلالات تیروئیدی، دیابت و سابقه الکلی نداشتند. تصاویر MRI توسط نورورادیولوژیست و نورواناتومیست مجرب بررسی شده و به علت استفاده از تکنیک T2-weighted، کوچک‌ترین تغییرات پاتولوژیکی در تصاویر مغزی مشاهده شده و از نمونه‌های مورد مطالعه حذف می‌گردید. مطالعه حاضر مورد تأیید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران بوده و افراد مورد مطالعه با توجیه کامل شفاهی در مورد روند انجام تحقیق و اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند.

تهیه تصاویر MRI. تصاویر MRI در مرکز تصویربرداری بابک از یک اسکنر با مشخصات Gyroscan-Philips از نوع Intra و ۱/۵ تسلا با آهن‌ربای ابر رسانا به‌دست آمدند. وضعیت سر افراد در اسکنر در صفحه کانتومآتال با استفاده از

در مرحله اول پردازش، با اعمال فیلتر، نویزها و آرتیفکت‌ها کاهش یافته و پس از جداسازی بافت مغزی از استخوان‌های مجامه و بافت‌های اطراف، تصاویر به ماده خاکستری، ماده سفید و مایع مغزی-نخاعی تفکیک شد. تعیین محدوده ناحیه مورد نظر و اندازه‌گیری آن **Region of interest (ROI)** یکی از مشکلات اساسی در مورفومتری، حجم اطراف ناحیه مورد نظر **Partial Volume (PV)** می‌باشد و در صورت وجود بیش از یک نوع بافت نظیر بافت سفید و خاکستری در وکسل‌ها، اطمینان و دقت بسیار کاهش می‌یابد. در این مطالعه به علت وجود فقط یک نوع بافت یعنی ماده خاکستری که همان هسته پوتامن می‌باشد، این مشکل به‌خودی‌خود حل شده است. عامل اصلی در مورفومتری ROI، ترسیم و تعیین حدود صحیح می‌باشد که این تعیین حدود هسته پوتامن چندین بار با تغییرات زیاد در پارامترهای تفکیکی نرم‌افزار (نظیر رنگ، اندازه، وضوح، بزرگ‌نمایی، ماده زمینه‌ای، درجه روشنایی و معکوس کردن) انجام شد (شکل ۱).

head supporter ثابت شد. تمامی اسکن‌ها با توالی پالس Two-Spin echo، زمان تکرار (TR) ۲۸۰۰ میلی‌ثانیه، زمان اکو (TE) ۱۰۰ میلی‌ثانیه، زاویه چرخش ۹۰ درجه، ضخامت برش ۲/۵ میلی‌متر، فاصله بین برش ۰/۳ میلی‌متر، تعداد دریافت اطلاعات (NEX) ۳، ماتریکس ۵۱۲×۳۵۲ و میدان دید (FOV) ۲۲۰ میلی‌متر انجام شد و برای مورفومتری، تصاویر به صورت آگزینال و کروئال T2-weighted تهیه شدند. این پروتکل سبب به دست آمدن تصاویر با وضوح بالا و کنتراست عالی شد که ترسیم landmark دستی هسته پوتامن را دقیق‌تر می‌کرد. پردازش تصاویر. ۱۸ برش آگزینال (شکل ۱، C-E) و کروئال (شکل ۱، A و B) از سوپرسل تا سوپرکالولزال به موازات خط رابط قدامی-خلفی (AC-PC) یا موازات خط Orbito meatal baseline گرفته شد. پس از انتقال تصاویر گرفته شده به یک کامپیوتر اصلی، پردازش و جداسازی دستی در نرم‌افزار Image-J (version 1.41) با تقویت کنتراست از طریق یکسان‌سازی هیستوگرام شدت در سطح ناحیه مورد نظر (AOI) انجام شد و مورفومتری در همین نواحی تقویت شده انجام شد.



شکل ۱. تصاویر کروئال (A و B) و آگزینال (C-E) MRI با روش T2-weighted از مغز انسان را نشان داده است. پس از ترسیم دستی تصویر پوتامن در نرم‌افزار Image-J، سطح پوتامن توسط این نرم‌افزار با محاسبه تعداد پیکسل‌ها بدست آمده و با تعیین مجموع مساحت برش‌های پوتامن و ضرب آن در ضخامت برش، حجم هسته پوتامن بدست آمد. حدود هسته پوتامن به صورت پررنگ و با فلش در تصاویر مشخص شده است.

