

## Application of Nobel QSM technique in MRI for diagnosis of Alzheimer's disease: What is the relationship between iron deposits in brain nuclei with age and severity of disorders?

Farzaneh Nikparast<sup>1</sup>, Ali Shoeibi<sup>2</sup>, Shabnam Niroumand<sup>2</sup>, Hossein Akbari-Lalimi<sup>1</sup>, Hoda Zare<sup>1,2\*</sup><sup>1</sup>Medical Physics Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran**ARTICLE INFO****Article History:**

Received: 7 Nov 2022

Accepted: 28 Jan 2023

ePublished: 18 Apr 2023

**Keywords:**

- Mild Cognitive Impairments
- Quantitative susceptibility mapping
- Alzheimer's disease
- Iron Metabolism Disorders

**Abstract**

**Background.** Iron deposits impair neurons and cause cognitive disorders through different pathways. Today, with the help of quantitative susceptibility mapping (QSM), iron accumulations in different brain areas can be evaluated and measured. This research aims to identify the changes of iron deposits in the brain nuclei in different stages of cognitive disorders using the QSM technique and introduces biomarkers for the early diagnosis of these disorders.

**Methods.** The data of thirty-five participants with normal cognitive conditions and forty six patients with cognitive disorders, classified into four different groups based on the severity of the disorder, were downloaded from the ADNI database.

After determining the regions (ROIs) with the FSL automatic segmentation tool, the mean QSM values of twelve brain nuclei were determined with the help of Slicer software, and SPSS software was used for statistical analysis.

**Results.** There was an inverse correlation in the left putamen nucleus of LMCI group ( $P=0.041$ ). Direct correlation between age variable and QSM values of the left putamen nucleus ( $P=0.000078$ ) and right putamen nucleus ( $P=0.000017$ ) of the control group were reported.

**Conclusion.** As the severity of disorders increases in the LMCI group, the number of paramagnetic deposits, such as iron, in the left putamen nucleus increases. Therefore, the QSM values of the left putamen nucleus can be used as an indicator of the severity of the disorder in the advanced stages of cognitive disorders.

**Practical Implications.** Iron deposits cause damage to neurons and cause cognitive disorders through various pathways. Today, with the help of the quantitative susceptibility mapping technique, the numeral of iron accumulations in different brain areas can be evaluated and measured. This research aims to identify the changes of iron deposits in the brain nuclei in different stages of cognitive disorders by using the Quantitative susceptibility mapping (QSM) technique to introduce biomarkers for early diagnosis of these disorders.

**How to cite this article:** Farzaneh Nikparast, Ali Shoeibi, Shabnam Niroumand, Hossein Akbari-Lalimi, Hoda Zare. Application of Nobel QSM technique in MRI for diagnosis of Alzheimer's disease: What is the relationship between iron deposits in brain nuclei with age and severity of disorders? *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2023;45(2):130-140. doi: 10.34172/mj.2023.021. Persian.

\*Corresponding author; Email: hodazare1354@gmail.com

© 2023 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

## Extended Abstract

### Background

The spectrum of cognitive disorders is classified into four groups, SMC, EMCI, and LMCI, based on the severity of the cognitive decline. Each of these stages has a great potential to become Alzheimer's disease. Today, cognitive disorders have imposed a heavy economic and social burden on the elderly group of society. Therefore, it is necessary to identify these disorders early and before the onset of Alzheimer's disease. Brain anatomical changes, such as atrophy of different areas of the brain tissue, usually occur after the appearance of clinical symptoms. However, pathological changes, such as deposits of beta-amyloid plaques, neurofibrillary tangles, and iron deposits, appear before the appearance of clinical symptoms. The iron deposition is one of the most critical microscopic changes in the brain during decreasing cognitive functions, which is closely related to the production of beta-amyloid deposits, oxidative damage of neurons, and death of nerve cells. Different techniques, such as CSF sampling, are used to check blood biomarkers and imaging methods based on PET and MRI. This research uses the new and non-invasive QSM technique, which is a kind of post-processing of MRI images. The QSM technique is an image processing that is applied to the MRI images of multi-echo GRE sequences and can determine the areas of iron deposition with high accuracy and precision on the ppm scale. With this approach, it is possible to benefit from the advantage of early diagnosis of cognitive disorders prone to Alzheimer's disease, which leads to the introduction of a method for cognitive screening, investigation, and evaluation of the amount and pattern of iron deposits in the brain nuclei. This research aims to introduce a specific biomarker for timely treatment to prevent the spread and progress of the disease. Also, the relationship between age and the degree of cognitive impairment with the amount of iron deposition in each cognitive impairment stage is evaluated.

### Methods

The first step to start this research project is selecting the study group. Based on the explanations

provided in the previous chapters, five groups of healthy people, SMC, EMCI, LMCI, and Alzheimer's, were included in this study. In addition to  $T_1$ -weighted images, the phase and magnitude data of each subject's MRI scan were downloaded from the ADNI research database. Before starting image processing, the most appropriate toolboxes for the QSM reconstruction phase were selected by reviewing the algorithms used in previous research projects. With the help of FSL software and the BET toolbox, the brain mask was extracted from Magnitude images and used to combine with the final QSM image. In order to create the reconstructed QSM image, three stages of Phase unwrapping, Background field removal, and Dipole inversion were applied to the phase images of the scans. In the next step, the anatomical regions of the brain nuclei required for the study were determined with the help of the FIRST tool available in FSL, and the brain nuclei mask was made. In order to measure the mean values of QSM in the designated areas, the QSM images were entered into the 3D Slicer software. At the end of the statistical analysis, SPSS software was used. The modules used in Slicer software are Segmentation, Segment Statistic, Data, and Dicom.

### Results

There is a direct correlation between the MMSE scores variable and QSM values in the left hippocampus nucleus of the SMC group ( $P=0.036$ ) and the left hippocampus nucleus of the LMCI group ( $P=0.030$ ); also, there was an inverse correlation in the left putamen nucleus of LMCI group ( $P=0.041$ ). Direct correlation between age variable and QSM values of the right caudate nucleus of SMC group ( $P=0.007$ ); Left thalamus nucleus ( $P=0.030$ ), left putamen nucleus ( $P=0.000078$ ) and right putamen nucleus ( $P=0.000017$ ) of the control group were reported. However, the inverse correlation was reported between the age variable and QSM values in the right hippocampus nucleus of the SMC group ( $P=0.002$ ), Right putamen nucleus ( $P=0/043$ ), right hippocampus nucleus ( $P=0.004$ ), left caudate nucleus ( $P=0/050$ ) and left hippocampus nucleus ( $P=0.014$ )

in the EMCI group and right caudate nucleus in the control group ( $P=0.041$ ).

