



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

Διπλωματική Εργασία

**Ανάλυση ακτινομικών (radiomics) δεικτών από
σύγχρονες υπολογιστικές τεχνικές βασισμένες
στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου**

Αρικίδης Νικόλαος

Αριθμός Μητρώου: 19388125

Επιβλέπων Καθηγητής

Κωστόπουλος Σπυρίδων, Αν. Καθηγητής

Αθήνα, Ιούλιος 2022

Ανάλυση ακτινομικών (radiomics) δεικτών από σύγχρονες υπολογιστικές τεχνικές βασισμένες στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ο Επιβλέπων Καθηγητής

Σπυρίδων Κωστόπουλος

Αν. Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

Δημήτριος Γκλώτσος

Αν. Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

Ελευθέριος Λαβδάς

Αν. Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο υπογράφων ΑΡΙΚΙΔΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ του ΣΩΚΡΑΤΗ, με αριθμό μητρώου 19388125 φοιτητής του Τμήματος ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ της Σχολής ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του διπλώματός μου».

Ημερομηνία

26-7-2022

Ο/Η Δηλών



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πιο κοινή μορφή άνοιας είναι η νόσος του Αλτσχάιμερ. Η ασθένεια συνήθως μεταβαίνει από Ήπια Γνωστική Εξασθένηση (Mild Cognitive Impairment – MCI) σε κλινήρη – οξεία νόσο Αλτσχάιμερ (severe AD) μέσα σε διάστημα δέκα ετών. Αν και δεν υπάρχει θεραπεία για την ασθένεια η έγκαιρη διάγνωση της AD είναι πολύτιμη καθώς πολλά από τα συμπτώματα μπορούν να αμβλυνθούν μέσω φαρμακευτικής αγωγής. Η καθιέρωση βιοδεικτών της νόσου Αλτσχάιμερ κατά τη διάρκεια του προκλινικού σταδίου μπορεί να επιτρέψει την έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση. Ειδικότερα, οι βιοδείκτες νευροαπεικόνισης έχουν στόχο την ποσοτικοποίηση του βαθμού ατροφίας του εγκεφαλικού φλοιού στα αρχικά στάδια της νόσου. Οι ακτινομικές παράμετροι αναλαμβάνουν την ποσοτικοποίηση αυτής της πληροφορίας με χρήση μαθηματικών εργαλείων.

Στην παρούσα εργασία έγινε χρήση της βάσης δεδομένων OASIS-3. Διερευνήθηκαν οι ακτινομικές παράμετροι στη μελέτη της υφής του ιππόκαμπου από 993 εξεταζόμενους, για τη διαφοροποίηση της κατηγορίας HC με κάθε μία από τις κατηγορίες MCI, AD και MCI&AD. Εντοπίστηκαν ακτινομικές παράμετροι με σχετικά υψηλή απόδοση και μικρή μεταξύ τους συσχέτιση. Συγκεκριμένα, η ανάλυση των ακτινομικών χαρακτηριστικών βάσει ANOVA έδειξε ότι οι μέσες τιμές πολλών ακτινομικών χαρακτηριστικών διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των κατηγοριών HC (CDR=0), MCI (CDR=0,5) και AD (CDR \geq 1). Την καλύτερη απόδοση στην ταξινόμηση των κατηγοριών επέδειξε το χαρακτηριστικό “Volume”. Παρατηρούμε ότι το χαρακτηριστικό “Volume” έχει σχετικά μικρή συσχέτιση με τα χαρακτηριστικά “Contrast” και “Complexity”. Σχετικά καλή απόδοση ταξινόμησης με μικρό σχετικά συντελεστή συσχέτισης με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά παρουσιάζουν τα ακτινομικά χαρακτηριστικά υφής “ZP” και “LZHGE” της κατηγορίας “GLSZM”.

Λέξεις Κλειδιά: Άνοια, νόσος Αλτσχάιμερ, νευροαπεικονιστικοί βιοδείκτες, OASIS-3, Ακτινομική.

ABSTRACT

The most common form of dementia is Alzheimer's disease. The disease usually transitions from Mild Cognitive Impairment (MCI) to bedridden – acute Alzheimer's disease (severe AD) within ten years. Although there is no cure for the disease, early diagnosis of AD is valuable as many of the symptoms can be alleviated through medication. The establishment of biomarkers of Alzheimer's disease during the preclinical stage can allow for early diagnosis and intervention. In particular, neuroimaging biomarkers are aimed at quantifying the degree of atrophy of the cerebral cortex in the early stages of the disease. The coastal parameters undertake the quantification of this information using mathematical tools.

In this study, the OASIS-3 database was used. The coastal parameters in the study of the hippocampus texture by 993 examinees were investigated, to differentiate the HC class with each of the categories MCI, AD and MCI&AD. Coastal parameters with relatively high efficiency and little correlation between them were identified. In particular, the analysis of actinomics based on ANOVA showed that the average values of many actinomic characteristics differ statistically significantly between categories HC (CDR=0), MCI (CDR=0.5) and AD (CDR \geq 1). The best performance in classifying the categories was demonstrated by the characteristic "Volume". We note that the "Volume" attribute has a relatively small correlation with the attributes "Contrast" and "Complexity". Relatively good classification performance with a relatively small correlation coefficient with the rest of the characteristics show the architectural texture characteristics "ZP" and "LZHGE" of the category "GLSZM".

Keywords: *Dementia, Alzheimer's disease, neuroimaging biomarkers, OASIS-3, Radiomics.*

Ευχαριστίες:

Στα πλαίσια ολοκλήρωσης της παρούσης διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής του ΠΑΔΑ, κ. Σπυρίδων Κωστόπουλο, επιβλέποντα της εργασίας μου, για το χρόνο που διέθεσε και τις χρήσιμες παρατηρήσεις που μου παρείχε. Ειδικότερα για την καθοδήγηση στην ακτινομική ανάλυση. Ευχαριστώ τον Καθηγητή Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΔΠΘ, κ. Κωνσταντίνο Βαδυκόλια, για τη βοήθειά του σε θέματα κατανόησης των μεθόδων εξαγωγής βιοδεικτών. Ευχαριστώ την κ. Πηνελόπη Βλοτινού-Μικρούλη, ακαδημαϊκή υπότροφο του ΠΑΔΑ, για την εισαγωγή μου στην κλινική αξιολόγηση της νόσου Αλτσχάιμερ. Ευχαριστώ τους συναδέλφους μου στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης για την ανοχή τους έως της ολοκλήρωσης της εργασίας. Η διπλωματική μου εργασία αφιερώνεται στους γονείς μου και τους καθηγητές μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
1 Υπόβαθρο & Επιλογή Θέματος - Θεωρητικό Υπόβαθρο	9
1.1 Νόσος Alzheimer και Ήπια Γνωστική Εξασθένηση	9
1.2 Κλινική διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ	10
1.3 Βιοδείκτες	11
1.3.1 Βιοδείκτες Νευροαπεικόνισης της νόσου Αλτσχάιμερ	13
1.4 Ανάλυση εικόνας βάση Ακτινομικών χαρακτηριστικών (Radiomics)	18
1.4.1 Λήψη εικόνας	18
1.4.2 Τμηματοποίηση	19
1.4.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών	20
1.4.4 Ανάλυση δεδομένων	21
1.4.5 Πρόγνωση (κατασκευή μοντέλων)	22
1.4.6 Ερμηνευτικότητα των ακτινομικών	22
2. Μεθοδολογία	24
2.1 Βάση δεδομένων: OASIS-3	24
2.2 Εξαγωγή ακτινομικών χαρακτηριστικών	27
2.2.1 Ακτινομικές παράμετροι σχήματος	27
2.2.2 Ακτινομικές παράμετροι πρώτης τάξης (ανάλυση κατανομής ιστογράμματος)	27
2.2.3 Ακτινομικές παράμετροι δεύτερης τάξης	27
2.2.3.1 Πίνακας συν-εμφάνισης των τόνων του γκρι (GLCM - Gray-Level Co-Occurrence Matrix)	28
2.2.3.2 Πίνακας μήκους διαδρομής των τόνων του γκρι (GLRLM - Gray Level Run Length Matrix)	30
2.2.3.3 Πίνακας μεγέθους ζωνών τόνων του γκρι (GLSZM - Gray Level Size Zone Matrix)	32
2.2.3.4 Πίνακας γειτονικών διαφορών των τόνων του γκρι (NGTDM - Neighbouring Gray Tone Difference Matrix)	33
2.3 Στατιστικές δοκιμασίες	34
2.3.1 Βαθμός συσχέτισης	34
2.3.2 Ανάλυση διασποράς (ANOVA: Analysis Of Variance)	34
2.3.3 Έλεγχος κανονικότητας δείγματος δεδομένων	35
2.3.4 Εποπτευόμενη μηχανική μάθηση (supervised machine learning)	35
3. Αποτελέσματα	36
4. Συζήτηση	40
5. Συμπεράσματα και Μελλοντική εργασία	42
Αναγνωρίσεις	43
Αναφορές - Πηγές	44
Πρόσθετο Υλικό	50

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη βιοδεικτών νευροαπεικόνισης για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ. Έγινε χρήση της βάσης δεδομένων OASIS-3, η οποία περιέχει μεγάλο όγκο αξιόπιστης πληροφορίας και χρησιμοποιείται ευρέως από την ερευνητική κοινότητα. Διερευνήθηκαν οι ακτινομικές παράμετροι στη μελέτη της υφής του ιππόκαμπου από 993 εξεταζόμενους, για τη διαφοροποίηση της κατηγορίας HC με κάθε μία από τις κατηγορίες MCI, AD και MCI&AD. Εντοπίστηκαν ακτινομικές παράμετροι με σχετικά υψηλή απόδοση και μικρή μεταξύ τους συσχέτιση και συγκρίθηκαν με τη βιβλιογραφία.

Έγινε χρήση της βάσης δεδομένων OASIS-3 διότι αποτελεί "πρότυπο αναφοράς" (gold standard) ως προς την αξιοπιστία των δεδομένων αυτής ενώ ο μεγάλος όγκος των δεδομένων εξυπηρετεί την ασφαλέστερη εξαγωγή συμπερασμάτων από της στατιστικές μεθόδους που εφαρμόζονται.

Δεδομένου ότι υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τρόποι και τύποι για τον υπολογισμό χαρακτηριστικών εικόνας, έγινε χρήση των ακτινομικών παραμέτρων από αλγόριθμους που προσφέρουν τυποποιημένους υπολογισμούς χαρακτηριστικών βάσει διεθνών επιτροπών.

Στο 1^ο κεφάλαιο γίνεται θεωρητική προσέγγιση της νόσου Αλτσχάιμερ και των βιοδεικτών που χρησιμοποιούνται για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Επίσης, αναφέρονται τα ακτινομικά χαρακτηριστικά και τα προβλήματα κατά τη χρήση τους. Στο 2^ο κεφάλαιο αναλύονται τα στατιστικά των κλινικών δεδομένων της βάσης OASIS-3 που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία, τα ακτινομικά χαρακτηριστικά που εφαρμόστηκαν καθώς και οι στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης αυτών. Στο 3^ο κεφάλαιο περιγράφονται τα στατιστικά αποτελέσματα της εφαρμογής των ακτινομικών χαρακτηριστικών στις βάση δεδομένων. Στο 4^ο κεφάλαιο αναφέρουμε τα κυριότερα συμπεράσματα της ανάλυσης και μελλοντικές κατευθύνσεις που προτείνονται.

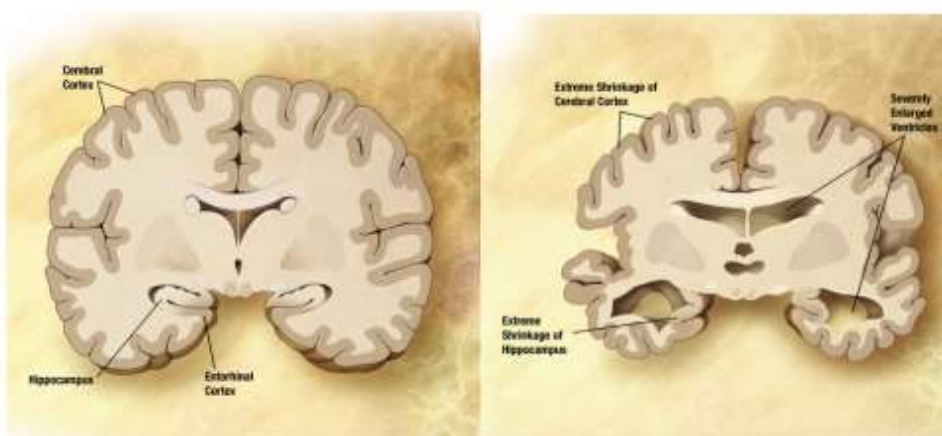
1 Υπόβαθρο & Επιλογή Θέματος - Θεωρητικό Υπόβαθρο

Η άνοια είναι μία ασθένεια του εγκεφάλου, συνήθως χρόνια, που χαρακτηρίζεται από μια προοδευτική επιδείνωση της μνήμης, της μάθησης, του προσανατολισμού, της γλώσσας, της κατανόησης και της κρίσης. Τα άτομα με άνοια δυσκολεύονται να ζήσουν ανεξάρτητα και αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην κοινωνική και επαγγελματική λειτουργία (Shaji, 2018).