در این رابطه A_i مساحت برش i ام، t ضخامت برش، n تعداد برش‌ها و V حجم پوتامن می‌باشد.

بررسی آماری. آنالیز آماری توسط نرم‌افزار SPSS 15 انجام گردید. جهت مقایسه میانگین بین گروه‌های جوان و مسن از آزمون unpaired t-test و برای بررسی واریانس داخل گروهی از آزمون F-test استفاده شد. تفاوت نیمکره‌ای پوتامن از شاخص [(راست-چپ) / (راست+چپ)] $\times 100$ و برای مقایسه داخل گروهی آن از آزمون paired t-test استفاده شد که درصد تفاوت حجمی پوتامن را در دو نیمکره راست و چپ نشان داد. برای مقایسه داخل گروهی و بین گروه‌ها در دو جنس از آزمون ANOVA و آزمون مکمل Tukey's استفاده شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌های فوق $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

اثر سن بر حجم هسته پوتامن. برای ارزیابی اثرات سن بر حجم هسته پوتامن، نمونه‌های مورد مطالعه به دو گروه سنی جوان (۴۰-۱۵) و مسن (۶۵-۴۰) تقسیم شدند. میانگین و انحراف معیار تغییرات حجمی هسته پوتامن در اثر سن در جدول ۱ آورده شده است. اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های سنی مورد مطالعه در مردان و زنان وجود داشت و با استفاده از آنالیز رگرسیون، کاهش معنی‌داری در اثر افزایش سن در هسته پوتامن راست و چپ در هر دو جنس مشاهده شد [نمودار ۱ و ۲] و افراد جوان مورد مطالعه نسبت به گروه مسن حجم پوتامن بزرگ‌تری داشتند ($P < 0.001$). درصد کاهش حجمی پوتامن با افزایش سن در مردان $20/49\%$ (نیمکره راست $19/54\%$ و نیمکره چپ $21/43\%$) و زنان $16/79\%$ (نیمکره راست $16/64\%$ و نیمکره چپ $16/95\%$) بود و این درصد کاهش حجم پوتامن به ویژه در نیمکره چپ در مردان بیش‌تر از زنان بود ($P < 0.001$). در واقع کاهش حجمی پوتامن در اثر سن در مردان مورد مطالعه نسبتاً سریع‌تر بود (شکل ۱ و ۲).

مورفومتری پوتامن با شروع اولین برش (Slice) یعنی به محض ظهور هسته پوتامن در سطح شکمی-جانبی هسته دم‌دار انجام شد. در واقع پس از ظهور ۲ تا ۳ اسکن از هسته دم‌دار، اولین برش هسته پوتامن ظاهر می‌شد. سطح داخلی پوتامن با دنبال کردن سطح جانبی هسته دم‌دار مشخص شد و هنگامی که پوتامن به سمت انتها پیش می‌رفت، بازوی قدامی کپسول داخلی آن را از هسته دم‌دار جدا نمود. سپس هسته آکومبنس که با گلبوس پالیدوس ادامه می‌یافت در کنار داخلی پوتامن قرار می‌گرفت. سپس با تعقیب برش به برش پوتامن، فاصله برشی بین پوتامن و هسته آکومبنس توسط لامینای اکسترنال مدولاری گلبوس پالیدوس به‌وجود آمد.

در کناره شکمی پوتامن ابتدا رابط قدامی و سپس ماده سوراخ‌دار قدامی قرار گرفته بود که در این‌جا بایستی دقت کرد که ماده سوراخ‌دار قدامی جزء هسته پوتامن محاسبه نشود. کناره خارجی پوتامن به‌علت مجاورت با کپسول خارجی به‌سادگی از کلاستروم تشخیص داده شد. از سمت خلفی، پوتامن توسط بازوی قدامی و خلفی کپسول داخلی از هسته دم‌دار جدا شده و هر پروجکشن و بافت موجود بین هسته دم‌دار و پوتامن قسمتی از هسته دم‌دار محسوب شده و هر چه به انتها نزدیک‌تر شویم شکل پوتامن تغییر کرده و به‌محض ناپدید شدن پوتامن، مورفومتری متوقف گردید [۲۳، ۲۲].