### Conclusion

For many years, the putamen's functional role was mainly devoted to movement, but more recent research points to a more general role for the putamen; For example, the putamen has now been shown to be involved in learning, memory, speech, and emotion. Today, it is well accepted that the correct functioning of the basal ganglia contributes to a healthy cognitive state and that the putamen is actively involved in various cognitive functions such as episodic memory, cognitive health, and learning. In this study, the magnetic susceptibility of bilateral

putamen nuclei and left thalamus increased with age in the control group. The correlation between MMSE scores and QSM values in the left putamen nucleus of the LMCI group is inverse. In other words, with the increase in the severity of disorders in the LMCI group, the number of paramagnetic deposits, such as iron, in the left putamen nucleus increases. Therefore, the QSM values of the left putamen nucleus can be used as an indicator of the severity of the disorder in the advanced stages of cognitive disorders; also, bilateral hippocampal nuclei are susceptible to the occurrence of the Plato effect, the occurrence of compensatory mechanisms, or the deposition of other diamagnetic substances.

## کاربرد روش نوظهور QSM در MRI جهت تشخیص بیماری آلزایمر: چه رابطه‌ای بین رسوبات آهن هسته‌های مغزی با سن و شدت اختلالات وجود دارد؟

فرزانه نیک پرست<sup>۱</sup>، علی شعبی<sup>۲</sup>، شبنم نیرومند<sup>۲</sup>، حسین اکبری لالیمی<sup>۱</sup>، هدی زارع<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup>مرکز تحقیقات گروه فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

<sup>۲</sup>دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

### اطلاعات مقاله

#### سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۱۶

پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۰۸

انتشار برخط: ۱۴۰۲/۰۱/۲۹

#### کلید واژه‌ها:

- نقشه برداری کمی
- پذیرفتاری مغناطیسی
- بیماری آلزایمر
- رسوب آهن

### چکیده

**زمینه.** رسوبات آهن از طریق مسیرهای مختلفی باعث آسیب به نورون‌ها و ایجاد اختلالات شناختی می‌شوند. امروزه به کمک روش تصویربرداری کمی پذیرفتاری مغناطیسی (QSM, Quantitative Susceptibility Mapping)، مقدار تجمع آهن در نواحی مختلف مغز قابل ارزیابی و اندازه‌گیری است. این پژوهش با هدف شناسایی تغییرات رسوب آهن هسته‌های مغز در مراحل مختلف اختلالات شناختی با استفاده از روش QSM، به معرفی نشانگرهای زیستی جهت تشخیص زودهنگام این اختلالات می‌پردازد.

**روش کار.** در این مطالعه داده‌های مربوط به ۳۵ شرکت‌کننده با شرایط شناختی طبیعی و ۴۶ بیمار مبتلا به اختلالات شناختی که بر اساس شدت اختلال در چهار گروه مختلف طبقه‌بندی شده‌اند، از پایگاه داده ADNI باگیری شدند. پس از تعیین نواحی مورد نظر (ROIs) به کمک ابزار تقسیم‌بندی خودکار FSL، میانگین مقادیر QSM دوازده هسته مغزی به کمک نرم‌افزار 3D Slicer مشخص و جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم‌افزار SPSS استفاده شد.

**یافته‌ها.** همبستگی معکوس در هسته پوتامن چپ گروه LMCI ( $P=0/041$ ) مشاهده گردید. همبستگی مستقیم بین متغیر سن و مقادیر QSM هسته‌های پوتامن چپ ( $P=0/00078$ ) و پوتامن راست ( $P=0/00017$ ) گروه کنترل گزارش شد.

**نتیجه‌گیری.** با افزایش شدت اختلالات در گروه LMCI میزان رسوبات پارامغناطیسی مانند آهن در هسته پوتامن چپ افزایش پیدا می‌کند. بنابراین مقادیر QSM هسته پوتامن چپ می‌تواند به عنوان نشانگری از شدت درجه اختلال در مراحل پیشرفته اختلالات شناختی استفاده شود.

**پیامدهای عملی.** رسوبات آهن از طریق مسیرهای مختلفی باعث آسیب به نورون‌ها و ایجاد اختلالات شناختی می‌شوند. امروزه به کمک روش تصویربرداری کمی پذیرفتاری مغناطیسی، مقدار تجمع آهن در نواحی مختلف مغز قابل ارزیابی و اندازه‌گیری است. این پژوهش با هدف شناسایی تغییرات رسوب آهن هسته‌های مغز در مراحل مختلف اختلالات شناختی با استفاده از روش QSM به معرفی نشانگرهای زیستی جهت تشخیص زودهنگام این اختلالات می‌پردازد.

### مقدمه

مبتلا به آلزایمر تا سال ۲۰۵۰ به ۱۳۱ میلیون نفر در سراسر جهان برسد و بیشترین تعداد مبتلایان مربوط به کشورهایی با درآمد متوسط باشد.<sup>۱</sup> از دست دادن حافظه کوتاه مدت یکی از اولین علائم بیماری آلزایمر است و به تدریج ویژگی‌های دیگری هم به علائم اولیه افزوده می‌گردند که به عنوان مثال می‌توان تغییرات در شخصیت و رفتار، افت ارتباطات کلامی و اختلال در عملکردهای بینایی و حرکتی را نام برد. اختلال شناختی خفیف (MCI) یک مرحله گذرا در مسیر روند پیری و متمایز از زوال عقل