1.1 Νόσος Alzheimer και Ήπια Γνωστική Εξασθένηση

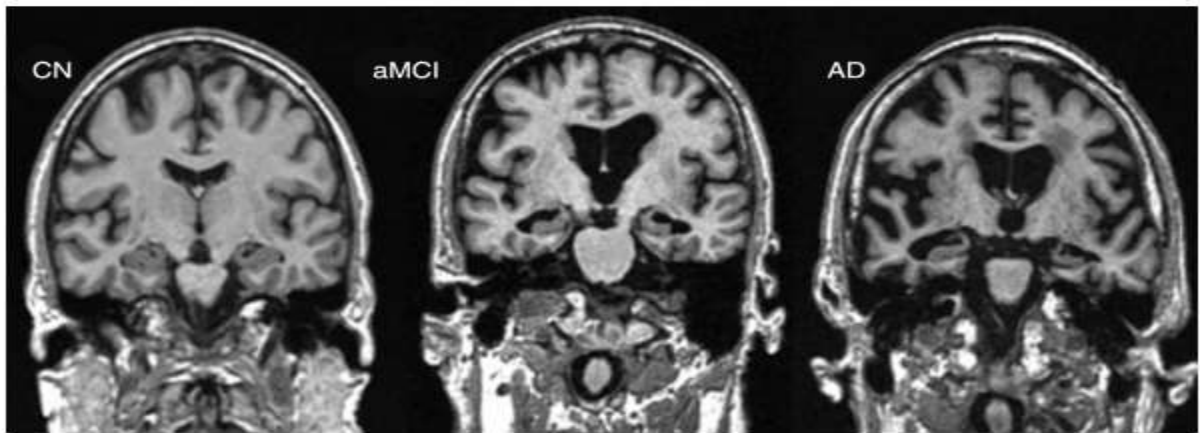
Η πιο κοινή μορφή άνοιας είναι η νόσος του Αλτσχάιμερ (Alzheimer Disease - AD) και χαρακτηρίζεται από τρεις διαφορετικές ομάδες συμπτωμάτων, δηλαδή γνωστική δυσλειτουργία (προβλήματα μνήμης και γλώσσας), μη γνωστικά συμπτώματα (συμπεριφορικές και διανοητικές αλλαγές όπως κατάθλιψη) και δυσκολίες στην εκτέλεση καθημερινών εργασιών. Τα συμπτώματα της νόσου του Αλτσχάιμερ προχωρούν σταδιακά καθώς ο ασθενής γερνάει. Η ασθένεια συνήθως μεταβαίνει από Ήπια Γνωστική Εξασθένηση (Mild Cognitive Impairment – MCI) σε κληνήρη – οξεία νόσο Αλτσχάιμερ (severe AD) μέσα σε διάστημα δέκα ετών. Δεν υπάρχει θεραπεία αλλά η έγκαιρη διάγνωση της AD είναι πολύτιμη για την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής και των απαραίτητων ψυχοκοινωνικών μέτρων υποστήριξης (Burns, 2009; Kolanowski, 2019).

Αν και η νόσος του Αλτσχάιμερ διαγιγνώσκεται οριστικά μόνο μετά θάνατον χρησιμοποιώντας μικροσκοπική ανάλυση του εγκεφαλικού ιστού, υπάρχει μια τυποποιημένη μέθοδος και ένα σύνολο κριτηρίων για τη διάγνωση αυτού που αναφέρεται ως πιθανή νόσος Αλτσχάιμερ (probable AD). Το πρότυπο αυτό καθορίστηκε από τους Dubois et al. (2007) και αποτελείται τόσο από αλλαγές στην προσωπικότητα όσο και από βιολογικούς δείκτες. Ο σημαντικότερος βιολογικός δείκτης είναι ότι η ασθένεια προκαλεί συρρίκνωση του εγκεφάλου, η οποία είναι ορατή στην απεικόνιση του εγκεφάλου και χρησιμοποιείται για διάγνωση. Αυτές οι αλλαγές απεικονίζονται στην εικόνα 1.1. (Dubois, 2007; Kolanowski, 2019).



Εικόνα 1.1. Σύγκριση κανονικού εγκεφάλου (αριστερά) και εγκεφάλου από άτομο με οξεία νόσο Αλτσχάιμερ (δεξιά) (από: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alzheimer%27s_disease_brain_comparison.jpg)

Η νόσος Αλτσχάιμερ προκαλεί συγκεκριμένη προοδευτική συρρίκνωση στο μέγεθος και το βάρος του εγκεφάλου που ονομάζεται ατροφία. Η βλάβη εμφανίζεται κυρίως στον ιππόκαμπο και τον εγκεφαλικό φλοιό του εγκεφάλου. Ο ιππόκαμπος είναι μια βαθιά εγκεφαλική δομή που κατοικεί κάτω από τον κροταφικό λοβό και συνδέεται με βασικές λειτουργίες όπως η μάθηση και η απομνημόνευση. Το μειωμένο μέγεθος του ιππόκαμπου έχει ως αποτελέσματα το θάνατο των εγκεφαλικών κυττάρων και προκαλεί βλάβη στις συνάψεις και το νευρωνικό άκρο. Ως αποτέλεσμα, οι νευρώνες δεν μπορούν να επικοινωνήσουν μέσω συνάψεων, επηρεάζοντας αρνητικά τις περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη μνήμη, την κρίση, το σχεδιασμό και τη σκέψη. Η εικόνα 1.2 απεικονίζει την μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου για γνωστικά φυσιολογικούς εξεταζόμενους και άτομα με ήπια γνωστική εξασθένηση (MCI) και σοβαρές-οξείες περιπτώσεις νόσου Αλτσχάιμερ (AD) (Salami, 2022).



Εικόνα 1.2. Εικόνες MRI εγκεφάλου για άτομα γνωστικά φυσιολογικούς, με ήπια γνωστική εξασθένηση (MCI) και ασθενείς της νόσου Αλτσχάιμερ (AD). Οι βιοδείκτες νευροαπεικόνισης της νόσου Αλτσχάιμερ ποσοτικοποιούν την αύξηση της ατροφίας του εγκεφάλου και σε διαφορετικά μέρη του εγκεφάλου. Η ατροφία του εγκεφάλου αυξάνει σταδιακά από γνωστικά φυσιολογικούς (CN) ηλικιωμένους σε γνωστική εξασθένηση (MCI) και σε οξείας μορφής νόσου Αλτσχάιμερ (AD) (Khan, 2016).