برای تعیین حجم پوتامن از اصل کاوالیری استفاده شد. براساس این اصل، حجم یک ساختار را می‌توان در مجموعه‌ای از برش‌های موازی آن ساختار که با فاصله‌ای مساوی از یک‌دیگر تهیه می‌شوند، محاسبه کرد. پس از ترسیم دستی تصویر پوتامن در نرم‌افزار Image-J، سطح AOI پوتامن توسط این نرم‌افزار با محاسبه تعداد پیکسل‌ها به‌دست آمده و با تعیین مجموع مساحت برش‌های پوتامن و ضرب آن در ضخامت برش، حجم هسته پوتامن به‌دست آمد (رابطه ۱).

$$V = \sum_{i=1}^n A_i$$

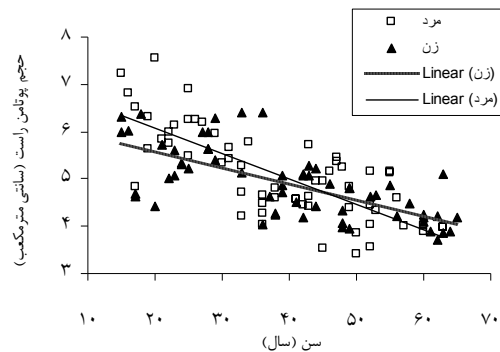
جدول ۱. حجم هسته پوتامن (سانتی متر مکعب) افراد طبیعی راست دست در دو نیمکره و درصد ناقربینگی در هر دو گروه سنی و هر دو جنس

	مردان		زنان	
	میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار	
	مسن	جوان	مسن	جوان
سن	۲۷/۱۰ \pm ۷/۲۵	۵۰/۲۷ \pm ۶/۳۵	۲۷/۲۳ \pm ۸/۰۳	۵۲/۴۰ \pm ۸/۱۰
پوتامن راست	۵/۶۳ \pm ۰/۹۲	۴/۵۳ \pm ۰/۶۲*	۵/۳۵ \pm ۰/۷۱	۴/۴۶ \pm ۰/۴۶*
پوتامن چپ	۵/۴۶ \pm ۰/۸۸	۴/۲۹ \pm ۰/۵۹*	۵/۱۹ \pm ۰/۷۲	۴/۳۱ \pm ۰/۴۷*
کل پوتامن	۱۱/۰۹ \pm ۱/۷۹	۸/۸۱ \pm ۱/۲۰*	۱۰/۵۴ \pm ۱/۴۲	۸/۷۷ \pm ۰/۹۲*
شاخص ناقربینگی	٪۳	٪۵/۴۰**	٪۳/۰۴	٪۳/۶۰***

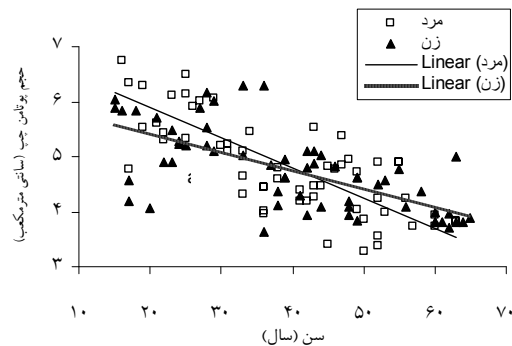
افراد مسن در هر دو جنس نسبت به گروه جوان پوتامن کوچکتری داشتند تفاوت حجمی وابسته به سن معنی دار مشاهده شد ($P < ۰/۰۰۱$). ** شاخص ناقربینگی در گروه مسن بطور معنی دار بالاتر از گروه جوان بود ($P < ۰/۰۰۵$). *** تفاوت معنی داری بین شاخص ناقربینگی مردان و زنان در گروه مسن وجود داشت ($P < ۰/۰۰۵$) و تفاوت جنسی وابسته به سن معنی داری در حجم پوتامن مشاهده نشد.

همبستگی منفی معنی داری بین سن و حجم هسته پوتامن وجود داشت و این اختلاف بین دو جنس نیز مشاهده شد ($P < ۰/۰۰۱$). میانگین ضریب همبستگی پوتامن در مردان $R = -۰/۷۶۳$ (در راست $R = -۰/۷۵۱$ و چپ $R = -۰/۷۷۵$) و در زنان $R = -۰/۶۷۵$ (راست $R = -۰/۶۸۷$ و چپ $R = -۰/۶۶۳$) و این میانگین همبستگی در مردان بالاتر از زنان بود ($P < ۰/۰۰۱$).

