

Research note

Altered Connectivity of Task Related Functional Networks in Healthy Aging

S. Maleki-Balajoo¹, D. Asemani^{2*}, and H. Soltanian-Zadeh^{3, 4, 5}

¹Ph.D Student, Bioelectric Department, Faculty of Electrical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

²Assistant Professor, Bioelectric Department, Faculty of Electrical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

³Professor, CIPCE, School of Electrical and Computer Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran

⁴Professor, School of Cognitive Science, Institute for Research in Fundamental Sciences, IPM, Tehran, Iran

⁵ Image Analysis Laboratory, Henry Ford Health System, Detroit, Michigan, USA

Abstract

Although the cognitive deficits due to age-related brain differences have been largely analyzed, the altered connectivity of task related functional networks in aging requires more studies. As the brain of old adults experience some alterations in task performance during cognitive challenges, the related effects on connectivity of functional networks are here evaluated using event-related functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). The fMRI data have been acquired for simple visual and motor tasks. For each subject, several Functional Connectivity (FC) networks including, motor, visual and the default mode networks are firstly calculated using a conventional voxel-wise correlation analysis with predefined region of interest. Then, the strength of functional connectivity is assessed and compared for different age groups. The current study has evaluated three hypotheses on FC of aging brain: the frontal regions involved with motor network try to compensate for declines in the posterior regions, default-mode network is less suppressed and, the posterior regions involved with visual network exhibit less connectivity. The first two hypotheses are accepted by analysis results but visual network behaves differently. Also, results show that the task related functional connectivity is considerably altered in old adults compared to young adults. Old adults demonstrate higher connectivity strength on average with a slightly smaller variance than young adults.

Key words: *Aging, Functional Network Connectivity, Task-fMRI*

*Corresponding author

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

Tel: +98-21-88462405

Fax: +98-21-88462405

E-mail: Asemani@eed.kntu.ac.ir

بررسی تاثیر روند پیری بر تغییرات ارتباطات شبکه‌های کارکردی در افراد بزرگسال سالم

سمیه ملکی بالاجوا^۱، داوود آسمانی^{۲*}، حمید سلطانیان‌زاده^۳، و ه^۴

^۱ دانشجوی دکتری مهندسی پزشکی، گروه بیوالکتریک، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

^۲ استادیار، گروه بیوالکتریک، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

^۳ استاد، قطب علمی کنترل و پردازش هوشمند، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تهران، تهران

^۴ استاد، پژوهشکده علوم شناختی، مرکز تحقیقات فیزیک نظری و ریاضیات، تهران

^۵ استاد، موسسه پزشکی فورد آمریکا، دیترویت، میشیگان، ایالات متحده آمریکا

چکیده

اگرچه بررسی‌های گسترده‌ای در زمینه‌ی نقش تغییرات بافت مغزی ناشی از افزایش سن در بسیاری از مطالعات انجام شده‌است، با این حال بررسی تاثیر روند پیری بر تغییرات ارتباطات شبکه‌های کارکردی نیازمند بررسی‌های بیشتر است. هنگامی که مغز یک سری تغییرات را در انجام یک فعالیت شناختی تجربه می‌کند، تاثیر این تغییرات بر ارتباطات شبکه‌های کارکردی می‌تواند توسط مطالعات تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی مورد ارزیابی قرار گیرد. در این مطالعه، ما سعی در بررسی تاثیر روند پیری بر تغییرات ارتباطات سه شبکه‌ی کارکردی مهم شامل شبکه‌ی حرکت، بینایی و شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت در افراد بزرگسال سالم در مقایسه با گروه کنترل داریم. برای این منظور از داده‌های تصویربرداری کارکردی مرتبط با یک آزمون ساده‌ی بینایی و حرکتی استفاده می‌شود. در طی این مطالعه، شبکه‌های ارتباطات کارکردی مرتبط با حرکت، بینایی و شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت برای هر فرد محاسبه می‌شود. سپس قدرت ارتباطات کارکردی برای گروه‌های مختلف سنی مورد ارزیابی و مقایسه قرار می‌گیرد. این مطالعه سه فرضیه در ارتباط با تاثیر افزایش سن بر تغییرات ارتباطات کارکردی را مورد ارزیابی قرار داده‌است: ۱- درگیری نواحی قدامی مغز در شبکه‌ی ارتباط کارکردی مرتبط با حرکت در جبران کاهش فعالیت و ارتباطات عصبی در نواحی خلفی به وقوع می‌پیوندد. ۲- فعالیت و گستره‌ی ارتباطی شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت کمتر کاهش می‌یابد. ۳- گستره‌ی ارتباطی در نواحی خلفی مرتبط با شبکه‌ی کارکردی بینایی کاهش می‌یابد. بنا بر نتایج حاصل از این مطالعه، دو فرضیه‌ی اولی تأیید و پذیرفته شدند ولی تغییرات شبکه‌ی ارتباطی کارکردی مرتبط با بینایی متفاوت بودند. همچنین نتایج نشان دادند که شبکه‌های ارتباطی کارکردی در افراد مسن در مقایسه با جوانان تغییر نموده‌است. شبکه‌های ارتباط کارکردی در بزرگسالان بطور متوسط دارای قدرت ارتباطی قوی‌تری نسبت به جوانان می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: پیری، شبکه‌ی ارتباط کارکردی، مطالعات تصویربرداری کارکردی

*نویسنده مسئول

نشانی: گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران، صندوق پستی: ۱۳۵۵-۱۳۳۱۵.

تلفن: +۹۸(۲۱)۸۸۴۶۲۴۰۵

دورنگار: +۹۸(۲۱)۸۸۴۶۲۴۰۵

پست الکترونیکی: Asemani@eetd.kntu.ac.ir

۱- مقدمه

در دهه‌های اخیر، مطالعات زیادی در حوزه شناختی-عصبی بطور گسترده به بررسی اثر تغییرات بافت مغزی ناشی از افزایش سن پرداخته‌اند [۱، ۲]. مطالعات نشان می‌دهند که در طی روند رشد و افزایش سن، بافت‌های مغزی شامل ماده-ی خاکستری و ماده‌ی سفید، هر دو از لحاظ ساختاری و کارکردی دچار تغییراتی می‌شوند [۳]. بطور کلی مغز انسان در ۲۰ سالگی به بیشترین وزن خود می‌رسد و این در حالی است که حجم ماده‌ی سفید تا اواسط دهی چهلیم زندگی افزایش می‌یابد [۴]. از طرفی با پیشرفت‌های صورت‌گرفته در تکنیک‌های تصویربرداری علوم اعصاب، به خصوص تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی^۱، فرصت مناسبی برای درک پدیده‌ی پیری مغز انسان فراهم شده‌است. برای بررسی مکانیزم پیری و روند تاثیرگذاری آن بر ساختار و عملکرد مغز، بسیاری از مطالعات در هر دو زمینه‌ی شبکه‌های کارکردی [۵، ۶، ۷] و شبکه‌های ساختاری [۸، ۹] و نیز از جنبه‌های متفاوتی از قبیل ارتباطات منطقه‌ای [۱۰]، ساختار ماژولی [۸] و کارایی ارتباط به صورت کلی و محلی [۷] صورت گرفته‌اند. با گسترش و پیشرفت روند پیری و افزایش سن، قدرت کنترل و عملکردی حسی- حرکتی در افراد کاهش می‌یابد و توانایی این افراد در انجام فعالیت‌های روزمره زندگی تحت تاثیر قرار می‌گیرد [۱۱]. بنابراین برای غلبه بر این مشکلات ضروری است که درک و شناخت عمیقی از اثرات فرآیند پیری بر روی کارکرد و عملکرد مغز حاصل شود. مغز انسان یک ساختار پیچیده و سازمان‌یافته با دو ویژگی اساسی تفکیک‌پذیری^۲ و یکپارچگی^۳ است [۱۲]. در مطالعه‌ی صورت گرفته بر روی افراد سالم به منظور بررسی شبکه‌های ساختاری با استفاده از تصاویر دیفیوژن نشان داده شده‌است که شبکه‌های ساختاری مغز دارای ساختار و توپولوژی جهان-کوچک^۴ هستند و سن همبستگی مثبت با معیار هزینه‌های یکپارچگی^۵ شبکه و همبستگی منفی با بهره‌وری یکپارچه‌ی محلی دارد و همبستگی معناداری بین سن و معیار بهره‌وری یکپارچه‌ی کلی شبکه وجود ندارد [۹].