بیماری آلزایمر (AD) نوعی بیماری تخریب‌کننده سیستم عصبی به صورت پیش‌رونده و برگشت ناپذیر با ویژگی‌هایی مانند نقایص شناختی - عملکردی و نقص در حافظه کوتاه مدت است. به‌طور کلی شیوع این اختلال با افزایش سن افزایش می‌یابد و حدود ۵۰ درصد افراد بالای ۸۵ سال و ۱۰ درصد افراد بالای ۶۵ سال را تحت تأثیر قرار می‌دهد. همچنین به علت عوامل مختلفی مانند ناهنجاری ژنتیکی، این بیماری در افراد جوان‌تر با حدود سن ۲۰ سال نیز مشاهده گردیده است.<sup>۲</sup> پیش‌بینی می‌شود تعداد افراد

\* نویسنده مسؤل: ایمیل: hodazare1354@gmail.com

حق تألیف برای مولفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز ۴.۰ (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

سلول عصبی می‌گردد.<sup>۱۳</sup> در مکانیسم دوم که با بیماری‌های تخریب‌کننده سیستم عصبی مرتبط است، برهم‌کنشی بین آهن با پلاک‌های بتا-آمیلوئیدی و یا پروتئین‌های تاو ایجاد می‌گردد. تداخل بین آهن و این پروتئین‌ها منجر به تولید و تجمع بیشتر آنها گردیده و ترکیب آهن در ساختار آنها منجر به افزایش ظرفیت اکسیداسیون و در نتیجه مرگ سلولی می‌گردد.<sup>۱۳</sup> در این پژوهش با استفاده از روش جدید و غیرتهاجمی تصویربرداری کمی پذیرفتاری مغناطیسی (QSM) - که نوعی روش پس-پردازش تصاویر MRI است - ارتباط بین سن و درجه اختلال شناختی با میزان رسوب آهن در هر کدام از مراحل اختلالات شناختی ارزیابی شد. این روش پردازش تصویر بر بسیاری از سکانس‌های معمول MRI قابل اعمال است، اما سکانس‌های مولتی اکوی GRE به‌عنوان مناسب‌ترین توالی جهت بازسازی QSM معرفی شده‌اند. طی این مسیر بازسازی، هر دو گروه تصاویر فاز و دامنه نیاز هستند و الگوریتم‌های متفاوتی با اهداف خاص روی این تصاویر اجرا می‌گردند. در نهایت تصویری با مقادیری بر حسب پی‌پی‌ام (ppm) و بر اساس آناتومی تصویر ورودی داریم که نواحی افزایش و یا کاهش پذیرفتاری مغناطیسی قابل بررسی و مشاهده هستند.<sup>۱۴، ۱۵</sup> تصویربرداری عصبی یکی از روش‌های بالینی پیشرفته جهت تأیید ابتلا به آلزایمر است. از سال ۲۰۰۷ انجام اسکن PET همراه با MRI و تجزیه و تحلیل پروتئین مایع مغزی نخاعی ( $\alpha\text{B}$ ، total-tau، phospho-tau) به‌عنوان یک روش مناسب جهت تشخیص بیماری آلزایمر توسط موسسه NINCDS- ADRDA (موسسه ملی اختلالات عصبی و ارتباطی و سکنه مغزی و انجمن بیماری آلزایمر و اختلالات مرتبط) پذیرفته شده است. با وجود تأیید این روش‌ها به‌عنوان پروتکل استاندارد تشخیصی بیماری آلزایمر، اما تشعشع زیاد پرتوهای یونیزان، هزینه بالا و رزولوشن به نسبت پایین تکنولوژی PET، استفاده بالینی از آن را با مشکل مواجه می‌سازد. از طرفی اقدامات مداخله‌ای مانند نمونه‌گیری از مایع مغزی نخاعی از طریق کمر، از دیگر معایب این روش است. به‌طور کلی روش‌های متفاوتی نظیر نمونه‌برداری از CSF جهت بررسی نشانگرهای خونی و روش‌های تصویربرداری بر پایه PET و MRI وجود دارند که به علت معایب خاص این روش‌ها مانند عملکرد تهاجمی، تشعشع یونیزان و هزینه بالا، تصمیم به معرفی و استفاده از روش جدید تصویربرداری کمی پذیرفتاری مغناطیسی در این پژوهش گرفتیم. با این رویکرد، می‌توان از مزیت تشخیص زودهنگام اختلالات شناختی مستعد کننده ابتلا به آلزایمر بهره برد که خود سبب معرفی روشی جهت غربالگری شناختی، بررسی و ارزیابی میزان و الگوی رسوبات آهن در هسته‌های مغزی و در

است، اگرچه پتانسیل بالایی جهت ابتلا به آلزایمر دارد. اختلالات شناختی خفیف بر اساس افزایش شدت اختلال، به سه سطح SMC، EMCI و LMCI تقسیم می‌شوند. افراد در این مراحل درجاتی از اختلالات شناختی را تجربه می‌کنند. با این وجود در انجام فعالیت‌های روزانه خود مشکل جدی ندارند، اما در شرایط رخداد زوال عقل مانند بیماری آلزایمر، نقص‌های شناختی شدیدتر و گسترده‌تر هستند و تأثیر قابل توجهی بر عملکرد روزانه دارند.<sup>۳</sup> بنابراین اختلالات شناختی خفیف به عنوان عامل خطر مهمی در پیشرفت بیماری به سمت زوال عقل به ویژه آلزایمر شناخته می‌شوند و با توجه به برگشت ناپذیر بودن اغلب این اختلالات، شناسایی زودهنگام آن گامی با اهمیت در شروع به موقع روند درمانی و جلوگیری از شروع، پیشرفت و گسترش زوال عقل است.<sup>۴-۶</sup> به‌طور کلی تغییرات مغزی در بیماری آلزایمر و اختلالات شناختی خفیف در دو گروه پاتولوژیک و مورفولوژیک قرار می‌گیرند. تغییرات مورفولوژیک مانند آتروفی نواحی مختلف مغزی معمولاً در مراحل پیشرفته بیماری رخ می‌دهند، در صورتی که تغییرات میکروسکوپی یا پاتولوژیک مانند رسوب آهن و تشکیل پلاک‌های بتا-آمیلوئید در هسته‌های عمقی مغز، پیش از شروع تظاهرات بالینی اتفاق می‌افتند.<sup>۷</sup> یکی دیگر از مهم‌ترین نشانه‌های پاتولوژیکی بیماری آلزایمر و اختلالات شناختی خفیف حضور بیش از اندازه عنصر آهن در نواحی مختلف مغز (به خصوص هسته‌های عمقی) است. تحقیقات نشان داده‌اند که رسوب بیش از حد آهن با طیف وسیعی از بیماری‌های سیستم عصبی مانند بیماری‌های ویلسون، آتاکسی فریدریش (FA)، اختلال افسردگی عمده، اسکروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)، پارکینسون و هانتینگتون مرتبط است. مطالعات بافت‌شناسی نشانگر رسوب آهن در نواحی از مغز بیماران مبتلا به آلزایمر است. بنابراین فرضیه ارتباط بین متابولیسم آهن و بیماری آلزایمر مطرح می‌گردد.<sup>۸، ۹</sup> به‌طور کلی آهن به صورت فریتین (Ferritin) یا هموسیدین (Hemosiderin) در مغز ذخیره می‌گردد و حضور آن جهت انجام بسیاری از فرآیندهای طبیعی و بیولوژیکال بدن مانند انتقال اکسیژن، چرخه سلولی، بیان ژن و ... ضروری است، اما رسوب بیش از حد آهن در مغز طی فرآیندهای مختلفی منجر به آسیب سلولی و کاهش عملکردهای مغزی می‌گردد. این فرآیندها در دو گروه مکانیسمی مجزا قرار می‌گیرند.<sup>۱۰، ۱۱</sup> اولین نوع مکانیسم تحت عنوان فروپتوز معرفی می‌شود که شکل جدیدی از مرگ سلولی با آهن را مشخص کرده و صرف‌نظر از بیماری ممکن است در همه افراد اتفاق بیفتد. در این پدیده آهن با افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر منجر به آسیب اکسیداتیو و مرگ