اثر جنس بر حجم هسته پوتامن. تغییرات مرتبط با جنس در حجم هسته پوتامن در جدول ۱ آورده شده است. میانگین حجم پوتامن مردان در گروه جوان $۵/۵۵ \pm ۰/۹$ سانتی متر مکعب (راست $۵/۶۳ \pm ۰/۹۲$ و چپ $۵/۴۶ \pm ۰/۸۸$) و گروه مسن $۴/۴۱ \pm ۰/۶۱$ سانتی متر مکعب (راست $۴/۵۳ \pm ۰/۶۲$ و چپ $۴/۲۹ \pm ۰/۶۰$) و میانگین حجم پوتامن زنان در گروه جوان $۵/۲۷ \pm ۰/۷۱$ سانتی متر مکعب (راست $۵/۳۵ \pm ۰/۷۱$ و چپ $۴/۳۸ \pm ۰/۴۶۵$) و گروه مسن $۴/۳۱ \pm ۰/۴۷$ سانتی متر مکعب (راست $۴/۴۶ \pm ۰/۴۶$ و چپ $۴/۳۱ \pm ۰/۴۷$) بود. در گروه جوان، حجم پوتامن مردان به صورت غیر معنی دار ۵٪ بزرگ تر از زنان بود اما در گروه مسن، حجم هسته پوتامن راست در مردان ۱/۵٪ بزرگ تر از زنان بود در حالی که حجم پوتامن چپ در زنان تقریباً ۰/۵٪ بزرگ تر از مردان بود. تفاوت معنی داری در تغییرات حجمی مرتبط با جنس دیده نشد. تفاوت معنی داری بین میانگین حجم پوتامن مردان در



شکل ۱. تغییرات مرتبط با سن در حجم پوتامن راست افراد طبیعی و خط رگرسیون در هر دو جنس. مردان و زنان تغییرات معنی داری را در هر دو متغیر با افزایش سن نشان دادند.



شکل ۲. تغییرات مرتبط با سن در حجم پوتامن چپ افراد طبیعی و خط رگرسیون در هر دو جنس. مردان و زنان تغییرات معنی داری را در هر دو متغیر با افزایش سن نشان دادند.

برای بررسی ارتباط بین سن و حجم هسته پوتامن از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. میانگین همبستگی بین سن و حجم هسته پوتامن در دو نیمکره همسان بود و

گروه جوان با گروه مسن زنان و میانگین حجم پوتامن زنان در گروه جوان با گروه مسن مردان وجود داشت ($P < 0/001$). تفاوت نیم‌کره‌ای حجم هسته پوتامن. تفاوت حجمی پوتامن در دو نیمکره راست و چپ در نمونه‌های مورد مطالعه نیز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به‌دست آمده از شاخص ناقزینگی در جدول ۱ نشان داد که پوتامن مردان $4/21\%$ ناقزینگی متمایل به راست معنی‌دار داشت ($P < 0/001$) و شاخص ناقزینگی پوتامن مردان در گروه جوان $2/01\%$ و در گروه مسن $5/40\%$ بود و این شاخص ناقزینگی در گروه مسن به‌طور معنی‌دار بالاتر از گروه جوان بود ($P < 0/005$). ناقزینگی متمایل به راست معنی‌دار در پوتامن زنان مورد مطالعه $3/32\%$ بود ($P < 0/001$) و شاخص ناقزینگی پوتامن زنان در گروه جوان $3/04\%$ و در گروه مسن $3/60\%$ بود و تفاوت معنی‌داری در شاخص ناقزینگی بین دو گروه جوان و مسن زنان دیده نشد ($P = 0/471$). تفاوت معنی‌داری بین شاخص ناقزینگی مردان و زنان در گروه مسن وجود داشت اما تفاوت معنی‌داری بین شاخص ناقزینگی گروه جوان دو جنس مردان و زنان وجود نداشت ($P = 0/97$).

بحث و نتیجه‌گیری

همان‌طور که نتایج آنالیزهای حجمی نشان دادند با افزایش سن، حجم پوتامن افراد مورد مطالعه در هر دو جنس کاهش یافت. هر چند که این کاهش در مردان سریع‌تر بود اما تفاوت جنسی در ارتباط با تغییرات سنی در حجم پوتامن مشاهده نشد. هم‌چنین ناقزینگی متمایل به راست پوتامن در هر دو جنس و هر دو گروه سنی مشاهده شد.