در مجموع، این مطالعه و مطالعات مشابه در زمینه‌ی بررسی تغییرات ساختاری مغز در اثر روند پیری به کاهش میزان بهره‌وری ساختار مغزی با افزایش سن دست یافتند. بنابراین ساختار غیربهنه‌ی شبکه‌های ساختاری مغز همراه با ازبین رفتن ماده‌ی سفید که در روند پیری رخ می‌دهد، [۱۳] سبب ایجاد نقصان در عملکرد مغز می‌شود [۱۴]. ارتباطات بین نواحی مجزای مغزی تحت عنوان ارتباطات کارکردی^۶ شناخته شده‌اند، که نقش اساسی در عملکردهای شناختی دارند. مطالعات صورت‌گرفته در حوزه‌ی ارتباطات کارکردی در طی دهه‌ی اخیر پنجره‌ی جدیدی برای درک و شناخت مغز انسان و بیماری‌های عصبی- روانی باز نموده‌است [۱۵]. واژه‌ی «شبکه» که در این مطالعه از آن در چارچوب شبکه‌های ارتباط کارکردی استفاده شده‌است، می‌تواند به روش‌های زیر تعریف گردد:

۱- شبکه به صورت مجموعه‌ای از واکسل‌ها و مناطق مغزی است، که دارای الگوی فعالیت یکسان در طی انجام یک فعالیت شناختی و یا حتی در حالت استراحت هستند [۵].

۲- شبکه به صورت یک نقشه که از تحلیل همبستگی بر پایه-ی دانه (یک واکسل و یا ناحیه‌ی مغزی موردنظر^۷) حاصل می‌شود، در نظر گرفته می‌شود که شامل واکسل‌ها و یا مناطق مغزی است و همبستگی زمانی بالایی بین سری زمانی آنها و سری زمانی دانه وجود دارد [۱۶].

۳- شبکه به صورت یک الگوی مولفه‌ی مکانی که از تحلیل مولفه‌های مستقل^۸ یا تحلیل مولفه‌های اصلی^۹ حاصل می‌شود، تعریف می‌شود [۱۷].

۴- شبکه‌های مغزی توسط تحلیل تئوری گراف به صورت مجموعه‌ای از گره‌ها و یال‌هایی که گره‌های مرتبط با هم را متصل می‌نمایند، تشکیل شده‌است [۱۸].

بر اساس مطالعات صورت‌گرفته بر روی شبکه‌های ارتباطاتی، تاثیر پیری بر روی مغز به صورت کاهش ارتباطات ساختاری [۱۹] و کارکردی [۲۰] بین نواحی مختلف مغزی در افراد مسن نمود می‌یابد و این یافته‌ها موید این مطلب است که احتمالاً ارتباطات بین نواحی مختلف مغزی در افراد

¹ Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)

² segregation

³ integration

⁴ Small- world

⁵ Integrated cost

⁶ Functional connectivity (FC)

⁷ Region of Interest (ROI)

⁸ Independent component Analysis (ICA)

⁹ Principle component Analysis (PCA)

هر یک از عملکردها و شبکه‌های اشاره شده به صورت مجزا صورت گرفته‌است [۱۱، ۱۹، ۲۰]. اما در این مطالعه سعی داریم که تأثیرات روند پیری بر سه شبکه‌ی حرکتی، بینایی و ناهمبسته با فعالیت را در گروه‌های مورد مطالعه بررسی نماییم تا به درک عمیق‌تری از نحوه‌ی تأثیرپذیری کارکرد مغز و ارتباطات آن با افزایش سن دست یابیم. در این مطالعه شبکه‌های ارتباط کارکردی توسط روش متداول تحلیل همبستگی مبتنی بر دانه شناسایی می‌شوند، که نواحی مورد نظر بر اساس مختصات گزارش شده در مطالعات پیشین [۲۶، ۲۷، ۲۸] در فضای اطلس استاندارد MNI^۲ به عنوان نواحی موثر در سه شبکه‌ی حرکتی، بینایی و ناهمبسته با فعالیت انتخاب می‌شوند. داده‌های مورد استفاده در این پژوهش بر اساس یک آزمون ساده‌ی بینایی- حرکتی بوده، که شامل ۱۰ فرد بزرگسال سالم و ۸ فرد جوان می‌باشند. سپس، قدرت ارتباطات کارکردی بین نواحی مختلف مغزی برای هر دو گروه مطالعه مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. بر اساس مطالعات قبلی صورت گرفته در این حوزه، انتظار می‌رود که ارتباط کارکردی در افراد مسن نسبت به افراد جوان دارای تغییراتی باشد و از آنجایی که مطالعه‌ی داده کارکردی^۳ صورت گرفته در این پژوهش بر اساس فعالیت‌های بینایی و حرکتی بوده است، بنابراین انتظار می‌رود که این تغییرات در ارتباطات کارکردی گروه بزرگسالان در مقایسه با گروه جوانان مشاهده شوند. این تغییرات عبارتند از: ۱- درگیری نواحی قدامی مغز در شبکه‌ی ارتباط کارکردی مرتبط با حرکت در جبران کاهش فعالیت و ارتباطات عصبی در نواحی خلفی رخ می‌دهد. ۲- فعالیت و گستره‌ی یا پهنای ارتباطی شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت کمتر کاهش می‌یابد. ۳- گستره‌ی ارتباطی در نواحی خلفی مرتبط با شبکه‌ی کارکردی بینایی کاهش می‌یابد.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- شرکت‌کنندگان در این مطالعه

تمامی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه از لحاظ تمامی بیماری‌های عصبی-روانی مورد ارزیابی قرار گرفتند و در صورت وجود بیماری از این مطالعه حذف شدند. در نهایت

بزرگسال قدرت اثربخشی به نسبت کمتری دارند. مطالعات تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی صورت گرفته در این حوزه را می‌توان به دو گروه اصلی تقسیم نمود. گروه اول، شامل مطالعاتی هستند که به بررسی تفاوت‌های ناشی از روند افزایش سن در شبکه‌های ارتباط کارکردی مرتبط با فعالیت شناختی صورت گرفته در طول تصویربرداری توسط افراد مورد مطالعه، می‌پردازند [۱۱، ۱۹، ۲۰]. گروه دوم شامل مطالعات تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی در حالت استراحت هستند [۲۱، ۲۲]. بطور کلی تمامی مطالعات نشان داده‌اند که ارتباطات کارکردی در افراد مسن در مقایسه با افراد جوان تغییر کرده‌است. برای مثال در مطالعات مبتنی بر تحلیل منطقه‌ی مورد نظر، اگر این ناحیه با فعالیت شناختی مورد آزمایش در طول تصویربرداری کارکردی مرتبط باشد، نشان داده‌شد که ارتباطات کارکردی در افراد بزرگسال بیشتر در نواحی قدامی مغز تمرکز دارند در حالی که در افراد جوان این تمرکز در نواحی خلفی است. این نتیجه بیانگر این حقیقت است که افراد مسن در حین انجام یک فعالیت شناختی بیشتر به فرآیندهای پردازشی صورت گرفته در ناحیه‌ی قدامی مغز وابسته هستند، که به دلیل جبران کاهش فعالیت‌های عصبی در نواحی خلفی می‌باشد [۲۳]. علاوه بر این، تأثیرگذاری روند پیری بر ارتباطات بین شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت^۱ و سایر شبکه‌های همبسته با فعالیت گزارش شده‌است. شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت، مجموعه‌ای از نواحی مغزی را شامل می‌شود که فعالیت آن‌ها در حال انجام یک فعالیت نسبت به حالت استراحت کمتر است و انتظار می‌رود فعالیت نواحی مرتبط با این شبکه در زمان انجام یک فعالیت حسی، حرکتی و یا شناختی نسبت به حالت استراحت کاهش یابد [۲۴]. یافته‌های حاصل از مطالعات متمرکز بر روی رفتار شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت و تأثیرپذیری آن طی فرآیند پیری نشان می‌دهند که فعالیت و قدرت این شبکه در افراد مسن نسبت به افراد جوان کمتر کاهش می‌یابد [۲۵]. هدف اصلی از این مطالعه یافتن تغییرات ناشی از روند افزایش سن در عملکرد مغز است، که بطور خاص عملکرد حرکتی، فعالیت شبکه ناهمبسته با فعالیت و فرآیند بینایی را در افراد بزرگسال سالم بررسی می‌نماید. در مطالعات پیشین، تأثیر روند پیری بر روی