1.2 Κλινική διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ

Η κλινική εκδήλωση της AD περιλαμβάνει εξασθένηση της μνήμης, αλλαγές της προσωπικότητας, γλωσσική εξασθένηση, εξασθένηση που σχετίζεται με τον προσανατολισμό σε σχέση με το χρόνο και το χώρο, προοδευτική λειτουργική εξασθένηση και απώλεια ενδιαφέροντος για κανονικές δραστηριότητες, συμπεριλαμβανομένων των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής. Σημαντικές δοκιμές νευροψυχολογικής αξιολόγησης είναι η μίνι-νοητική εξέταση (Mini-Mental State Examination - MMSE), η δοκιμή σχεδίασης ρολογιού (Clock Drawing test - CDT), η κλίμακα αξιολόγησης της νόσου του Alzheimer (Alzheimer's Disease Assessment Scale - ADAS), η βαθμολογία κλινικής άνοιας (Clinical dementia rating - CDR), η παγκόσμια κλίμακα άνοιας (Global dementia scale - GDS), η συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμών (Neuropsychological Test Battery - NTB) (Πίνακας 1.1) (Khan, 2016, σελ.34).

Πίνακας 1.1. Ψυχομετρικές εξετάσεις για την κλινική διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ (Khan, 2016, σελ.35)

Test	Description of Method	Comments Advantages/ Disadvantages	References
Mini mental score examination (MMSE)	Testing 11 different domains. It covers variety of cognitive domains. MMSE scale is longer (0-30)	Test examines orientation of place and time, registration, recall, long-term memory, constructional ability, language, and ability to understand and follow commands	Folstein et al. (1975); Molloy and Standish (1997)
Clock drawing test (CDT)	Quickly (~2 min) adding numbers on a predawn clock. CDT scale is shorter (0-10)	Easy and can be used in primary care setting. Poor performance for MCI cases	Nishiwaki et al. (2004)
Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)	ADAS has two subscales: ADAS-cognitive and ADAS-noncognitive	ASAS-cog is a standard tool for AD therapeutic efficacy tests	Rosen et al. (1984)
Clinical dementia rating (CDR)	Based on six cognitive and behavioral domains. Interrater reliability is moderate to high. CDR scale is small (0-3; 0,0.5, 1, 2, 3)	Time consuming. It can differentiate MCI cases. Limitation for detecting early dementia	Hughes et al. (1982); Berg (1988); Morris (1993)
Global dementia scale (GDS)	Based on seven dementia stages	Once clinical information is available, scaling GDS is easy	Reisberg et al. (1982)
Neuropsychological Test Battery (NTB)	Based on nine cognitive measure components	Produces reliable and sensitive measure of cognitive changes in mild to moderate AD cases	Harrison et al. (2007)

Η εξέταση ψυχικής κατάστασης Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, 1975) είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο ερωτηματολόγιο που εξετάζει έξι διαφορετικούς τρόπους γνωστικής ικανότητας του ασθενούς. Δεν απαιτεί ειδική εκπαίδευση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου Αλτσχάιμερ (Saratxaga, 2021).

Η Κλινική Αξιολόγηση της Άνοιας (Clinical Dementia Rating - CDR) είναι μία κλίμακα μέτρησης της άνοιας όπου η βαθμολογία λαμβάνεται από έξι διαφορετικές γνωστικές και συμπεριφορικές περιοχές με τιμή από 0 έως 3. Οι έννοιες των τιμών βαθμολογίας είναι: γνωστικά φυσιολογική κατάσταση (CDR=0), πολύ ήπια ή αμφισβητήσιμη άνοια (CDR= 0,5), ήπια άνοια (CDR=1), μέτρια άνοια (CDR=2) και σοβαρή άνοια (CDR=3). Η δοκιμή Αξιολόγησης επικαιροποιήθηκε αργότερα για την βελτίωση της διάκρισης των περιπτώσεων άνοιας (Duara, 2010; Saratxaga, 2021).

1.3 Βιοδείκτες

Ένας κρίσιμος στόχος της βιοϊατρικής έρευνας είναι η καθιέρωση δεικτών AD (δηλαδή βιοδείκτες) κατά τη διάρκεια του προκλινικού σταδίου, επιτρέποντας την έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση. Αυτοί οι βιοδείκτες είναι ποσοτικοποιημένα χαρακτηριστικά των βιολογικών διεργασιών που σχετίζονται με τη νόσο του

Αλτσχάιμερ που συνδέονται με κλινικά τελικά σημεία και έτσι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατα για τη διαδικασία της νόσου.

Ως βιοδείκτης ορίζεται κάθε χαρακτηριστικό που μπορεί να μετρήσει αντικειμενικά και να αξιολογήσει ποσοτικά μια βιολογική ή παθολογική διαδικασία ή φαρμακολογική απόκριση σε μια θεραπεία (Biomarkers Definitions Working Group, 2001). Ιδανικά, διαφοροποιεί διαφορετικά είδη μίας ασθένειας, π.χ. τη νόσο Αλτσχάιμερ από άλλες κατηγορίες άνοιας, και είναι μετρήσιμος σε όλα τα στάδια της νόσου. Ένας αξιόπιστος βιοδείκτης έχει επικυρωθεί σε δοκιμές που περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό εξεταζομένων και έχει επιδείξει υψηλή ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια. Οι πιο κλινικά χρήσιμοι βιοδείκτες AD θα πρέπει να είναι σε θέση να διαγνώσουν τη νόσο σε πολύ πρώιμα στάδια, να διευκρινίσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης AD όταν συνδυάζονται με γνωστούς παράγοντες κινδύνου, να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παραγόντων, να παρακολουθήσουν την εξέλιξη της νόσου μέσω των προδρομικών σταδίων, να διακρίνουν την AD από άλλες μορφές άνοιας και να καθοδηγήσουν τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων (Khan, 2016, σελ.18).

Σύμφωνα με έκθεση του «Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association» και του «National Institute on Aging Working Group» (1998) σχετικά με τους "Μοριακούς και Βιοχημικούς Δείκτες της Νόσου του Αλτσχάιμερ", ο ιδανικός βιοδείκτης για την AD θα πρέπει να έχει ευαισθησία >80%, ειδικότητα >80% και θετική προγνωστική αξία $\geq 90\%$ για την ανίχνευση της AD. Άλλα κριτήρια για τους ιδανικούς βιοδείκτες AD είναι τα εξής: επικύρωση της παθολογίας AD κατά την αυτοψία του "προτύπου αναφοράς" (gold standard), οι μελέτες επικύρωσης θα πρέπει να δημοσιεύονται σε περιοδικά με κριτές και να περιλαμβάνουν γνωστικά υγιείς εξεταζόμενους και άλλους ασθενείς με άνοια εκτός AD, και οι βιοδείκτες θα πρέπει να επικυρώνονται με βάση πρόσθετα δεδομένα (Khan, 2016, σελ.22).