با بررسی ضریب هم‌بستگی، ارتباط منفی معنی‌داری بین سن و حجم هسته پوتامن مشاهده شد و کاهش حجمی وابسته به سن در هسته پوتامن مردان و زنان به صورت دو طرفه بود. در حالی که Gunning-Dixon و همکاران کاهش حجم پوتامن را فقط در مردان گزارش کرده بودند [۲۱].

در تحقیقی که Kokkalainen و همکاران بر روی استریاتوم افراد طبیعی به کمک MRI انجام دادند، کاهش

حجمی وابسته به سن را در آن مشاهده نمودند، هر چند که این کاهش حجمی متحدالشکل نبود [۱۲]. یافته‌های تحقیق حاضر و تحقیق Kokkalainen و همکاران کاملاً با یک‌دیگر مشابه است. هم‌سو با نتایج Brabec و همکاران که درصد کاهش حجمی مرتبط با سن را در پوتامن مردان $4/10\%$ در هر دهه گزارش کرده بودند، درصد کاهش در تحقیق حاضر $4/09\%$ در هر دهه و بر خلاف نتایج آن‌ها که میزان کاهش حجمی را در زنان $7/7\%$ در هر دهه گزارش کرده بودند که این درصد در زنان $3/36\%$ در هر دهه بود [۲۰]. به عبارت دیگر در این مطالعه بر خلاف نتایج آن‌ها کاهش حجمی مرتبط با سن در دو جنس مشاهده نشد. احتمالاً علل مغایرت با نتایج مطالعه حاضر می‌تواند در تفاوت در گروه سنی مورد مطالعه و مطالعه حجم کل استریاتوم (هسته دم‌دار، پوتامن و گلبوس پالیدوس) در تحقیق آن‌ها باشد.

با این که مکانیسم کاهش حجمی یا جمع‌شدگی وابسته به سن در پوتامن هنوز هم ناشناخته است اما محققین باید در مطالعات مورفولوژیک در مورد علت‌شناسی بیماری‌های مغزی از این تفاوت‌ها آگاه باشند. کاهش حجمی پوتامن می‌تواند تحت تأثیر عوامل متعددی نظیر مرگ سلولی نوروپات و سلول‌های گلیال، کاهش جریان خون هسته پوتامن و یا افزایش تجمع آهن در این هسته قرار گیرد [۲۴-۲۶]. Cherubini و همکاران نیز معتقدند که افزایش آهن می‌تواند موجب کاتالیز رادیکال‌های آزاد و متعاقب آن مرگ سلول‌ها گردد و آن‌ها رسوب آهن را بهترین مارکر برای نشان‌دادن تغییرات حجمی وابسته به سن فیزیولوژیک در پوتامن پیشنهاد دادند [۸].

متأسفانه، مطالعات ساختاری با استفاده از MRI قادر به تشخیص مکانیسم‌های دخیل در کاهش حجم پوتامن نیست اما می‌تواند اطلاعاتی فراهم نماید که تحقیقات را به سمت تشخیص مکانیسم‌های دخیل در کاهش حجم پوتامن سوق دهد. با استفاده از MRI به همراه تکنیک‌های بافت‌شناسی و بیوشیمیایی می‌توان به شناخت دقیق‌تر مکانیسم‌های دخیل در تغییرات حجمی وابسته به سن در هسته پوتامن دست یافت. بر

ضخامت برشی کم‌تر با نبود فاصله بین برش‌ها نتایج به‌دست آمده از مطالعه حاضر را قابل اعتمادتر و دقیق‌تر می‌نماید. علت تفاوت‌های جنسی در کاهش حجم ساختمان‌های مغزی از جمله پوتامن در اثر سن هنوز هم مبهم بوده و هورمون‌های جنسی می‌تواند عامل اصلی در این تفاوت‌های جنسی باشد [۱۶،۱۰]. به‌عنوان مثال تجویز تستوسترون در مردان سال‌خورده حجم و وزن بافت مغزی را افزایش داده و قوه شناخت فضایی را تقویت نموده است [۳۰].