MMSE در ۵ گروه انتخاب و وارد مطالعه شدند. بنابراین ۳۵ (۴۳٪) شرکت‌کننده سالم به‌عنوان گروه کنترل و ۴۶ (۵۷٪) شرکت‌کننده با اختلالات شناختی در این مطالعه وارد شدند. گروه اختلالات شناختی بر اساس نمرات MMSE و ارزیابی‌های انجام شده توسط متخصصان ADNI در چهار گروه طبقه‌بندی شدند و اطلاعات و مشخصات دموگرافیک شرکت‌کنندگان در جدول ۱ قابل مشاهده است. میانگین نمرات MMSE در افراد سالم، مبتلا به SMC، EMCI، LMCI و آلزایمر به ترتیب شامل ۲۹، ۲۸/۸۰، ۲۷/۳۵، ۲۴/۶۶ و ۲۱/۷۵ بود.

نهایت معرفی بیومارکری مشخص جهت درمان به موقع و جلوگیری از گسترش و پیشرفت بیماری می‌گردد.

## روش کار

داده‌های لازم جهت اجرای این طرح تحقیقاتی شامل تصاویر حاصل از اسکن MRI در دو گروه تصاویر ساختاری با وزن  $T_1$  و تصاویر مولتی اکو (تصاویر دامنه و فاز به صورت مجزا) هستند. این داده‌ها از پایگاه تحقیقاتی پژوهشی (ADNI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) بارگیری شده و کیفیت آنها کنترل شد. شرکت‌کنندگان بر اساس نمرات آزمون شناختی

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک شرکت‌کنندگان بر اساس نتایج آزمون‌های آنوا و کای اسکوئر

P	CN(35)	SMC(10)	EMCI(17)	LMCI(9)	AD(10)	
$P=0/11$	$73/34 \pm 1/07$	$77/7 \pm 3/65$	$76/76 \pm 6/28$	$77/44 \pm 5/15$	$78/7 \pm 6/83$	سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)
$P=0/001$	$29/0 \pm 1/43$	$28/80 \pm 1/13$	$27/35 \pm 1/96$	$24/66 \pm 6/81$	$21/75 \pm 4/30$	نمرات شناختی (میانگین $\pm$ انحراف معیار)
$P=0/04$	۲۳ زن و ۱۲ مرد	۷ زن و ۳ مرد	۴ زن و ۱۳ مرد	۴ زن و ۵ مرد	۵ زن و ۵ مرد	جنسیت

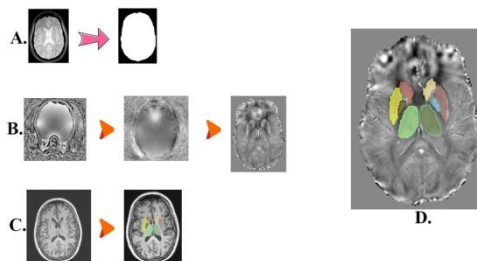
CN, COGNITIVELY NORMAL; SMC, SUBJECTIVE MEMORY CONCERNS; EMCI, EARLY MILD COGNITIVE IMPAIRMENT; LMCI, LATE MILD COGNITIVE IMPAIRMENT; AD, ALZHEIMER'S DISEASE; MMSE, MINI-MENTAL STATE EXAMINATION.

$P \leq 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شده است و اختلافات معنادار با قلم برجسته نمایش داده شده‌اند.

<sup>۱۱</sup>(<https://www.eecs.berkeley.edu/~chunlei.liu/software.html>)

حذف زمینه‌های نامطلوب تحت عنوان مرحله Background field removal و به کمک تولباکس V-SHARP موجود در STI SUITE اجرا شد. در نهایت تصویر QSM به کمک الگوریتم STAR بازسازی، با تصویر ماسک مغزی ایجاد شده در مرحله اول ادغام و نقشه‌ای کمی بر حسب PPM ساخته شد. جهت آنالیز گروهی مقادیر QSM ماسک مغزی تصاویر فاز پردازش شده به عنوان رفرنس مقادیر انتخاب گردید. همچنین مراحل یاد شده به کمک تولباکس جامع SEPIA اجرا شد.<sup>۱۷، ۱۸</sup>