Ένα σύνολο απλοποιημένων κλινικών κριτηρίων για τη διάγνωση της AD προτάθηκε για πρώτη φορά από το Εθνικό Ινστιτούτο Νευρολογικών και Επικοινωνιακών Διαταραχών και Εγκεφαλικού Επεισοδίου (NINCDS) και την Ένωση Νόσου Αλτσχάιμερ και Συναφών Διαταραχών (ADRDA) (McKhann et al., 1984) και το Εθνικό Ινστιτούτο γήρανσης και η ομάδα εργασίας της Ένωσης Αλτσχάιμερ (NIA-AA) αναθεώρησαν τα κριτήρια NINCDS-ADRDA το 2010 (McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011; Jack et al., 2011; Albert et al., 2011). Το NIA-AA καθόρισε κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση της άνοιας λόγω AD και MCI, τη χρήση παθολογοανατομικών δεικτών AD κατά τη αυτοψία και τη χρήση βιοδεικτών AD για την επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης. Αλλά οι βιοδεικτες AD για την επιβεβαίωση κλινικής διάγνωσης ισχύουν μόνο σε ερευνητικό επίπεδο και πρέπει να επικυρωθούν προκειμένου να μετακινηθούν από την κλινική έρευνα και ανάπτυξη σε κλινικό περιβάλλον εργασίας (Khan, 2016, σελ.33). Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της προκλινικής AD βασίζονται σε πέντε βιοδείκτες AD (εγκεφαλική ατροφία που μετράται με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού [MRI], υψηλή κατακράτηση ιχνηθετών αμυλοειδούς με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων [PET], χαμηλή πρόσληψη φθοροδεοξυγλυκόζης από PET, χαμηλά επίπεδα εγκεφαλονωτιαίου υγρού [CSF] Aβ1-42 και υψηλά επίπεδα Tau του CSF [ολικά και φωσφορυλιωμένα]) (Khan, 2016, σελ.13).

Παράλληλα με τις προσπάθειες της ΝΙΑ-ΑΑ, το 2014 η Διεθνής Ομάδα Εργασίας 2 (IGW-2) εισήγαγε ένα σύνολο αναθεωρημένων κριτηρίων για την κλινική διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ ενσωματώνοντας τα κριτήρια NINCDS-ADRDA (Dubois et al., 2007, 2010, 2014). Σύμφωνα με τα νέα κριτήρια, η νόσος Αλτσχάιμερ ορίζεται με βάση κλινικά χαρακτηριστικά, παθολογικούς βιοδείκτες νόσος Αλτσχάιμερ και κριτήρια αποκλεισμού. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αποτελούνται από επεισοδιακή αλλαγή μνήμης και προοδευτική μείωση της μνήμης κατά τους τελευταίους 6 μήνες. Οι παθολογικοί βιοδείκτες AD είναι:

- i. μειωμένοι Αβ1-42 και αυξημένοι ολικοί ταυ και φωσφορυλιωμένοι ταυ στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY)
- ii. αυξημένη κατακράτηση ιχνηθετών αμυλοειδούς Αβ στον εγκέφαλο μέσω τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και
- iii. παρουσία ενός από τους ακόλουθους γενετικούς δείκτες της πρώιμης έναρξης AD: presenilin1 (PSEN1), presenilin2 (PSEN2) ή πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς (amyloid precursor protein - APP).

Τα κριτήρια αποκλεισμού συνίστανται, μεταξύ άλλων, στην αιφνίδια έναρξη της άνοιας άλλης από νόσο Αλτσχάιμερ, της μείζονος κατάθλιψης, των καρδιαγγειακών παθήσεων, άλλων μεταβολικών νοσημάτων, των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (extrapyramidal symptoms) και των επιληπτικών κρίσεων (Khan, 2016, σελ.33).

1.3.1 Βιοδείκτες Νευροαπεικόνισης της νόσου Αλτσχάιμερ

Για να παρέχουμε έγκαιρη φροντίδα στους ασθενείς με Αλτσχάιμερ είναι σημαντικό να ποσοτικοποιήσουμε τον βαθμό ατροφίας στον εγκεφαλικό φλοιό στα αρχικά του στάδια. Στην κλινική πρακτική η ατροφία του έσω κροταφικού λοβού (MTA) μπορεί να αξιολογηθεί οπτικά. Οι αλλαγές που προκαλούν τη νόσο Αλτσχάιμερ λόγω του εκφυλισμού των εγκεφαλικών κυττάρων είναι ευδιάκριτες σε εικόνες από διαφορετικούς τρόπους νευροαπεικόνισης, π.χ. sMRI, fMRI, PET, SPECT και DTI (Πίνακας 1.2) (Khan, 2015b).

Πίνακας 1.2. Βιοδείκτες της νόσου Αλτσχάιμερ (Khan, 2015a)

Central nervous system biomarkers	
Brain tissue (at autopsy)	Neurofibrillary tangles Amyloid plaques Brain atrophy/decreased brain volume
Cerebrospinal Fluid	Aβ1-42 Total tau p-tau-181
Neuronal imaging	MRI fMRI ¹¹ C-PiB PET ¹⁸ F-DG PET ^{99m} Tc-HMPAO SPECT
Peripheral biomarkers	
Plasma	Aβ peptides: Aβ1-40, Aβ1-42 Tau proteins: tau, p-tau-181 Inflammatory proteins: CRP, antichymotrypsin, macroglobulin, interleukins, TNF-α, complement factors, homocysteine Others: Clusterin, APOE, SAP Metabolism: lipidomics; proteomics
Blood cells	Signaling molecules: Aβ, AβPP, β-secretase, α-secretase, GSK-3, PKC
Skin fibroblasts	Signaling molecules: GSK-3, PKC and Erk1/2 Enzymes: GFAP, S-100b, glutamine synthetase Metabolism/oxidative damage: 8-hydroxyguanoside, 4-hydroxynonenal, SOD, isoprostanes, nitrotyrosine, NO-metabolites, prostaglandins, 24S-hydroxycholesterol, heme-oxygenase 1, kallikrein-like bradykinin, cholesterol sulfate

Aβ, amyloid-β; p-tau-181, phosphorylated tau at threonine 181; MRI, magnetic resonance imaging; fMRI, functional MRI; PET, positron emission tomography; ¹¹C-PiB, [¹¹C]-Pittsburgh Compound; ¹⁸FDG, [¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose; SPECT, single-photon emission computed tomography; ^{99m}Tc-HMPAO, hexamethylpropylene amine oxime; CRP, C-reactive protein; TNF-α, tumor necrosis factor α; AβPP, amyloid-β protein precursor; GSK-3, glycogen synthase kinase-3; PKC, protein kinase C; Erk1/2, extracellular signal-related kinases 1 and 2; GFAP, glial fibrillary acidic protein; SOD, superoxide dismutase; NO, nitric oxide.