آنالیزهای بیش‌تر با استفاده از فرمول شاخص ناقرینگی نشان دادند که هسته پوتامن راست به طور معنی‌دار بزرگ‌تر از سمت چپ است و در توافق با نتایج Gunning-Dixon و همکاران ناقرینگی متمایل به راست در پوتامن مشاهده شد [۲۱] در حالی‌که Raz و همکاران ناقرینگی را در هسته پوتامن مشاهده نکرده بودند [۱۳]. نتایج این تحقیق نشان داد که شاخص ناقرینگی در پوتامن مردان برخلاف زنان تحت تأثیر سن قرار گرفته و درصد ناقرینگی متمایل به راست در گروه مسن بیش‌تر از گروه جوان بود. در واقع کاهش بیش‌تر هسته پوتامن چپ با افزایش سن موجب بیش‌تر شدن شاخص ناقرینگی شد. به عبارت دیگر وابستگی به جنس شاخص ناقرینگی فقط در گروه مسن مشاهده گردید.

ناقرینگی نیمکره مغزی از نظر آناتومیکی و عمل‌کردی کاملاً مورد تأیید است و در مورد ناقرینگی پوتامن گزارشات متناقض متعددی وجود دارد که اساس مولکولی و ژنتیکی این ناقرینگی هنوز هم ناشناخته مانده است. ناقرینگی می‌تواند تحت تأثیر شرایطی که موقعیت آناتومیکی و عمل‌کردی مغز را تغییر می‌دهند نظیر آسیب مغزی و سن قرار گیرد [۱۸،۱۷،۱۳،۱۰]. Mohr و همکاران پیشنهاد دادند که نوروترانسمیترهای دوپامینی نقش کلیدی در یک‌طرفه شدن و ناقرینگی وابسته به سن بافت‌های مغزی دارند [۳۱]. Larisch و همکاران با استفاده از PET و SPECT غالب‌بودن این گیرنده‌ها و سطح دوپامینی را در نیمکره راست تأیید کردند [۲۷].

اساس این تکنیک‌ها، امروزه علت اصلی کاهش حجمی وابسته به سن در هسته پوتامن را در تغییرات سیستم دوپامینی در این هسته می‌دانند [۲۷،۲۵،۲۴]. در مطالعه‌ای Raz و همکاران پیشنهاد دادند که افزایش سن باعث کاهش دانسیته آوران‌های دوپامینی استریاتوم شده و از این طریق موجب آتروفی استریاتوم می‌گردد [۱۳] و بر این اساس چون گلبوس پالیدوس ورودی دوپامینی کم‌تری نسبت به پوتامن دریافت می‌کند بایستی کاهش حجمی کم‌تری داشته باشد که Gunning-Dixon کاهش حجمی جزئی وابسته به سن را در گلبوس پالیدوس مشاهده کردند [۲۱].

تغییر در اندازه و حجم پوتامن در اثر سن منجر به اختلالات حرکتی و شناختی و مهارت‌های حرکتی اکتسابی می‌شود که می‌تواند بیانگر علل اختلالات اعمال حرکتی و تعادلی در افراد مسن باشد، هر چند که این کاهش در مردان سریع‌تر و ملموس‌تر است [۲۸،۱۲].

در بخش دیگری از این مطالعه بر خلاف تعدادی از تحقیقات دیگر تغییرات حجمی وابسته به جنس هسته پوتامن در سنین مختلف نیز بررسی شد و در این بخش از مطالعه تفاوت جنسی معنی‌داری در تغییرات حجمی پوتامن مشاهده نشد. Nunnemann و همکاران نشان دادند که کاهش حجمی دو طرفه ماده خاکستری در پوتامن خلفی مردان نسبت به زنان سریع‌تر اتفاق می‌افتد و در مغایرت با نتایج تحقیق حاضر ارتباط معنی‌داری را بین سن و حجم دسته پوتامن زنان نشان ندادند [۲۹]. احتمالاً علت مغایرت با نتایج تحقیق حاضر بایستی در این باشد که آن‌ها گروه سنی بالای ۳۰ سال را مورد مطالعه قرار داده بودند و حجم مورد مطالعه فقط پوتامن خلفی بود. بر خلاف نتایج تحقیق حاضر، Xu و Szabo در آزمایش جداگانه‌ای نشان دادند که هسته پوتامن در زنان به‌طور معنی‌داری بزرگ‌تر از مردان است [۱۷،۱۰]. مغایرت این نتایج می‌تواند به گروه سنی مورد مطالعه متفاوت‌تر و حجم نمونه مورد مطالعه کم‌تر آن‌ها و یا تفاوت‌های تکنیکی نظیر ضخامت برش کم‌تر و نبود فاصله بین برش‌ها در مطالعه حاضر باشد که به‌علت استفاده از تعداد نمونه بیش‌تر و

parcellation of the temporal region. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 1245-1260.