به‌طور کلی بازسازی QSM شامل چهار مرحله استخراج ماسک مغزی، BACKGROUND FIELD REMOVAL، PHASE UNWRAPPING و FIELD-TO-SUSCEPTIBILITY INVERSION هستند و هر کدام از این مراحل با الگوریتم و تولباکس‌های متفاوتی در محیط متلب قابل اجرا است (شکل ۱). انتخاب ماسک مغزی صحیح در نواحی مرزی با استفاده از تولباکس BET در نرم‌افزار FSL ایجاد شد. (HTTPS://FSL.FMRIB.OX.AC.UK/FSL/FSLWIKI/BET) جهت جلوگیری از رخداد آرتیفکت الایزینگ و تخمین صحیح پذیرفتاری مغناطیسی بافت به PHASE UNWRAPPING می‌پردازیم. جهت اجرای این عمل از ابزار لاپلاسیان موجود در STI SUITE استفاده شده است



شکل ۱. مراحل بازسازی QSM:

A. استخراج ماسک مغزی از تصاویر دامنه B. پردازش روی تصاویر فاز C. تقسیم بندی خودکار هسته‌های مغزی D. تصویر نهایی QSM ادغام شده با سگمنت‌ها

می‌شد ( $P=0/007$ ). ولی ارتباط همبستگی میان متغیر هیپوکامپ راست با سن در این گروه با ضریب  $0/84$  و در جهت منفی بود و با بالا رفتن سن، میزان پذیرفتاری مغناطیسی این هسته کاهش می‌یافت ( $P=0/002$ ). در گروه EMCI، میان متغیرهای QSM پوتامن راست ( $P=0/043$ )، QSM هیپوکامپ راست ( $P=0/004$ )، QSM دم دار چپ ( $P=0/05$ ) و QSM هیپوکامپ چپ ( $P=0/014$ ) با سن همبستگی معنادار و در جهت منفی بود. در گروه کنترل میان متغیرهای QSM تالاموس چپ ( $P=0/03$ )، QSM پوتامن چپ ( $P=0/00017$ ) و QSM پوتامن راست ( $P=0/00078$ ) با سن همبستگی معنادار و در جهت مثبت بود. همچنین ارتباط میان سن و متغیر QSM دم‌دار راست ( $P=0/041$ ) منفی و معنادار است. در گروه‌های آلزایمر، کنترل و EMCI هیچ یک از متغیرها با نمرات MMSE در ارتباط نبودند. بر اساس نتایج آزمون اسپیرمن، در گروه SMC میان متغیرهای QSM هیپوکامپ چپ و نمرات MMSE ارتباط معناداری ( $P=0/036$ ) با ضریب همبستگی  $0/66$  و در جهت مثبت مشاهده شد. در گروه LMCI، آزمون همبستگی پیرسون نشان داد بین متغیرهای QSM پوتامن چپ و نمرات MMSE ارتباط معنادار منفی ( $P=0/041$ ) و با ضریب همبستگی  $0/68$  وجود دارد. همچنین همبستگی مثبتی بین متغیرهای QSM هیپوکامپ چپ و نمرات MMSE ( $P=0/030$ ) با ضریب همبستگی  $0/71$  مشاهده شد.

## بحث

رسوب آهن و ایجاد پلاک‌های آمیلوئید-بتا (A $\beta$ ) در هسته‌های عمقی مغز معرف تغییرات میکروسکوپی یا پاتولوژیک هستند که پیش از ظهور تغییرات مورفولوژیکی مانند آتروفی نواحی مختلف مغزی رخ می‌دهند، اما به دلیل عدم وجود بیومارکرهای قابل اعتماد و حساس به این تغییرات پاتولوژیکال، معمولاً تشخیص بر اساس یافته‌های بالینی در مراحل پیشرفته بیماری صورت می‌گیرد. هدف از این پژوهش ارزیابی همبستگی بین میزان تغییرات پذیرفتاری مغناطیسی هسته‌های مغزی با افزایش سن و میزان شدت اختلالات است. اساس روش QSM بر پایه خاصیت پذیرفتاری مغناطیسی بافت است. این ویژگی به نوعی پاسخ ذاتی و فیزیکی بافت به اعمال میدان مغناطیسی خارجی بوده که منعکس کننده محتوای تشکیل دهنده بافت است. پروتئین‌ها در گروه مواد دیامغناطیس قرار می‌گیرند. تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا - که از ویژگی‌های اصلی بیماری آلزایمر هستند - منجر به افزایش چگالی الکترون‌های جفت شده و تغییر در پذیرفتاری مغناطیسی موضعی ناحیه (کاهش پذیرفتاری

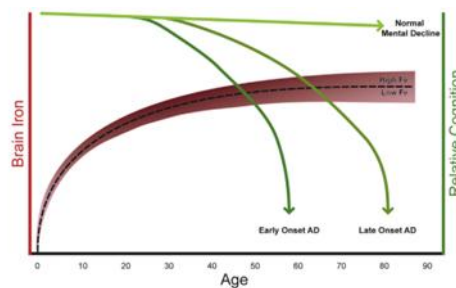
جهت انتخاب نواحی آناتومیکی مورد نظر (ROIs)، از ابزار تقسیم‌بندی خودکار هسته‌های عمقی مغزی (FIRST) نرم‌افزار FSL استفاده شده است (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/first>). در این مرحله محدوده ۱۲ هسته مغزی از روی تصاویر ساختاری MRI با وزن  $T_1$  تعیین و ماسک مربوطه ساخته شد. ROI های مشخص شده مربوط به هسته‌های تالاموس چپ و راست، دم‌دار چپ و راست، پوتامن چپ و راست، پالیدوم چپ و راست، هیپوکامپ چپ و راست و آمیگدال چپ و راست هستند. جهت محاسبه میانگین مقادیر QSM هسته‌های مغزی، پس از ایجاد نواحی ROIs بر اساس تصاویر آناتومیکی  $T_1$ ، ماسک‌های ساخته شده در نرم‌افزار 3D SLICER با تصاویر QSM ادغام گردیدند.<sup>۱۹</sup> آنالیزهای آماری به کمک نرم افزار IBM STATISTIC SPSS نسخه ۲۶ انجام گردید و  $P \leq 0/05$  به عنوان سطح معنادار آماری در تمام آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