^۲ Montreal Neurological Institute

^۳ fMRI

^۱ Default Mode Network (DMN)

رزولوشن صفحه‌ای $3/75 \text{ mm}^2$ ، با ضخامت برش $3/8 \text{ mm}$ و میدان دید 240 mm^2 ثبت شد.

۴-۲- پیش‌پردازش داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی

تمامی مراحل پیش‌پردازش با استفاده از نرم‌افزار FSL^۳ ایجاد شده توسط دانشگاه آکسفورد، انجام شدند. گام‌های پیش‌پردازشی مورد استفاده در این مطالعه به طور شماتیک در شکل (۱) نمایش داده شدند. این مراحل عبارتند از: اصلاح زمان‌بندی اسلایس‌ها، اصلاح حرکت سر (این مرحله توسط الگوریتم MCFLIRT موجود در نرم‌افزار FSL انجام شد [۳۰]) و حذف trend (حذف گرایش از سری زمانی) توسط الگوریتم‌های خطی. در نهایت تمامی داده‌ها به فضای استاندارد MNI انتقال داده شدند و نرمالیزاسیون کلی نیز بر روی داده‌ها اعمال شد. برای انطباق داده‌های هر فرد مورد آزمون (داده‌های آناتومیکی و داده‌های کارکردی) به فضای استاندارد MNI، مراحل زیر برای داده‌های هر فرد انجام شدند. ابتدا تصویر میانگین کارکردی با رزولوشن (وضوح) پایین از روی تصاویر کارکردی محاسبه شد و بر روی تصویر آناتومیکی رزولوشن بالای همان فرد انطباق داده شد. در مرحله بعد، تصویر آناتومیکی فرد بر روی فضای استاندارد MNI منتقل می‌شود. در مرحله آخر با ترکیب توابع تبدیل انتقال دو مرحله‌ی پیشین، تمامی تصاویر کارکردی با رزولوشن پایین به فضای استاندارد MNI انطباق می‌یابند. تمامی این مراحل توسط الگوریتم FLIRT در نرم‌افزار FSL انجام شدند [۳۱]. در ادامه چون آنالیزها بر روی واکسل‌های ناحیه‌ی ماده‌ی خاکستری بافت مغز متمرکز است، یک ماسک ماده‌ی خاکستری با استفاده از الگوریتم FAST^۴ در فضای استاندارد تولید شد [۳۲].

۴-۲-۵- محاسبه‌ی نقشه‌ی ارتباطات کارکردی

در این پژوهش، الگوی ارتباطات کارکردی برای هر یک از شبکه‌های مغزی با استفاده از تحلیل همبستگی مبتنی بر دانه استخراج می‌شود. بدین منظور، ابتدا نواحی دانه‌ی مربوط به

۱۸ فرد سالم راست‌دست برای این مطالعه انتخاب شدند، که شامل ۸ فرد جوان (۳ مرد و ۵ زن) به عنوان گروه کنترل با میانگین سنی $24/2 \pm 4/3$ سال و ۱۰ فرد بزرگسال سالم (۶ مرد و ۴ زن) با میانگین سنی $67/2 \pm 4/83$ سال بودند. همچنین برای گروه بزرگسال سالم آزمون حالت کمینه‌ی ذهنی (MMSE) انجام شد، که میانگین امتیاز این گروه برابر با $28/9 \pm 0/99$ به دست آمد. این مجموعه داده از مرکز داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی^۲ دانلود شد.

۲-۲- الگوی تحریک در آزمون تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی

این مجموعه داده در زمانی که افراد مورد آزمایش در زیر دستگاه MRI در حال انجام یک آزمون ساده‌ی بینایی-حرکتی بودند، ثبت شده‌است. این مطالعه از نوع طراحی event-related است. الگوی تحریک بر روی صفحه‌ی نمایش، که بالای سینه‌ی فرد مورد نظر قرار داشت، و توسط یک سری آینه به فرد نمایش داده می‌شد. در این الگوی تحریک، هر event (هر واقعه در الگوی تحریک) معادل نمایش واژه‌ی "tap" بر روی صفحه‌ی نمایش بود و فرد مورد آزمایش به محض رویت این واژه باید دکمه‌هایی را با دو انگشت اشاره فشار می‌داد. هر تحریک به مدت ۱ ثانیه بر روی صفحه‌ی نمایش باقی می‌ماند و فاصله‌ی زمانی بین دو تحریک متوالی ۱۲ ثانیه بود. در فواصل زمانی بین تحریک‌ها علامت «+» به عنوان نقطه‌ی تمرکز بر روی صفحه‌ی نمایش ظاهر می‌شد و در این زمان فرد فقط باید به این علامت نگاه می‌کرد. کل این آزمایش در مدت زمان ۵ دقیقه که شامل ۲۴ تحریک بود، صورت گرفت [۲۹].

۲-۳- پروتکل تصویربرداری

داده‌های این پژوهش توسط اسکنر سیگنا-۱/۵ تسلا، ساخت شرکت GE Medical System با پارامترهای تصویربرداری $TE=30 \text{ ms}$ و $TR=2000 \text{ ms}$ به دست آمد. برای هر فرد تصاویر رزولوشن بالای آناتومیکی و تصاویر کارکردی ثبت شد. تصاویر کارکردی در ۲۶ اسلایس یا برش محوری با

³ FMRIB Software Library, version 4.1, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl

⁴ FMRIB's Automated Segmentation Tool

¹ Mini Mental State Exam

² http://www.fmridc.org

دو گروه مورد مطالعه (افراد بزرگسال سالم و افراد جوان به عنوان گروه کنترل) در شکل (۲) ارائه شده است.

هر شبکه‌ی کارکردی بر اساس نتایج و نقشه‌ی ارتباطات کارکردی تمامی افراد شرکت‌کننده در آن گروه و اعمال آزمون t برای شناسایی واکسل‌ها و نواحی مغزی، که همبستگی مثبت معناداری با نواحی موردنظر در این مطالعه دارند، ایجاد شده است. با توجه به شکل (۲) تفاوت‌های آشکاری میان شبکه‌های ارتباط کارکردی دو گروه مورد مطالعه، افراد مسن و افراد جوان وجود دارد. بنابراین افزایش سن نقش موثری در ایجاد تغییرات در ارتباطات بین نواحی مغزی دارد. حال باید این تغییرات مورد ارزیابی و تحلیل قرار گیرند. با در نظر گرفتن شبکه‌ی ارتباطات کارکردی مرتبط با حرکت، این شبکه در افراد بزرگسال سالم گستره‌ی مکانی وسیع‌تری نسبت به گروه جوانان دارد. بعلاوه، این شبکه در افراد مسن یک سری ارتباطات را در نواحی قدامی مغز نشان می‌دهد، نواحی که در شبکه‌ی افراد جوان مشاهده نمی‌شود. این نتیجه با یافته‌های مطالعات قبلی در این زمینه سازگاری کامل دارد و به این مطلب تاکید می‌کند که افراد مسن برای جبران کاهش فعالیت عصبی و ارتباطات مغزی در نواحی خلفی به پردازش‌های مغز در ناحیه‌ی قدامی وابسته هستند [۲۳]. با تحلیل نتایج بدست آمده برای شبکه‌ی بینایی، مشاهده می‌شود که افراد جوان در نواحی خلفی (پس‌سری) دارای ارتباطات بیشتری در مقایسه با افراد مسن هستند. پس در ارتباط با شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت، انتظار می‌رود در زمان انجام یک فعالیت حسی، حرکتی و یا شناختی فعالیت کمتری نسبت به حالت استراحت داشته باشد [۲۴]، نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که فعالیت این شبکه در افراد مسن در مقایسه با افراد جوان کمتر کاهش یافته است و این یافته در مطالعه‌ی [۲۵] نیز گزارش شده است.