Η δομική μαγνητική τομογραφία (sMRI), το βασικό απεικονιστικό εργαλείο του νευροεκφυλισμού, είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο και προσβάσιμο και αποτελεί μέρος των περισσότερων κριτηρίων της νόσου Αλτσχάιμερ. Ειδικότερα η ανίχνευση των αλλαγών στον ιππόκαμπο είναι κρίσιμη διότι προηγούνται των συμπτωμάτων. Ο όγκος του ιππόκαμπου (hippocampal volume) έχει γίνει αποδεκτός στην κλινική πρακτική για την ανίχνευση της άνοιας σε πρώιμα στάδια. Επίσης, το πάχος του φλοιού (Cortical thickness) είναι ένας άλλος σημαντικός δείκτης της νόσου Αλτσχάιμερ (Young, 2020).

Οι αλλαγές στον εγκέφαλο λόγω της AD έχουν ένα στερεοτυπικό μοτίβο πρώιμης εμπλοκής του μέσου κροταφικού λοβού (εντορρινικός φλοιός - entorhinal cortex και ιππόκαμπος), ακολουθούμενη από προοδευτική νεοφλοιώδη (neocortical) βλάβη. Η χρήση χειροκίνητων ογκομετρικών μέτρων του ιππόκαμπου θεωρείται το πρότυπο αναφοράς (gold standard) για την πρόβλεψη της μετατροπής του MCI σε AD (Westman et al., 2011; Aguilar et al., 2013). Ωστόσο, διάφορες φλοιώδεις δομές (cortical structures), συμπεριλαμβανομένης της αμυγδαλής, των μετωπιαίων, βρεγματικών, κροταφικών λοβών (Amygdala, frontal, Parietal, Temporal lobes) επηρεάζονται επίσης κατά τη διάρκεια της νευροεκφύλισης (Khagi, 2021).

Πίνακας 1.3. Νευροαπεικονιστικοί βιοδείκτες της νόσου Αλτσχάιμερ (Khan, 2016, σελ.57).

Neuroimaging Marker	Imaging Component	Biomarkers	Remarks	References
MRI	Various areas of the brain	<ul style="list-style-type: none"> Brain volume Brain atrophy 	<ul style="list-style-type: none"> Useful for longitudinal studies, but low specificity for AD vs non-AD dementias No radiation exposure Claustrophobic reaction No pacemaker 	<ul style="list-style-type: none"> Jack et al. (1999) Visser et al. (1999) Fox et al. (1999a) Fennema-Notestine et al. (2009) Fox and Kennedy (2009) Frisoni et al. (2010) Vemuri and Jack (2010)
fMRI	Blood flow in areas of the brain related to memory processing	<ul style="list-style-type: none"> Paramagnetic properties of oxy-hemoglobin/deoxy-hemoglobin in blood flow 	<ul style="list-style-type: none"> No radiation exposure Claustrophobic reaction No pacemaker 	<ul style="list-style-type: none"> Machulda et al. (2003) Pihlajamäki et al. (2009) Vemuri et al. (2012)
DTI	Abnormal diffusion of water molecules	<ul style="list-style-type: none"> Overall mean diffusivity of water molecule Measure fractional anisotropy 	<ul style="list-style-type: none"> Claustrophobic reaction No pacemaker 	<ul style="list-style-type: none"> Chua et al. (2009) Zhang et al. (2009) Sexton et al. (2011) Oishi et al. (2011) Nedelska et al. (2015)
ASL	Abnormal cerebral blood flow	<ul style="list-style-type: none"> Employs magnetically labeled water as tracer of blood flow 	<ul style="list-style-type: none"> Claustrophobic reaction No pacemaker 	<ul style="list-style-type: none"> Johnson et al. (2005) Dai et al. (2009) Alsop et al. (2010) Wang et al. (2013)
MRS	Abnormality in brain metabolite	<ul style="list-style-type: none"> Chemical shift difference of the nuclei (¹H, ¹³C, and ³¹P) in a given small volume of interested region of brain Typical brain metabolites are choline, creatine (Cr), N-acetylaspartate (NAA), and myoinositol (ml) 	<ul style="list-style-type: none"> Differential ratios of metabolites Signal quantification presents a major problem Claustrophobic reaction No pacemaker 	<ul style="list-style-type: none"> Bates et al. (1996) Kantarci et al. (2004) Forlenza et al. (2005) Zhu et al. (2006) Mandal (2007)
PET	In vivo, radiotracer binding/uptake by specific brain targets	<ul style="list-style-type: none"> Aβ using ¹¹C-PIB Glucose uptake using ¹⁸F-FDG PHFs-tau binding radio-labeled ligands 	<ul style="list-style-type: none"> High cost Radiation exposure Unlikely to be useful for population screening or longitudinal monitoring High association with AD clinical severity and neurodegeneration 	<ul style="list-style-type: none"> Klunk et al. (2004) Scheinin et al. (2009) Jagust et al. (2009) Okamura et al. (2014a)
SPECT	Brain perfusion as an indicator of brain metabolism	<ul style="list-style-type: none"> Blood flow measure using ^{99m}Tc-HMPAO 	<ul style="list-style-type: none"> Low resolution compared with MRI Radiotracers have longer half-lives than PET tracers Radiation exposure Unlikely to be useful for population screening or longitudinal monitoring 	<ul style="list-style-type: none"> Dougall et al. (2004) Bonte et al. (2004)
EEG	Analysis of AD EEG signal	<ul style="list-style-type: none"> EEG spectrum is affected by AD 	<ul style="list-style-type: none"> Synchrony measures of optimized EEG frequency bands 	<ul style="list-style-type: none"> Gallego-Jutglà et al. (2012) Neto et al. (2015)

ASL-MRI, arterial spin-labeled magnetic resonance imaging; DTI, diffusion tensor imaging; EEG, electroencephalography; MRI, magnetic resonance imaging; fMRI, functional MRI; MRS, magnetic resonance spectroscopy; PET, positron emission tomography; PHFs, paired helical filaments; SPECT, single-photon emission computed tomography; Aβ, beta-amyloid protein; ¹¹C-PIB, [¹¹C]-Pittsburgh Compound B; ¹⁸F-FDG, [¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose; ^{99m}Tc, metastable nuclear isomer of technetium-99; HMPAO, hexamethylpropylene amine oxime.