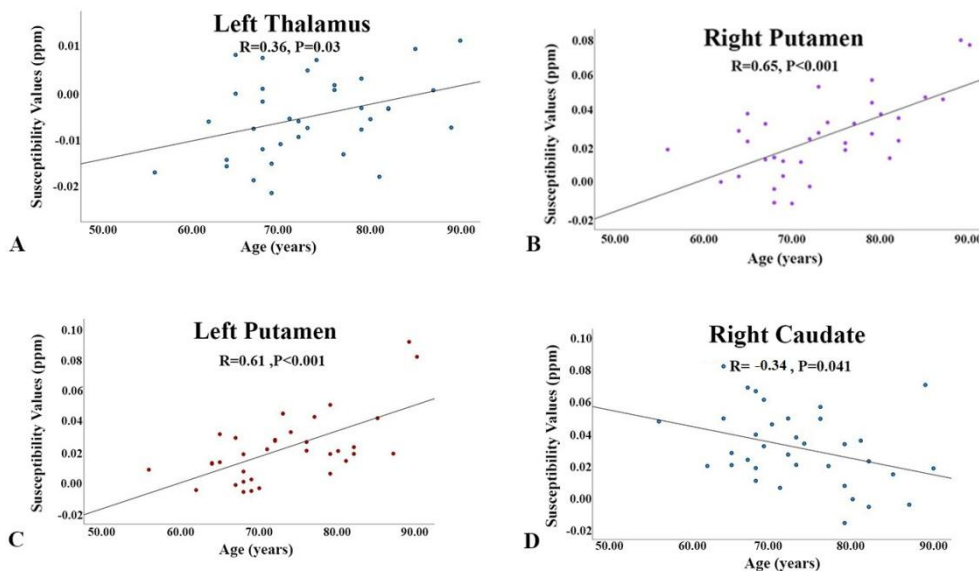
در ابتدا به کمک آزمون تحلیل واریانس یک طرفه، اطلاعات دموگرافیک مربوط به سن، جنس و نمرات MMSE افراد هر گروه آنالیز گردید. با توجه به سطح معناداری تعیین شده ( $P=0/05$ )، متغیر میانگین سن اختلاف معناداری در میان گروه‌های مورد مطالعه نداشت ( $P=0/11$ )، در صورتی که میان نمرات MMSE در بین گروه‌های هدف تفاوت معناداری مشاهده گردید ( $P<0/001$ ). آزمون کای اسکور نیز جهت آنالیز آماری داده‌های مربوط به متغیر جنس استفاده شد. بر اساس نتایج، میان تعداد خانم‌ها و آقایان در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معناداری مشاهده گردید ( $P=0/04$ ) (جدول ۱). ارزیابی توزیع طبیعی داده‌های مربوط به مقادیر QSM هر هسته مغزی در هر گروه مورد مطالعه جهت انتخاب روش مناسب آنالیزهای آماری بعدی ضرورت دارد. از این رو آزمون کولموگوروف اسمیرنوف استفاده شد. بر اساس نتایج، داده‌های مرتبط با مقادیر QSM هسته هیپوکامپ چپ و پالیدوم چپ در گروه SMC، آمیگدال چپ در گروه کنترل، آمیگدال راست در گروه EMCI و نمرات MMSE گروه‌های کنترل و SMC، توزیع طبیعی نداشتند. این مقادیر در جدول زیر با رنگ پس‌زمینه متمایز نمایش داده شده‌اند. بر اساس نتایج در گروه‌های آلزایمر و LMCI، مقادیر QSM هیچ یک از هسته‌ها با سن در ارتباط نبودند. در گروه SMC، مقادیر QSM هسته‌های دم‌دار راست ( $P=0/007$ ) و هیپوکامپ راست ( $P=0/002$ ) با سن در ارتباط بودند. هسته دم‌دار راست ارتباط همبستگی قوی با ضریب  $0/78$  و در جهت مثبت داشت و با بالا رفتن سن، مقادیر QSM این هسته نیز بیشتر

می‌کند. گاهی این افزایش رسوب آهن در هسته‌های مغزی تا دهه ۳۰ یا ۴۰ زندگی ادامه پیدا می‌کند و پس از آن به سطح ثابتی می‌رسد که این فرآیند تحت عنوان اثر پلاتو شناخته شده است. سپس درجاتی از کاهش و یا افزایش میزان رسوب آهن در نواحی مختلف مغزی رخ می‌دهد<sup>۲۱</sup> (شکل ۲). این کاهش نسبی در میزان رسوب آهن منعکس کننده دلایل متعددی مانند کاهش جذب آهن و یا افزایش میزان آزادسازی آهن است. همچنین کاهش پذیرفتاری مغناطیسی می‌تواند به علت خاصیت دیامغناطیسی سایر رسوبات مغزی ایجاد شده باشد. در این مطالعه در گروه کنترل با افزایش سن، پذیرفتاری مغناطیسی هسته‌های پوتامن دو طرفه و تالاموس چپ افزایش پیدا کرده است که هم‌راستا با نتایج تحقیقات مون و همکاران و لی و همکاران بوده اما مقادیر QSM هسته دم‌دار راست کاهش پیدا کرده که برخلاف نتایج تحقیقات پیشین است.<sup>۲۴،۲۳</sup> (شکل ۳)

مغناطیسی بافت) می‌شود. از سوی دیگر آهن یک ماده پارامغناطیس است. این موضوع باعث ایجاد تغییرات مثبت در پذیرفتاری مغناطیسی بافت‌ها می‌شود و حضور همزمان پلاک‌های آمیلوئید بتا و رسوبات آهن در یک بافت اثرات معکوس بر پذیرفتاری مغناطیسی آن ناحیه دارند. بنابراین حضور هر یک از این مواد در بافت سبب رخداد تغییراتی در تصویر QSM حاصله می‌شود و در صورتی که کنار یکدیگر قرار گیرند منجر به ایجاد کنتراست بسیار عالی می‌گردند. طبق مطالعه آیتون و همکاران، بین تجمع آهن در شکنج گیجگاهی تحتانی (ITG) و زوال شناختی در افراد دارای پلاک‌های Aβ، پروتئین تاو و گره‌های نوروفیبریلاری ارتباط قوی وجود دارد و افزایش غلظت آهن شرایطی ایده‌آل جهت تجمع آمیلوئید بتا و آسیب عصبی فراهم می‌کند.<sup>۲۰</sup> به‌طور معمول طی گذشت زمان و افزایش درجه اختلال شناختی، میزان رسوب آهن در هسته‌های مغزی افزایش پیدا



شکل ۲. اثر پلاتو (plateau) ظاهری در میزان رسوب آهن در هسته‌های مغزی<sup>۲۲</sup>



شکل ۳. نتایج آزمون همبستگی پیرسون میان مقادیر QSM هسته‌های مغزی و سن در گروه کنترل. A: هسته تالاموس چپ B: هسته پوتامن راست C: هسته پوتامن چپ و D: هسته دم‌دار راست.