[12] Kokkalainen J, Hirvonen J, Nyman M, Lotjonen J, Hietala J. and Ruotsalainen U. Shape variability of the human striatum: Effects of age and gender. *NeuroImage* 2007; 34: 85-93.

[13] Raz N, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Gunning-Dixon F. and Acker JD. Differential aging the human striatum: Longitudinal evidence. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1849-1856.

[14] Gur RC, Gunning-Dixon FM, Turetsky BI, Bilker WB. and Gur RE. Brain region and sex differences in age association with brain volume: A quantitative MRI study of healthy young adult. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 72-80.

[15] Riello R, Sabattoli F, Beltramello A, Bonetti M, Bono G, Falini A. and et al. Brain volumes in healthy adults aged 40 years and over: a voxel-based morphometry study. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17: 329-336.

[16] Chen X, Sachdev PS, Wen W. and Anstey KJ. Sex differences in regional gray matter in healthy individuals aged 44-48 years: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 2007; 36: 691-699.

[17] Szabó CA, Lancaster JL, Xiong J, Cook C. and Fox P. MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in normal persons. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 644-647.

[18] Dolcos F, Rice HJ. and Cabeza R. Hemispheric asymmetry and aging: Right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neurosci Biobeh Rev* 2002; 26: 819-825.

[19] Miyaahira Y, Yu J, Hiramastu K, Shimazaki Y. and Takeda Y. Brain volumetric MRI study in healthy elderly persons using statistical parametric mapping. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2004; 106: 138-151.

[20] Brabec J, Kraseny J. and Petrovicky P. Volumetry of striatum and pallidum in man-- Anatomy, cytoarchitecture, connections, MRI and aging. *Sb lek* 2003; 104: 13-65.

[21] Gunning-Dixon FM, Head D, McQuain J, Acker JD. and Raz N. Differential aging of the human striatum: A prospective MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1501-1507.

[22] Hokama H, Shenton ME, Nestor PG, Kikinis R, Levitt JJ, Metcalf D. and et al. Caudate, putamen and globus pallidus volume in schizophrenia: A quantitative MRI study. *Psychiatry Res* 1995; 61: 209-229.

[23] Magnotta VA, Heckel D, Andreasen NC, Cizaldo T, Corson PW, Ehrhardt JC. and et al. Measurement of brain structures with artificial neural networks: Two- and three-dimensional applications. *Radiology* 1999; 211: 781-790.

[24] Matochik JA, Chefer SI, Lane MA, Woolf RI, Morris ED, Ingram DK. and et al. Age-related decline in striatal volume in monkeys as measured by magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 591-598.

[25] Morris ED, Chefer SI, Lane MA, Muzic RF, Wong DF, Dannals RF. and et al. Loss of D2 receptor binding with age in rhesus monkeys: importance of correction for differences in striatal size. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 218-229.

[26] Harder SL, Hopp KM, Ward H, Neglio H, Gitlin J. and Kido D. Mineralization of the deep gray matter with age: a retrospective review with susceptibility-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 176-183.

[27] Larisch R, Meyer W, Klimke A, Kehren F, Vosberg H. and Muller-Gartner HW. Left-right asymmetry of striatal dopamine D2 receptors. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 781-787.

[28] Kennedy KM. and Raz N. Age, sex and regional brain volumes predict perceptual-motor skill acquisition. *Cortex* 2005; 41: 560-569.

[29] Nunnemann S, Wohlschlagel AM, Ilg R, Gaser C, Etgen T. and Conrad B. Accelerated aging of the putamen in men but not in women. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 147-151.

[30] Janowsky JS, Oviatt SK. and Orvold ES. Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 1994; 108: 325-332.

[31] Mohr C, Krummenacher P, Landis T, Sandor PS, Fathi M. and Brugger P. Psychometric schizotypy modulates levodopa effects on lateralized lexical decision performance. *J Psychiatr Res* 2005; 39: 241-250.

به طور کلی، نتایج حاصله اطلاعات پایه‌ای مفیدی را

فراهم می‌نماید که به بررسی اثرات نامشخص سن و جنس در

سن فیزیولوژیک کمک نموده و می‌تواند به‌عنوان اطلاعات

مرجع در تفسیر نمونه‌های تکامل مغزی، نورودژنراتیو و

اتوپسی به کار رود.