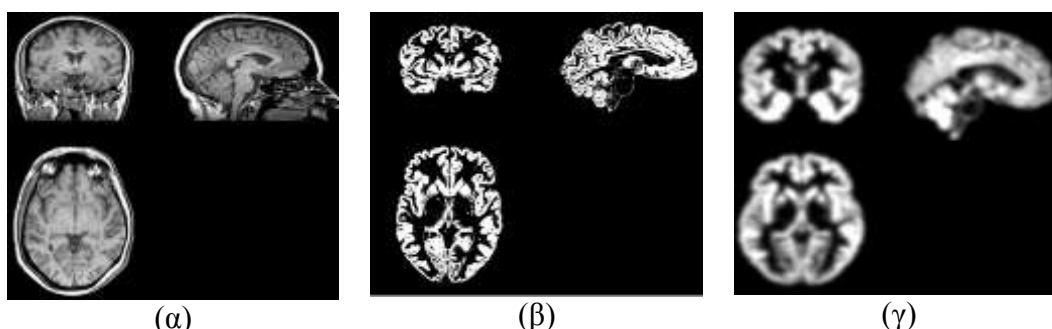
Πολλές μελέτες έχουν προταθεί για τον χαρακτηρισμό και την πρόβλεψη της νόσου Αλτσχάιμερ (Desikan, 2009; Vemuri, 2009; Hinrichs, 2011; Weiner, 2012) με τους σημαντικότερους βιοδείκτες τον όγκο του εγκεφαλικού ιστού (brain volume) και το πάχος του εγκεφαλικού φλοιού (cortical thickness). Π.χ., ο ιππόκαμπος των ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ μετρήθηκε κατά ένα τρίτο μικρότερος από ό, τι σε υγιή άτομα (Villain, 2008) ενώ η μεσιακή κροταφική περιοχή κρίθηκε η πιο αποτελεσματική περιοχή στον εγκέφαλο για τον εντοπισμό ασθενών με ήπια γνωστική εξασθένηση (MCI) (Qiu, 2009). Μια πρόσφατη μελέτη βασισμένη σε χαρακτηριστικά 3d υφής από εικόνες εγκεφάλου εντόπισε διαφορές μεταξύ των ιστών των ατόμων με νόσο Αλτσχάιμερ, ατόμων με ήπια διαγνωστική ανεπάρκεια και υγιών ατόμων (Liu, 2017). Μια άλλη μελέτη εξέτασε το συνδυασμό χαρακτηριστικών του ιππόκαμπου (όγκος ιπποκάμπου, φλοιώδους πάχους, σχήματος/υφής) για τη διάγνωση μεταξύ ατόμων με νόσο Αλτσχάιμερ, ατόμων με ήπια διαγνωστική ανεπάρκεια και υγιών ατόμων με την υφή του ιππόκαμπου να προκύπτει ως το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό για την

πρόβλεψη της άνοιας, ακολουθούμενη από τον όγκο του ιππόκαμπου, τον όγκο της κοιλίας και το πάχος του βρεγματικού λοβού (Sorensen, 2017). Τα χαρακτηριστικά υφής και σχήματος έχουν αποδειχθεί ως ισχυροί βιοδείκτες της νόσου Αλτσχάιμερ και από πολλές άλλες σχετικές μελέτες (Liu, 2017; Sorensen, 2017; Dolph, 2017; Liu, 2016; Martinez-Murcia, 2017, Sorensen, 2016; Keserwani; 2016; Hwang, 2016; Oppedal, 2017, Zhao et al., 2017; Schroeder et al., 2017, Chaddad et al., 2018).

Έχουν επικρατήσει δύο κύριες κατηγορίες για την εξαγωγή βιοδεικτών νευροαπεικόνισης AD: (1) μαγνητική μορφομετρική ανάλυση και (2) η μαγνητική ογκομετρική ανάλυση περιοχής ενδιαφέροντος (volumetric ROI analysis).

A. Μαγνητική μορφομετρική ανάλυση (Voxel-based morphometry - VBM)

Η τεχνική βασίζεται σε ανάλυση στο επίπεδο του voxel. Ο όρος voxel προέρχεται από τις λέξεις VOlumetric και piXEL και αντιπροσωπεύει ένα τρισδιάστατο pixel. Για την ανάλυση χρησιμοποιούνται T1W τρισδιάστατες εικόνες. Απλουστεύοντας κατά το δυνατό τη διαδικασία θα λέγαμε ότι η τυπική VBM ανάλυση ενός αριθμού εικόνων-δεδομένων βασίζεται σε 4 στάδια. Το πρώτο στάδιο είναι η κανονικοποίηση στο χώρο (spatial normalization). Με τον όρο αυτό εννοείται η μετατροπή κάθε εικόνας χωριστά σε ένα κοινό τρισδιάστατο πλαίσιο με βάση συγκεκριμένα πρότυπα, έτσι ώστε εικόνες διαφορετικών ομάδων να είναι συγκρίσιμες. “Διορθώνονται” δηλαδή διαφορές που αφορούν στο σχήμα της κεφαλής ή τη θέση κατά την εξέταση. Το δεύτερο στάδιο είναι η κατάτμηση (segmentation). Πρόκειται για τον διαχωρισμό σε φαιά, λευκή ουσία και εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Το επόμενο βήμα είναι η εξομάλυνση (smoothing) της εικόνας ώστε να αμβλυνθούν διαφορές που οφείλονται σε τυχόν ιδιότυπη μορφολογία του φλοιού πχ περιελίξεις ελίκων (εικόνα 1.2.α-γ). Ακολουθεί η στατιστική ανάλυση όπου γίνεται σύγκριση στοιχείο προς στοιχείο (voxel by voxel) των εικόνων όπου εντοπίζονται οι περιοχές που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Με τη βοήθεια ανατομικών χαρτών αναφοράς υπολογίζεται η πιθανότητα για την αντιστοιχία τους με συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές (Whitwell, 2009; Ashburner et al., 2000; Ashburner, 2009; Astrakas et al., 2010).



Εικόνα 1.2. (α) Μαγνητική απεικόνιση εγκεφάλου, (β) τμηματοποιημένη εικόνα και (γ) εξομαλυσμένη εικόνα.