عنوان نشانگری از شدت درجه اختلال در مراحل پیشرفته اختلالات شناختی استفاده شود. همچنین هسته‌های هیپوکامپ دو طرفه مستعد بروز اثر پلاتو، رخداد مکانیسم‌های جبرانی و یا رسوب سایر مواد دیامغناطیسی هستند.

### قدردانی

نویسندگان از گروه فیزیک پزشکی مشهد به منظور همکاری در پردازش تصاویر پزشکی تشکر و قدردانی می‌کنند.

### مشارکت پدیدآوران

فرزانه نیک پرست اجرای طرح تحقیقاتی و نگارش مقاله حاضر، علی شعبی به عنوان متخصص مغز و اعصاب نظارت بر صحت روند تحقیق، شبنم نیرومند بر صحت تحلیل‌های آماری، حسین اکبری لالیمی بر صحت پردازش تصاویر و هدی زارع به عنوان مجری طرح نظارت بر عملکرد صحیح مراحل را عهده داشته‌اند.

### منابع مالی

این پژوهش منابع مالی نداشته است. داده‌های لازم از پایگاه (ADNI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) بارگیری شده‌اند.

### دسترسی پذیری داده‌ها

داده‌های مطالعه فعلی در پایگاه ADNI قابل دسترسی هستند.

### ملاحظات اخلاقی

این مقاله از طرح با عنوان "ارزیابی تغییرات تجمع آهن در مراحل مختلف اختلالات شناختی با استفاده از روش نقشه‌برداری حساسیت کمی (QSM) در MRI" استخراج شده که در معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد بررسی و با کد اخلاق IR.MUMS.MEDICAL.REC.1400.510 تصویب شده است.

### تعارض منافع

پدیدآوران اعلام می‌کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچ تضاد منافی با سازمان‌ها و اشخاص دیگری ندارد.

### References

- O'Bryant SE, Mielke MM, Rissman RA, Lista S, Vanderstichele H, Zetterberg H, et al. Biofluid Based

در گروه مطالعه SMC نیز با افزایش سن میزان رسوب آهن در هسته دم‌دار راست افزایش و در هسته هیپوکامپ راست کاهش پیدا می‌کند. با افزایش سن و ارزیابی این همبستگی در بیماران EMCI، ارتباط منفی در هسته‌های دم‌دار چپ، هیپوکامپ چپ، پوتامن راست و هیپوکامپ راست به دست آمد. به عبارتی با افزایش سن در هسته‌های اشاره شده در گروه EMCI میزان پذیرفتاری مغناطیسی و رسوب آهن در نواحی یاد شده کاهش پیدا می‌کند. تحقیقات متعددی ارتباط بین افزایش شدت اختلالات شناختی و افزایش میزان رسوبات آهن را تأیید کرده‌اند.<sup>۲۵-۲۸</sup> در مطالعه حاضر، افزایش مقادیر QSM هسته هیپوکامپ چپ هم‌راستا با افزایش نمرات MMSE در گروه‌های SMC و LMCI رخ می‌دهد که برخلاف نتایج تحقیقات پیشین است. اما این ارتباط در هسته پوتامن چپ گروه LMCI منفی است. به عبارتی با افزایش شدت اختلالات در گروه LMCI میزان افزایش رسوبات پارامغناطیسی مانند آهن در هسته پوتامن چپ افزایش پیدا می‌کند که هم‌راستا با نتایج تحقیقات پیشین بود. هسته پوتامن یکی از مؤثرترین هسته‌های قاعده‌ای مغز جهت عملکرد صحیح یادگیری و حافظه بوده و اهمیت ارتباط مثبت بین افزایش رسوبات آهن در این هسته و افزایش شدت اختلالات شناختی در مراحل پیشرفته این بیماری مشخص می‌گردد.<sup>۳۰،۳۹</sup>

### نتیجه‌گیری

سال‌های زیادی نقش عملکردی پوتامن به‌طور عمده به حرکت اختصاص داده شده بود اما تحقیقات جدیدتر به نقش گسترده پوتامن اشاره می‌کنند. برای مثال اکنون ثابت شده است که پوتامن در یادگیری، حافظه، صحبت کردن و احساسات نیز دخالت دارد. امروزه به خوبی پذیرفته شده است که عملکرد صحیح عقده‌های قاعده‌ای به وضعیت سالم شناختی کمک می‌کند و پوتامن به‌طور فعال در انواع عملکردهای شناختی مانند حافظه ایزودیک، وضعیت سالم شناختی و یادگیری دخالت دارد. در این مطالعه در گروه کنترل با افزایش سن پذیرفتاری مغناطیسی هسته‌های پوتامن دو طرفه و تالاموس چپ افزایش پیدا کرده است. همبستگی بین نمرات MMSE و مقادیر QSM در هسته پوتامن چپ گروه LMCI منفی است. به عبارتی با افزایش شدت اختلالات در گروه LMCI میزان افزایش رسوبات پارامغناطیسی مانند آهن در هسته پوتامن چپ افزایش پیدا می‌کند. بنابراین مقادیر QSM هسته پوتامن چپ می‌تواند به

Biomarker Professional Interest Area: Blood-based biomarkers in Alzheimer disease: current state of the