بطور خلاصه، نتایج این مطالعه حاکی از آن است که با افزایش سن چگونگی مدولاسیون شبکه‌ها در حین انجام فعالیت‌های حسی، حرکتی و یا شناختی دستخوش تغییر می‌شوند. بعبارت دیگر، روند پیری بر کاهش فعالیت شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت و مدولاسیون فعالیت سایر شبکه‌های همبسته با فعالیت در حین فرآیند شناختی تأثیرگذار است.

هر یک از شبکه‌ها بر اساس مطالعات قبلی [۲۶، ۲۷، ۲۸] تعیین می‌شوند. مختصات مراکز نواحی موردنظر در فضای استاندارد MNI در جدول (۱) ارائه شده است.

مختصاتی که در فضای استاندارد تالیراخ^۱ گزارش شده‌اند، توسط برنامه‌ی tal2mni به فضای استاندارد MNI منتقل می‌شوند. سپس نواحی کروی به شعاع ۶ میلی‌متر به مرکز هر یک از مختصات ارائه شده در جدول (۱) تشکیل می‌شوند و سری زمانی سیگنال داده‌ی کارکردی مربوط به واکسل‌های داخل این نواحی میانگیری می‌شوند و به عنوان سری زمانی مختص آن ناحیه در نظر گرفته می‌شوند.

در مرحله‌ی بعد، این سیگنال‌ها به میانگین صفر و واریانس یک نرمالیزه می‌شوند. سپس با محاسبه‌ی همبستگی پیرسون^۲ بین سری زمانی محاسبه شده برای هر ناحیه با سری زمانی تمامی واکسل‌های ناحیه‌ی ماده‌ی خاکستری بافت مغز که در برگزیده‌ی قشر مغز هستند، نقشه‌ی ارتباطات کارکردی مربوط به هر یک از شبکه‌ها محاسبه می‌شود. همانطور که در بخش قبلی اشاره شد، ماسک ماده‌ی خاکستری توسط الگوریتم FAST، بر اساس مدل تصادفی میدان مارکوف پنهان^۳ تولید می‌شود. در آخرین مرحله، برای استخراج نقشه‌ی ارتباطات بر اساس داده‌های کل گروه و تعیین مناطقی که دارای همبستگی مثبت معنادار با نواحی دانه هستند، از آزمون t به صورت one tail one sample t-test استفاده می‌شود و این نقشه‌ها همچنین برای مقایسه‌های چندگانه با مقدار $p < 0.05$ اصلاح می‌شوند.

۳- یافته‌ها و بحث

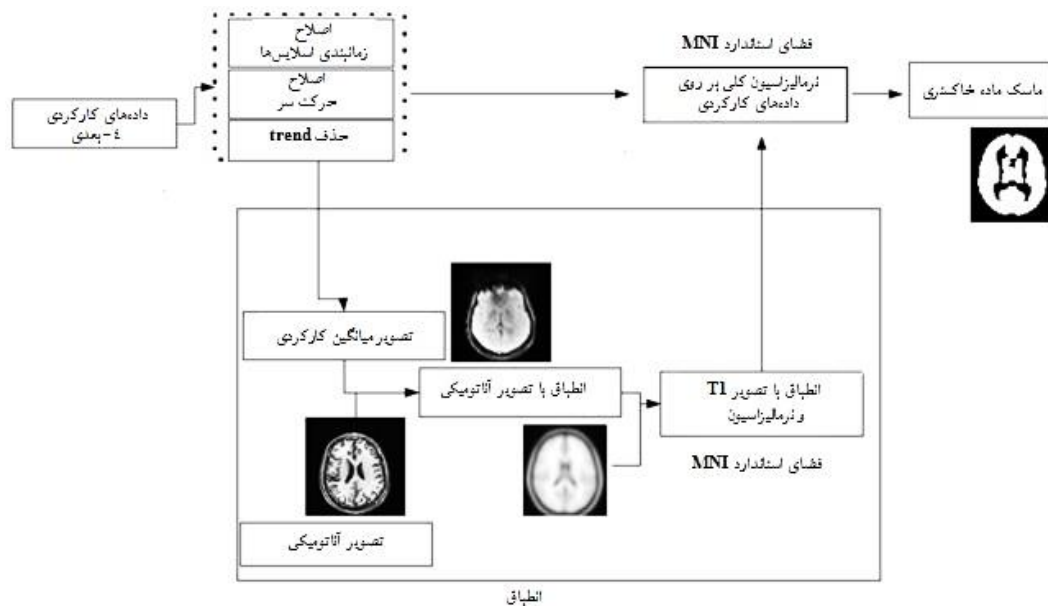
۳-۱- تحلیل گروهی و استخراج نقشه‌ی ارتباطات کارکردی

در این مطالعه‌ی داده‌های کارکردی، که در برگزیده‌ی فعالیت‌های حرکتی و بینایی بود، سه شبکه‌ی مرتبط با فعالیت شامل شبکه‌های حرکتی، بینایی و شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت توسط روشی که در بخش قبلی با جزئیات مطرح شد، استخراج می‌شوند. نمایش گرافیکی نتایج حاصل برای این سه شبکه در

¹ Talairach Standard Space

² Pearson's correlation

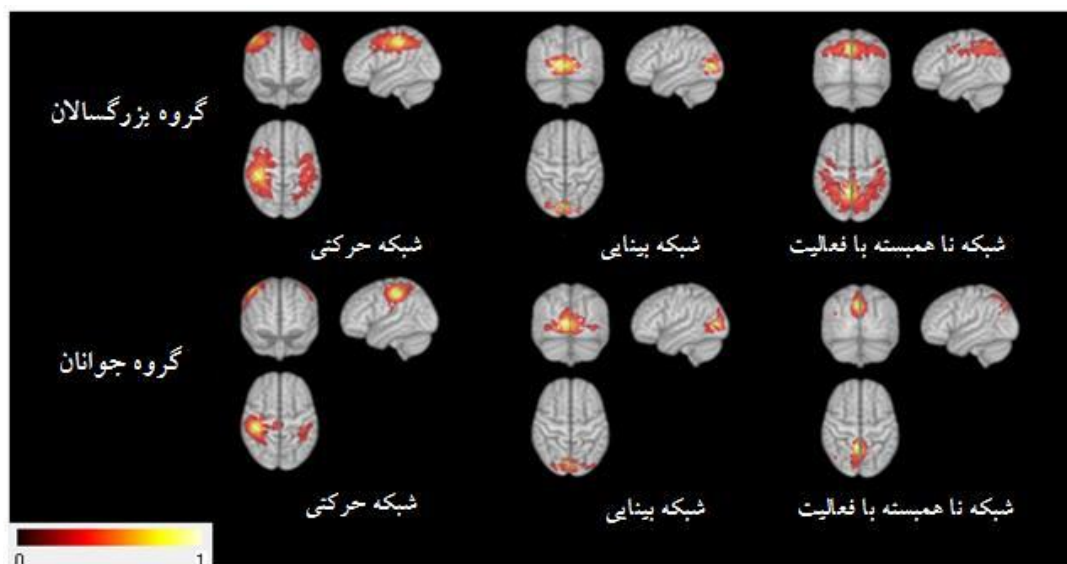
³ Hidden markov random field model



شکل (۱)- نمایش شماتیک از فلوجارت مراحل پیش‌پردازشی بر روی داده‌های تصاویر تشدید مغناطیسی کارکردی