تشکر و قدردانی

هزینه انجام این طرح در قالب پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد

علوم تشریح توسط دانشگاه علوم پزشکی ایران و نیز کلینیک

تصویربرداری بابک تهران صورت گرفته است. از کارکنان و

پرسنل کلینیک بابک برای اسکن و تهیه تصاویر تشکر و

قدردانی می‌شود.

منابع

[1] Alheid GE, Switzer RC. and Heimer L. Basal ganglia. In: Paxinos G, ed. *The Human Nervous System*. San Diego: Academic Press, 1990: 438-532.

[2] Nakamura T, Ghilardi MF, Mentis M, Dhawan V, Fukuda M, Hacking A. and et al. Functional networks in motor sequence learning: abnormal topographies in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2001; 12: 42-60.

[3] Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB. and Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994; 51: 874-887.

[4] Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ. and Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain Part II. quantitative magnetization transfer ratio histogram analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1334-1341.

[5] Farooqui T. and Farooqui A. Aging: an important factor for the pathogenesis of neurodegenerative disease. *Mech Ageing Dev* 2009; 130: 203-215.

[6] Kaye JA, Moore MM, Dame A, Quinn J, Camicioli R, Howieson D. and et al. Asynchronous regional brain volume losses in presymptomatic to moderate AD. *J Alzheimer's Dis* 2005; 8: 51-56.

[7] Smith CD, Chebrolu H, Wekstein DR, Schmitt FA. and Markesbery WR. Age and gender effects on human brain anatomy: A voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1075-1087.

[8] Cherubini A, Péran P, Caltagirone C, Sabatini U. and Spalletta G. Aging of subcortical nuclei: Microstructural, mineralization and atrophy modifications measured in vivo using MRI. *NeuroImage* 2009; 48: 29-36.

[9] Walhovd KB, Fjell AM, Reinvang I, Lundervold A, Dale AM, Eilertsen DE. and et al. Fischl B. Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 1261-1278.

[10] Xu J, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Okada K. and Yamashita K. Gender effects on age-related changes in brain structure. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 112-118.

[11] Allen JS, Bruss J, Brown CK. and Damasio H. Normal neuroanatomical variation due to age: the major lobes and a

A morphometric magnetic resonance imaging study of age and gender-related volumetric changes of putamen nucleus in healthy humans

Ali Abedelahi (Ph.D)^{*1}, Hadi Hasanzadeh Namaghi (Ph.D)², Homaioon Hadizadeh Khrazi (M.D)³, Mohammad taghi Joghtaie (Ph.D)⁴, Fereidon Negahdar (Ph.D)⁴, Naser Shakeri (M.Sc)⁵

1 - Dept. of Anatomy, Tabriz University of Medical Sciences, Maragheh Faculty of Nursing and Midwifery, Tabriz, Iran

2 - Dept. of Medical Physics and Radiology Technology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3 - Dept. of Radiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4 - Dept. of Anatomy, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5 - Research Center for Sciences and Technology in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 12 Sep 2009 Accepted: 6 Apr 2010)

Introduction: The purpose of this study was to determine the age, sex, and hemispheric differences in volume of the human putamen nucleus in right-handed healthy humans.

Materials and Methods: This study was performed on 120 normal human subjects (60 males, 60 females) 15–65 years old that was divided into young (<40 years) and old (≥40 years) groups. The sectional brain images obtained via magnetic resonance imaging was analyzed and processed using the image-J software and the putamen volume was calculated using the Cavalieri's principle.

Results: The analyses revealed bilateral age-related shrinkage of the putamen in both sexes and the putamen was significantly smaller in older than younger subjects ($P < 0.001$). The age-related shrinkage of the putamen in men and women was about 20.49% and 16.79%, respectively. There were no statistically significant volume differences between males and females. There were significant negative correlations between age and the volumes of the putamen nucleus. In both sexes, a significant rightward asymmetry was observed in the putamen (4.21% in men and 3.32% in women).

Conclusion: Bilateral age-related shrinkage and rightward asymmetry of the putamen was found in normal humans and there were no volume differences between men and women. Results provide useful baseline data to the age and sex-related change of the volume of putamen.

Key Words: Putamen nucleus, Age, Sex, MRI, Morphometry

* Corresponding author: Fax: +98 411 3342086; Tel: +98 411 3342086
abedanatomy@yahoo.com