- science and a novel collaborative paradigm for advancing from discovery to clinic. *Alzheimers Dement.* 2017;13(1):45-58. doi: 10.1016/j.jalz.2016.09.014
2. Zvěřová M. Alzheimer's disease and blood-based biomarkers—potential contexts of use. *Neuropsychiatric disease and treatment.* 2018;20:1877-82. doi:10.2147/ndt.s172285
  3. Sanford AM. Mild cognitive impairment. *Clinics in geriatric medicine.* 2017;33(3):325-37. doi:10.1016/j.cger.2017.02.005
  4. Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Kaduszkiewicz H, et al. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement.* 2014;10:76–83. doi:10.1016/j.jalz.2012.09.017
  5. Paradise MB, Glozier NS, Naismith SL, Davenport TA, Hickie IB. Subjective memory complaints, vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: a cross-sectional study. *BMC psychiatry.* 2011;11(1):1-7. doi:10.1186/1471-244x-11-108
  6. Pandya SY, Clem MA, Silva LM, Woon FL. Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. *Journal of the neurological sciences.* 2016;369:57-62. doi:10.1016/j.jns.2016.07.055
  7. Gong N-J, Chan C-C, Leung L-M, Wong C-S, Dibb R, Liu C. Differential microstructural and morphological abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Evidence from cortical and deep gray matter. *Human brain mapping.* 2017;38(5):2495-508. doi:10.1002/hbm.23535
  8. Nikparast F, Ganji Z, Danesh Doust M, Faraji R, Zare H. Brain pathological changes during neurodegenerative diseases and their identification methods: How does QSM perform in detecting this process? *Insights into Imaging.* 2022;13(1):74. doi:10.1186/s13244-022-01207-6
  9. Nikparast F, Ganji Z, Zare H. Early differentiation of neurodegenerative diseases using the novel QSM technique: what is the biomarker of each disorder? *BMC Neurosci.* 2022;23(1):48. doi:10.1186/s12868-022-00725-9
  10. Wang Z, Zeng YN, Yang P, Jin LQ, Xiong WC, Zhu MZ, et al. Axonal iron transport in the brain modulates anxiety-related behaviors. *Nature chemical biology.* 2019;15(12):1214-22. doi:10.1038/s41589-019-0371-x
  11. Mills E, Dong XP, Wang F, Xu H. Mechanisms of brain iron transport: insight into neurodegeneration and CNS disorders. *Future medicinal chemistry.* 2010;2(1):51-64. doi:10.4155/fmc.09.140
  12. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060-72. doi:10.1016/j.cell.2012.03.042
  13. Yang Q, Wu F-r, Wang J-n, Gao L, Jiang L, Li H-D, et al. Nox4 in renal diseases: An update. *Free Radical Biology and Medicine.* 2018;124:466-72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.042
  14. Haacke EM, Liu S, Buch S, Zheng W, Wu D, Ye Y. Quantitative susceptibility mapping: current status and future directions. *Magnetic resonance imaging.* 2015;33(1):1-25. doi:10.1016/j.mri.2014.09.004
  15. Langkammer C, Schweser F, Krebs N, Deistung A, Goessler W, Scheurer E, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *NeuroImage.* 2012;62(3):1593-9. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.05.049
  16. Li W, Wu B, Liu C. Quantitative susceptibility mapping of human brain reflects spatial variation in tissue composition. *NeuroImage.* 2011;55(4):1645-56. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.088
  17. Straub S, Schneider TM, Emmerich J, Freitag MT, Ziener CH, Schlemmer HP, et al. Suitable reference tissues for quantitative susceptibility mapping of the brain. *Magnetic resonance in medicine.* 2017;78(1): 204-14. doi: 10.1002/mrm.26369
  18. Chan K-S, Marques JP. SEPIA—susceptibility mapping pipeline tool for phase images. *NeuroImage.* 2021;227:117611. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117611
  19. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic resonance imaging.* 2012;30(9): 1323-41. doi:10.1016/j.mri.2012.05.001
  20. Ayton S, Wang Y, Diouf I, Schneider JA, Brockman J, Morris MC, et al. Brain iron is associated with accelerated cognitive decline in people with Alzheimer pathology. *Molecular psychiatry.* 2020;25(11):2932-41. doi:10.1038/s41380-019-0375-7
  21. Peters DG, Connor JR, Meadowcroft MD. The relationship between iron dyshomeostasis and

- amyloidogenesis in Alzheimer's disease: two sides of the same coin. *Neurobiology of disease*. 2015;81:49-65. doi:10.1016/j.nbd.2015.08.007
22. Ravanfar P, Loi SM, Syeda WT, Van Rheenen TE, Bush AI, Desmond P, et al. Systematic review: quantitative susceptibility mapping (QSM) of brain iron profile in neurodegenerative diseases. *Frontiers in neuroscience*. 2021;15:618435. doi:10.3389/fnins.2021.618435
  23. Du L, Zhao Z, Cui A, Zhu Y, Zhang L, Liu J, et al. Increased Iron Deposition on Brain Quantitative Susceptibility Mapping Correlates with Decreased Cognitive Function in Alzheimer's Disease. *ACS chemical neuroscience*. 2018;9(7):1849-57. doi: 10.1021/acscemneuro.8b00194
  24. Moon Y, Han S-H, Moon W-J. Patterns of brain iron accumulation in vascular dementia and Alzheimer's dementia using quantitative susceptibility mapping imaging. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;51(3): 737-45. doi:10.3233/jad-151037
  25. Thomas GEC, Leyland LA, Schrag AE, Lees AJ, Acosta-Cabronero J, Weil RS. Brain iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(4):418-25. doi: 10.1136/jnnp-2019-322042.
  26. Tiepolt S, Schäfer A, Rullmann M, Roggenhofer E, Gertz HJ, Schroeter ML, et al. Quantitative Susceptibility Mapping of Amyloid- $\beta$  Aggregates in Alzheimer's Disease with 7T MR. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2018;64(2):393-404. doi: 10.3233/jad-180118
  27. Shahmaei V, Faeghi F, Mohammdbeygi A, Hashemi H, Ashrafi F. Evaluation of iron deposition in brain basal ganglia of patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping. *Eur J Radiol Open*. 2019;6:169-74. doi:10.1016/j.ejro.2019.04.005
  28. Li DT, Hui ES, Chan Q, Yao N, Chua S, McAlonan GM, et al. Quantitative susceptibility mapping as an indicator of subcortical and limbic iron abnormality in Parkinson's disease with dementia. *NeuroImage: Clinical*. 2018;20:365-73. doi:10.1016/j.nicl.2018.07.028
  29. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*. 1996;50(4):381-425. doi:10.1016/s0301-0082(96)00042-1
  30. Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron*. 2008 Nov 26;60(4):543-54. doi: 10.1016/j.neuron.2008.11.005.