جدول (۱)- مختصات مراکز نواحی مورد نظر از پیش تعیین شده و شبکه‌های کارکردی مرتبط با آن نواحی

اختصار	نواحی مغزی	مختصات MNI			شبکه‌های کارکردی مغز
		X	Y	Z	
PCC.L	Left-posterior cingulated cortex	-۵	-۵۲	۴۱	[۲۶] شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت
PMC.L	Left-primary motor cortex	-۴۳	-۲۸	۵۳	[۲۷] حرکتی
CF.L	Left-calcarine fissure	-۱۰	-۷۸	۷	[۲۸] بینایی



شکل (۲)- نمایش گرافیکی نقشه‌ی ارتباطات کارکردی در گروه بزرگسالان (ردیف بالا) و گروه جوانان (ردیف پایین). نقشه‌ی همبستگی مثبت سه شبکه‌ی حرکتی، بینایی و شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت در افرادی که تحت مطالعه‌ی event-related fMRI با آزمون ساده‌ی بینایی و حرکتی بودند. نقشه‌ی همبستگی هر گروه بر اساس آزمون t که برای مقایسه‌ی چندگانه با مقدار اصلاح شده (p<0.05) در اینجا نمایش داده شده است.

مغزی، گروه بزرگسالان در شبکه‌ی بینایی واقع شده در ناحیه خلفی دارای ارتباطات کمتری هستند. با این حال نتایج حاصل از این پژوهش نتیجه‌ی متفاوتی را نشان می‌دهد، چون علیرغم محدود بودن گستره‌ی مکانی این شبکه در بزرگسالان، میانگین قدرت ارتباطی در این گروه بیشتر از گروه کنترل است. در مجموع، یافته‌های این پژوهش فرضیه‌ی اصلی یعنی تاثیرپذیری ارتباطات مغزی با افزایش سن را تایید می‌نماید. تحلیل نتایج نشان می‌دهد که فرآیند پیری تاثیرات قابل توجهی در شبکه‌های مغزی گروه بزرگسالان ایجاد می‌کند و بطور متوسط قدرت ارتباطی شبکه‌ها در این گروه بیش از گروه کنترل (جوانان) می‌باشد.

همچنین در شکل (۳) درصد واکسل‌های درگیر در هر شبکه نسبت به قدرت ارتباطی آنها که با فواصل ۰/۱ افزایش می‌یابد، نمایش داده شده است. قدرت ارتباطی به مقدار ضریب همبستگی نرمالیزه شده به بازه‌ی ۰ تا ۱ اشاره دارد. در شکل (۳) برای هر شبکه، منحنی متناظر با هر دو گروه نمایش داده شده است. رنگ سبز به گروه بزرگسالان و رنگ زرد به گروه جوانان اختصاص دارد. مشخصه‌ای که در هر سه شبکه و در هر دو گروه نمایان است، این است که تقریباً اکثر واکسل‌ها (۸۰ تا ۹۰ درصد) مربوط به ارتباطات ضعیف با قدرت ارتباطی کمتر از ۰/۵ هستند و تنها ۱۰ تا ۲۰ درصد واکسل‌ها دارای ارتباط قوی (بین ۰/۵ تا ۱) هستند. در شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت مشاهده می‌شود که تعداد واکسل‌های مربوط به ارتباطات قوی در گروه بزرگسالان بیشتر از جوانان است و بیانگر این مطلب است که فعالیت این شبکه در این گروه کاهش کمتری در حین فعالیت داشته است. در دو شبکه‌ی دیگر درصد واکسل‌ها با قدرت ارتباطی بالا در بزرگسالان بیش از جوانان است.

همانطور که بحث شد با ارائه‌ی نتایج بطور کیفی در شکل (۲)، فرضیات اولیه در این مطالعه تایید شدند. برای ارزیابی نتایج به صورت کمی، پارامترهایی از قبیل تعداد واکسل‌های درگیر در هر شبکه، میانگین قدرت ارتباطاتی و انحراف معیار آن در جدول (۲) گزارش شده‌اند. تعداد واکسل‌های درگیر در هر شبکه به عنوان معیاری برای نشان‌دادن گستردگی مکانی شبکه‌ها بکار می‌رود. نتایج کمی گزارش شده در جدول (۲) نشان می‌دهند که گروه بزرگسالان به طور متوسط در هر سه شبکه‌ی بررسی شده در این مطالعه در مقایسه با گروه جوانان از قدرت ارتباطی قویتر با انحراف معیار پایین برخوردارند. این نتایج را می‌توان به صورت زیر تفسیر نمود: ۱- شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت در گروه بزرگسالان با تعداد واکسل درگیر در شبکه تقریباً بیش از دو برابر نسبت به گروه جوانان دارای گستره مکانی وسیع‌تری بوده و بطور متوسط قدرت ارتباطات شبکه در این گروه در مقایسه با جوانان بیشتر است، که حاکی از عدم توانایی افراد مسن در کاهش فعالیت این شبکه در زمان انجام فعالیت است. ۲- همچنین میانگین قدرت ارتباطی در شبکه‌ی کارکردی متناظر با حرکت در افراد مسن نسبت به جوانان بیشتر است، که فرضیه‌ی جریان کنندگی برخی نواحی مغزی به خصوص نواحی قدامی را به دلیل کاهش فعالیت عصبی در نواحی خلفی تایید می‌نماید. ۳- اگرچه تعداد واکسل‌های درگیر در شبکه‌ی بینایی گروه بزرگسالان تقریباً نصف تعداد واکسل‌های درگیر در شبکه بینایی گروه جوانان هستند، اما میانگین قدرت ارتباطی در این گروه نسبت به جوانان بیشتر است. دو نتیجه‌ی اولی با نتایج کمی ارائه شده سازگار است، ولی شبکه‌ی بینایی رفتاری متفاوت نشان می‌دهد. بنا بر مطالعات صورت گرفته در حوزه‌ی تاثیرگذاری روند افزایش سن بر فعالیت‌ها و کنش و برهمکنش‌های

جدول (۲)- پارامترهای آماری استخراج شده از شبکه‌های ارتباطات کارکردی استخراج شده در این مطالعه که شامل: تعداد واکسل‌های درگیر در هر شبکه، میانگین قدرت ارتباطی در هر شبکه و انحراف معیار آن

گروه	شبکه حرکتی			شبکه بینایی			شبکه ناهمبسته با فعالیت		
	تعداد واکسل‌های درگیر	میانگین قدرت ارتباطی	انحراف معیار قدرت ارتباطی	تعداد واکسل‌های درگیر	میانگین قدرت ارتباطی	انحراف معیار قدرت ارتباطی	تعداد واکسل‌های درگیر	میانگین قدرت ارتباطی	انحراف معیار قدرت ارتباطی
بزرگسالان	۸۸۱۲	۰/۲۷۶۲	۰/۱۱۵۰	۳۹۰۹	۰/۳۶۴۸	۰/۱۴۸۷	۹۹۵۳	۰/۲۸۳۵	۰/۱۲۸۶
جوانان	۶۸۱۸	۰/۲۴۱۹	۰/۱۲۷۲	۶۲۵۸	۰/۲۸۹۱	۰/۱۵۰۷	۴۳۲۷	۰/۲۷۷۱	۰/۱۵۴۲

۲-۳- تحلیل نتایج هر فرد مورد آزمایش در دو گروه

بزرگسالان و جوانان

برای بررسی بیشتر، چگونگی توزیع قدرت ارتباطی را برای تمامی افراد در هر دو گروه مورد تحلیل قرار دادیم. بدین منظور توزیع قدرت ارتباطی در هر فرد به ازای واکسل‌های درگیر در هر شبکه که توسط آنالیز گروهی مشخص شد، رسم شد. از نمایش جعبه‌ای استفاده نمودیم (شکل (۴))، که خط وسطی بیانگر مقدار میانه در قدرت ارتباطی هر فرد در شبکه‌ی متناظر می‌باشد و حد پایین و بالای جعبه نیز به ترتیب متناظر با ربع اول (۲۵٪) و سوم (۷۵٪) هستند. مقادیر با فاصله‌ی زیاد از میانه به صورت علامت‌های قرمز رنگ به عنوان نتایج بی‌مورد یا خارج از محدوده^۱ در نظر گرفته شده است. میزان نتایج بی‌مورد در جوانان نسبت به بزرگسالان به خصوص در شبکه‌های حرکتی و بینایی بیشتر است، که حاکی از وجود یک سری واکسل در این شبکه‌ها با حداکثر قدرت ارتباطی می‌باشد. ولی از آنجایی که تعداد این واکسل‌ها کمتر از تعداد کل واکسل‌های درگیر در این شبکه‌ها است، همانطور که در جدول (۲) مشخص است، متوسط قدرت ارتباطی در هر سه شبکه در بزرگسالان بیش از جوانان است. از طرفی من توان با بررسی نتایج تک‌تک افراد شرکت‌کننده در مطالعه نیز به این استنباط دست یافت. به عنوان مثال، فرد مورد آزمون شماره‌ی ۷ در گروه جوانان دارای تعداد قابل توجهی واکسل با قدرت ارتباطی نزدیک به ۱ (نتایج بی‌مورد) می‌باشد و این در حالی است که میانگین قدرت ارتباطی این فرد بنا بر جدول (۴) از کمترین مقادیرها است. این رفتار در افرادی مشاهده می‌شود که در شبکه‌ی حرکتی و یا ناهمبسته با فعالیت دارای تعدادی واکسل با قدرت ارتباطی بسیار ضعیف‌تر نسبت به سایر واکسل‌های درگیر در آن شبکه‌ها هستند، که آنها نیز نتایج بی‌مورد در نظر گرفته می‌شود ولی به همان علتی که ذکر شد (کم‌بودن واکسل‌ها در مقایسه با تعداد کل واکسل‌های درگیر در این شبکه‌ها) تأثیری در نتیجه‌ی نهایی ندارند.

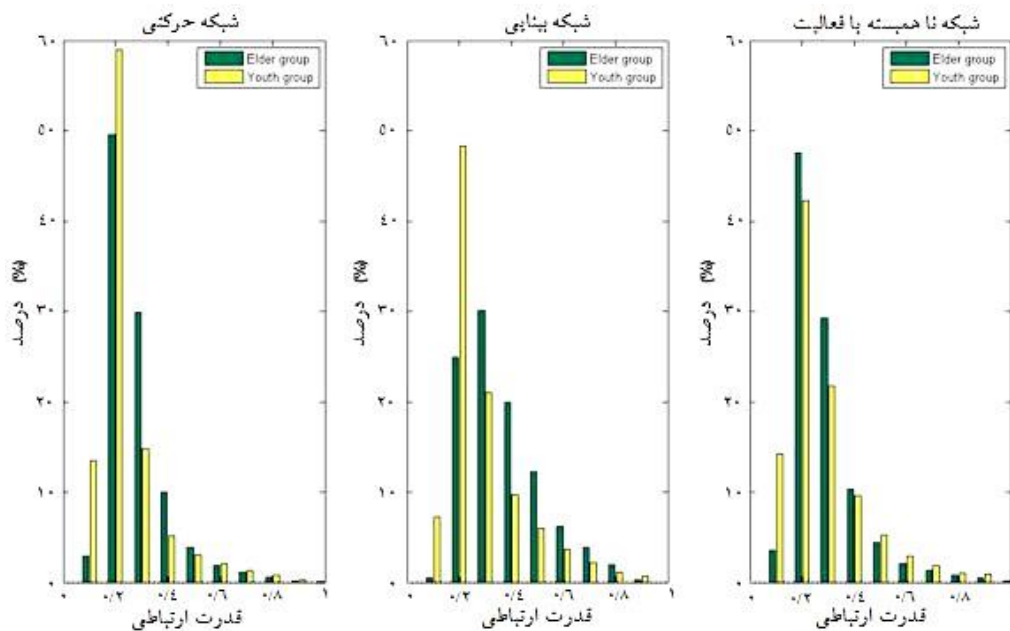
همچنین در جداول (۳) و (۴) میانگین قدرت ارتباطی و انحراف معیار آن برای هر فرد در گروه بزرگسالان و جوانان

ارائه شده است. این اطلاعات، مشابه جدول (۲)، در مجموع بیانگر این مطلب هستند که متوسط قدرت ارتباطی در گروه بزرگسالان بیشتر از گروه جوانان است. حتی افراد با بیشترین متوسط قدرت ارتباطی در هر ۳ شبکه در گروه بزرگسالان قرار می‌گیرند و فرد با کمترین متوسط قدرت ارتباطی در هر ۳ شبکه از افراد گروه کنترل (جوانان) می‌باشد. تنها نکته‌ی قابل تامل این است که برای شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت با اینکه متوسط قدرت ارتباطی در دو گروه بسیار به هم نزدیک است و شاید در نگاه اول به نظر برسد که بیشترین متوسط قدرت ارتباطی در گروه جوانان (فرد مورد آزمون شماره‌ی ۴) وجود دارد، ولی با مقایسه‌ی انحراف از معیارها واریانس فرد بزرگسال (فرد مورد آزمون شماره‌ی ۳) بیش از فرد مورد آزمایش شماره‌ی ۴ در گروه جوانان است (پیشنهاد می‌شود جمله بازنگری شود). پس در مجموع فرد شماره‌ی ۳ بزرگسال دارای متوسط قدرت ارتباطی قویتری است. بنابراین نتایج ارائه‌شده مبنی بر تحلیل گروهی داده‌ها به نحوی از نتایج فرد به فرد هر گروه نیز قابل استنباط است.

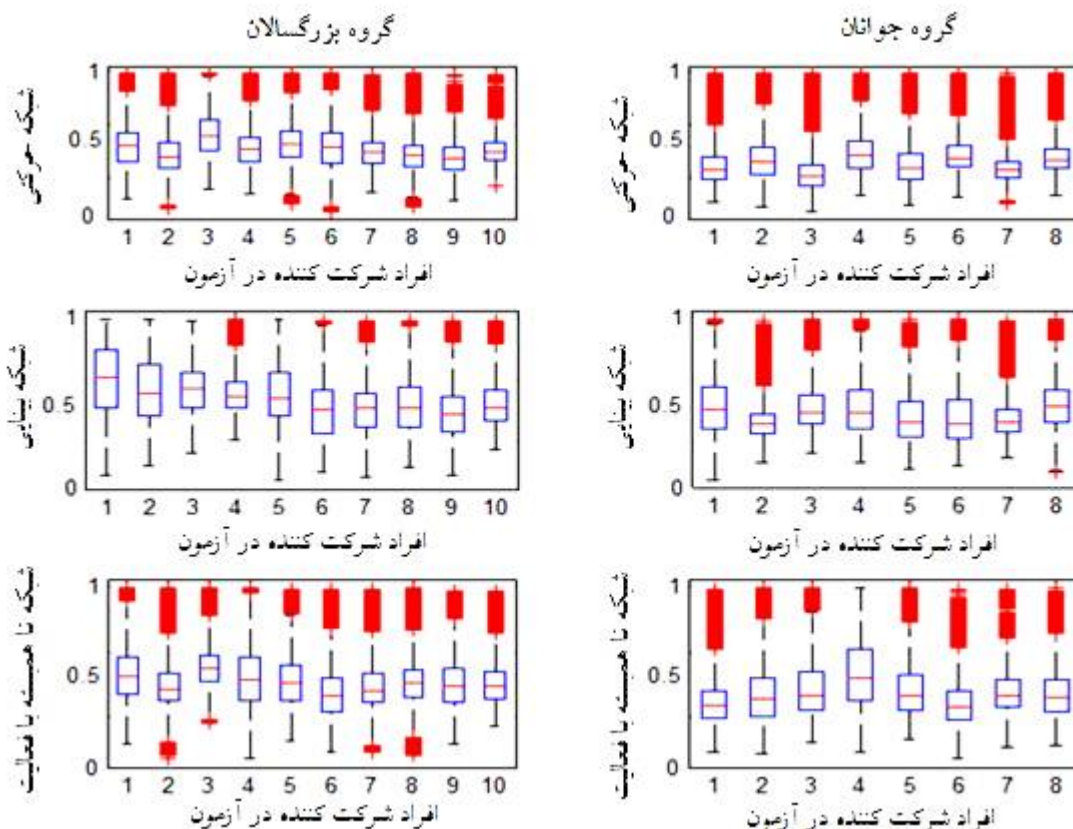
۴- نتیجه‌گیری

این مطالعه با هدف بررسی تغییرات ناشی از افزایش سن در ارتباطات مغزی صورت گرفت، که بطور خاص تأثیرگذاری روند پیری بر روی سه شبکه‌ی کارکردی متناظر با فعالیت حرکتی، بینایی و شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت بررسی شد. برخلاف مطالعات قبلی که فقط به ارزیابی اثر افزایش سن بر یک شبکه‌ی خاص پرداخته بودند [۱۱، ۱۹، ۲۰]، در این پژوهش سه شبکه‌ی ذکر شده را مورد مطالعه قرار دادیم تا شاید درک عمیق‌تری از تأثیرات افزایش سن بر عملکرد مغز به خصوص در طول یک فعالیت حسی، حرکتی و یا شناختی، فراهم آوریم. برای رسیدن به این هدف، شبکه‌های کارکردی توسط روش متداول تحلیل همبستگی استخراج شدند. نتایج حاصل بنا بر تحلیل‌های صورت گرفته بر روی این شبکه‌ها در ادامه مطرح می‌شوند و بیانگر تغییرات در شبکه‌های ارتباطات کارکردی بزرگسالان در مقایسه با گروه کنترل هستند. ۱- درگیری نواحی قدامی مغز در شبکه‌ی ارتباط کارکردی مرتبط با حرکت در جبران کاهش فعالیت و ارتباطات عصبی در نواحی خلفی رخ می‌دهد.

^۱ outlier



شکل (۳) - درصد واکسل‌های درگیر در هر شبکه نسبت به قدرت ارتباطی آنها که با فواصل ۰/۱ افزایش می‌یابد، نمایش داده شده است. قدرت ارتباطی به مقدار ضریب همبستگی نرمالیزه شده به بازه ۰ تا ۱ اشاره دارد. در شکل (۳) برای هر شبکه، منحنی متناظر با هر دو گروه نمایش داده شده است. رنگ سبز به گروه بزرگسالان و رنگ زرد به گروه جوانان اشاره دارد.



شکل (۴) - هر بلوک در این شکل متناظر با توزیع قدرت ارتباطی در هر فرد به ازای واکسل‌های درگیر در هر شبکه که توسط آنالیز گروهی مشخص شد، می‌باشد. در این نمایش که تحت عنوان نمایش جعبه‌ای شناخته می‌شود، خط وسطی بیانگر مقدار میانه در قدرت ارتباطی هر فردی در شبکه‌ی متناظر می‌باشد و حد پایین و بالای جعبه نیز به ترتیب متناظر با ربع اول (۲۵٪) و سوم (۷۵٪) می‌باشد مقادیر با فاصله‌ی زیاد از میانه به صورت علامت‌های قرمز رنگ به عنوان نتایج بی‌مورد در نظر گرفته شده‌است.

جدول (۳) - میانگین قدرت ارتباطی و انحراف معیار آن برای هر فرد گروه بزرگسال به ازای سه شبکه‌ی حرکتی، بینایی و ناهمبسته با فعالیت

گروه بزرگسالان	افراد شرکت کننده در آزمون										
		۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
حرکتی	میانگین	۰/۲۸۸	۰/۲۱۴	۰/۴۰۱	۰/۲۷۰	۰/۳۲۰	۰/۲۷۰	۰/۲۴۵	۰/۲۰۷	۰/۱۸۶	۰/۲۵۳
	انحراف	۰/۱۷۹	۰/۱۹۵	۰/۱۹۷	۰/۱۷۱	۰/۱۸۱	۰/۱۹۸	۰/۱۵۳	۰/۱۶۷	۰/۱۶۷	۰/۱۳۹
	معیار										
بینایی	میانگین	۰/۴۹۱	۰/۴۱۳	۰/۴۱۸	۰/۳۹۹	۰/۳۸۱	۰/۲۵۹	۰/۲۷۲	۰/۲۹۶	۰/۲۳۹	۰/۳۱۰
	انحراف	۰/۲۹۱	۰/۲۶۶	۰/۲۰۴	۰/۱۷۵	۰/۲۳۵	۰/۲۳۶	۰/۲۲۶	۰/۲۲۱	۰/۲۱۲	۰/۱۸۵
	معیار										
ناهمبسته با فعالیت	میانگین	۰/۳۲۳	۰/۲۳۰	۰/۳۸۱	۰/۲۹۱	۰/۲۶۸	۰/۱۸۵	۰/۲۲۷	۰/۲۶۴	۰/۲۴۲	۰/۲۵۵
	انحراف	۰/۲۰۹	۰/۱۸۰	۰/۱۶۶	۰/۲۳۲	۰/۱۸۵	۰/۱۹۶	۰/۱۷۳	۰/۱۷۲	۰/۱۷۵	۰/۱۵۱
	معیار										

جدول (۴) - میانگین قدرت ارتباطی و انحراف معیار آن برای هر فرد گروه کنترل (جوان) به ازای سه شبکه‌ی حرکتی، بینایی و ناهمبسته با فعالیت

گروه جوانان	افراد شرکت کننده در آزمون								
		۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸
حرکتی	میانگین	۰/۲۰۶	۰/۲۶۳	۰/۱۵۵	۰/۳۱۷	۰/۲۲۳	۰/۲۹۴	۰/۱۹۴	۰/۲۸۲
	انحراف	۰/۱۵۵	۰/۱۸۴	۰/۱۷۴	۰/۱۷۱	۰/۱۸۱	۰/۱۵۰	۰/۱۳۹	۰/۱۳۶
	معیار								
بینایی	میانگین	۰/۳۳۳	۰/۲۳۱	۰/۳۲۶	۰/۳۲۶	۰/۲۵۰	۰/۲۶۱	۰/۲۴۴	۰/۳۴۵
	انحراف	۰/۲۳۵	۰/۱۴۲	۰/۱۷۴	۰/۲۱۵	۰/۱۸۵	۰/۲۱۸	۰/۱۵۱	۰/۱۸۱
	معیار								
ناهمبسته با فعالیت	میانگین	۰/۲۱۳	۰/۲۵۷	۰/۳۰۱	۰/۳۹۲	۰/۲۹۹	۰/۲۰۴	۰/۲۷۸	۰/۲۷۲
	انحراف	۰/۱۷۳	۰/۱۹۲	۰/۲۰۰	۰/۲۱۸	۰/۱۹۸	۰/۱۷۰	۰/۱۵۷	۰/۱۷۸
	معیار								

۵- سپاسگزاری

مجموعه داده‌ی تحلیل شده در این پژوهش از مرکز داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی به آدرس درگاه <http://www.fmridc.org> با شماره‌ی دسترسی 2003-114FB دانلود شده‌است.

۶- مراجع

- [1] D. C. Park, P. Reuter-Lorenz, "The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding," *Annu. Rev. Psychol.*, vol. 60, pp. 173-96, 2009.
- [2] N. Raz, K. M. Rodrigue, E. M. Haacke, "Brain aging and its modifiers: insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1097, pp. 84-93, 2007.
- [3] T. Hedden, J. D. E. Gabrieli, "Insights into the ageing mind: A view from cognitive

۲- تعداد واکسل‌های درگیر در شبکه‌ی ناهمبسته با فعالیت نسبت به گروه کنترل بیشتر بود و در حقیقت این نتیجه تأییدی بر فرضیه‌ی عدم توانایی فرآیندهای مغزی در بزرگسالان برای کاهش فعالیت این شبکه می‌باشد.

۳- گستره‌ی ارتباطی در نواحی خلفی مرتبط با شبکه‌ی کارکردی بینایی کاهش می‌یابد، ولی متوسط قدرت ارتباطی در این شبکه در بزرگسالان بیشتر از گروه کنترل است. در مجموع، یافته‌های این پژوهش فرضیه اصلی در ارتباط با تأثیرپذیری ارتباطات مغزی با افزایش سن را تأیید می‌نماید. تحلیل نتایج نشان داد که فرآیند پیری تأثیرات قابل توجهی در شبکه‌های مغزی گروه بزرگسالان ایجاد می‌کند و بطور متوسط قدرت ارتباطی شبکه‌ها در این گروه بیش از گروه کنترل (جوانان) است.

- [15] F. Varela, J. P. Lachaux, E. Rodriguez, J. Martinerie, "The brainweb: phase synchronization and large-scale integration," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 2, no. 4, pp. 229-39, 2001.
- [16] M. D. Greicius, G. Srivastava, A. L. Reiss, V. Menon, "Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no.13, pp. 4637-42, 2004.
- [17] C. Sorg, V. Riedl, M. Muhlau, V. D. Calhoun, T. Eichele, L. Laer, A. Drzezga, H. Forstl, A. Kurz, C. Zimmer, A. M. Wohlschlagler, "Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, no. 47, pp. 18760-5, 2007.
- [18] E. Bullmore, O. Sporns, "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 10, no.3, pp. 186-98, 2009.
- [19] D. J. Madden, I. J. Bennett, A. W. Song, "Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging," *Neuropsychol. Rev.*, vol. 19, no. 4, pp. 415-435, 2009.
- [20] C. L. Grady, A. B. Protzner, N. Kovacevic, S. C. Strother, B. Afshin-Pour, M. Wojtowicz, J. A. E. Anderson, N. Churchill, A. R. McIntosh, "A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains," *Cereb. Cortex*, vol. 20, no. 6, pp. 1432-1447, 2010.
- [21] J. O. S. Goh, "Functional Dedifferentiation and AlteredConnectivity in Older Adults: Neural Accounts of Cognitive Aging," *Aging Dis.*, vol. 2, no. 1, pp. 30-48, 2011.
- [22] J. S. Damoiseaux, S. F. Beckmann, E. J. S. Arigita, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, S. Rombouts, "Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging," *Cereb. Cortex*, vol. 18, no. 8, pp. 1856-1864, 2008.
- [23] N. Chen, Y. Chou, A. W. Song, D. J. Madden, "Measurement of spontaneous signal fluctuations in fMRI: adult age differences in intrinsic functional connectivity," *Brain Struct. Funct.*, vol. 213, no. 6, pp. 571-585, 2009.
- [24] M. E. Raichle, A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard, G. L. Shulman, "A default mode of brain function," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 98, no. 2, pp. 676-682, 2001.
- [25] D. C. Park, T. A. Polk, A. C. Hebrank, L. J. Jenkins, "Age differences in default mode activity on easy and difficult spatial judgment tasks," *Front. Hum. Neurosci.*, pp. 3-75, 2010.
- [26] M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, M. Corbetta, D. C. VanEssen, M. E. Raichle, "The human brain is intrinsically organized neuroscience," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 5, no. 2, pp. 87-96, 2004.
- [4] A. S. Dekaban, "Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights," *Ann. Neurol.*, vol. 4, no. 4, pp. 345-56, 1987.
- [5] J. Langan, S. J. Peltier, J. Bo, B.W. Fling, R. C. Welsh, R. D. Seidler, "Functional implications of age differences in motor system connectivity," *Front. Syst. Neurosci.*, pp. 4-17, 2010.
- [6] D. Meunier, S. Achard, A. Morcom, E. Bullmore, "Age-related changes in modular organization of human brain functional networks," *Neuroimage*, vol. 44, no. 3, pp. 715-23, 2009.
- [7] L. Wang, Y. Li, P. Metzrak, Y. He, T. S. Woodward, "Age-related changes in topological patterns of large-scale brain functional networks during memory encoding and recognition," *Neuroimage*, vol. 50, no. 3, pp. 862-72, 2010.
- [8] Z. J. Chen, Y. He, P. Rosa-Neto, G. Gong, A. C. Evans, "Age-related alterations in the modular organization of structural cortical network by using cortical thickness from MRI," *Neuroimage*, vol. 56, no. 1, pp. 235-45, 2011.
- [9] G. Gong, P. Rosa-Neto, F. Carbonell, Z. J. Chen, Y. He, A. C. Evans, "Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network," *J. Neurosci.*, vol. 29, no. 50, pp. 15684-93, 2009.
- [10] D. J. Madden, M. C. Costello, N. A. Dennis, S. W. Davis, A. M. Shepler, J. Spaniol, B. Bucur, R. Cabeza, "Adult age differences in functional connectivity during executive control," *Neuroimage*, vol. 52, no. 2, pp. 643-57, 2010.
- [11] R. D. Seidler, J.A. Bernard, T. B. Burutolu, T. B. Fling, M. T. Gordon, J. T. Gwin, Y. Kwak, D. B. Lipps, "Motor Control and Aging: Links to Age-Related Brain Structural, Functional, and Biochemical Effects," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 34, no. 5, pp. 721-733, 2010.
- [12] G. Tononi, O. Sporns, G. M. Edelman, "A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 91, no. 11, pp. 5033-7, 1998.
- [13] D. H. Salat, D. S. Tuch, D. N. Greve, A. J. van der Kouwe, N. D. Hevelone, A. K. Zaleta, B. R. Rosen, B. Fischl, S. Corkin, H. D. Rosas, A. M. Dale, "Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging," *Neurobiol. Aging*, vol. 26, no. 8, pp. 1215-27, 2005.
- [14] J. Sun, Sh. Tong, G. Y. Yang, "Reorganization of Brain Networks in Aging and Age-related Diseases," *Aging Dis.*, vol. 3, no. 2, pp. 181-193, 2012.

- hemodynamic response in healthy aging,” *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 16, no. 5, pp. 786–793, 2004.
- [30] M. Jenkinson, P. Bannister, M. Brady, S. Smith, “Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images,” *Neuroimage*, vol. 17, no. 2, pp. 825-841, 2002.
- [31] M. Jenkinson, S. M. Smith, “A Global Optimisation Method for Robust Affine Registration of Brain Images,” *Med. Image Anal.*, vol. 5, no. 2, pp. 143-156, 2001.
- [32] S. Smith, “Fast Robust Automated Brain Extraction,” *Human Brain Mapping*, vol. 17, no. 3, pp. 143-155, 2002.
- into dynamic, anticorrelated functional networks,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, pp. 9673–9678, 2005.
- [27] T. Jiang, Y. He, Y. Zang, X. Weng, “Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 22, pp. 63–71, 2004.
- [28] M. J. Lowe, B. J. Mock, J. A. Sorenson, “Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations,” *Neuroimag*, vol. 7, pp. 119–132, 1998.
- [29] H. J. Aizenstein, K. A. Clark, M. A. Butters, J. Cochran, V. A. Stenger, C. C. Meltzer, Ch. F. Reynolds, C. S. Carter, “The BOLD