Η συνεργασία επιστημόνων και ερευνητικών εργαστηρίων από διάφορους τομείς και η ανάπτυξη βελτιστοποιημένων (optimized) προγραμμάτων λογισμικού έχουν οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στην ανάπτυξη ενός ουσιαστικά νέου επιστημονικού πεδίου της υπολογιστικής (computational) ανατομίας και νευροαπεικόνισης (Ashburner et al., 2000). Το λογισμικό είναι διαθέσιμο σε πακέτα προγραμμάτων

όπως το Statistical Parameter Mapping (SPM- Wellcome Department of Cognitive Neurology, UK) το οποίο λειτουργεί στη μαθηματική πλατφόρμα MATLAB (Mathworks, Sherborn, MA, USA) και το FSL-VBM (FMRIB Software Library, Release 4.1, (c) 2008, The University of Oxford) (Smith et al., 2004).

B. Μαγνητική ογκομετρική ανάλυση περιοχής ενδιαφέροντος (volumetric ROI analysis).

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί τις δομικά (sMRI) ή λειτουργικά (fMRI) προκαθορισμένες περιοχές του εγκεφάλου και εξάγει αντιπροσωπευτικά χαρακτηριστικά από κάθε περιοχή (Walhovd, 2010; Cuingnet, 2011). Αυτές οι μελέτες βασίζονται σε συγκεκριμένες υποθέσεις σε ανώμαλες περιοχές του εγκεφάλου. Για παράδειγμα, ορισμένες μελέτες έχουν υιοθετήσει τον όγκο της φαιάς ουσίας (Zhang, 2017), τον όγκο του υπόκαμπου (Dubois, 2015) και το πάχος του φλοιού (Walhovd, 2010; Lötjönen, 2011).

Οι μετρήσεις του πάχους του φλοιού (Cortical thickness) υπολογίζονται από την απόσταση μεταξύ της επιφάνειας της φαιάς και της λευκής ουσίας σε κάθε σημείο (ανά ημισφαίριο) σε ολόκληρο το φλοιώδες μανδύα (Fischl et al., 2000) και έχουν επικυρωθεί μέσω ιστολογικών (Rosas et al., 2002) και χειροκίνητων μετρήσεων (Salat et al., 2004; Dickerson et al., 2009).

Οι μετρήσεις της ατροφίας του εγκεφάλου έχουν δείξει υψηλή συσχέτιση με την πραγματική ατροφία, με νευροπαθολογικές αλλαγές και με τη γνωστική εξασθένηση (Whitwell, 2008). Ο υπόκαμπος και/ή η έσω κροταφική λοβιακή ατροφία έχουν ήδη ενσωματωθεί στο διαγνωστικό πλαίσιο της νόσου Alzheimer (Jack, 2018). Αν και η οπτική αξιολόγηση της ατροφίας του εγκεφάλου χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική, χαρακτηρίζεται από υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών και χαμηλή ευαισθησία (Ross, 2015). Αντίθετα, η ογκομετρική μέτρηση της ατροφίας του εγκεφάλου μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως απεικονιστικός δείκτης για την κλινική διαφορική διάγνωση και πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου καθώς η ποσοτική ογκομετρική μέθοδος μέτρησης έχει καλή επαναληψιμότητα και αξιοπιστία (Brewer et al., 2009; Min et al., 2017).

Υπάρχουν πολλά ελεύθερα διαθέσιμα πακέτα λογισμικού για μετρήσεις όγκου εγκεφάλου: FSL (Jenkinson, 2012), Voxel- Based Morphometry (Ashburner, 2000), FreeSurfer (Fischl, 2012) και Statistical Parametric Mapping (Ashburner, 2005). Η ένταση εργασίας στην κλινική καθημερινότητα των ερευνητικών λογισμικών έχει εισάγει την ανάγκη για κατάλληλα σχεδιασμένο λογισμικό. Ο FDA έχει εγκρίνει πολλά εμπορικά διαθέσιμα λογισμικά για μετρήσεις όγκου: NeuroQuant (Ochs, 2015; Ross, 2018), Neuroreader (Tanpitukrongse, 2017) και MSmetrix (Steenwijk, 2017). Μεταξύ αυτών, το NeuroQuant® (NQ, CorTechs Labs) είναι το περισσότερο ευρέως χρησιμοποιούμενο λογισμικό λόγω της παροχής πληροφοριών σχετικά με τους φλοιούς τόσο των ημισφαιρίων όσο και του όγκου της λευκής ουσίας. Επιπλέον, παρέχει κανονικοποιημένες πληροφορίες για τα δεδομένα των ασθενών λαμβάνοντας υπόψη τον ενδοκρανιακό όγκο (ICV) και τη σχετική αναφορά ατροφίας σε σύγκριση με φυσιολογικά δεδομένα (Brewer, 2009; Min, 2017, Ochs, 2015). Το πιο πρόσφατα κλινικά διαθέσιμο λογισμικό είναι το Inbrain® (IB, MIDAS Information Technology Co., Ltd.), το οποίο έχει εγκριθεί από τον κορεατικό FDA και βασίζεται στην πλατφόρμα FreeSurfer (Cho, 2012; Lee, 2018). Ενώ το NQ παρέχει μόνο μετρήσεις

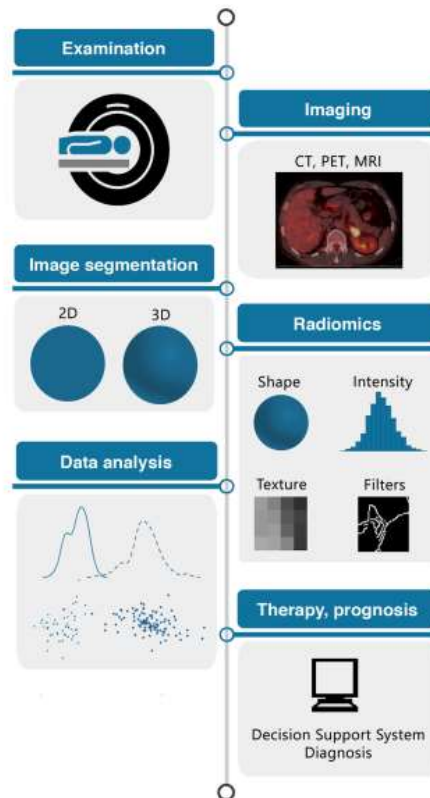
Ανάλυση ακτινομικών (radiomics) δεικτών από σύγχρονες υπολογιστικές τεχνικές βασισμένες στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

όγκου των δομών του εγκεφάλου, το IB παρέχει όχι μόνο μετρήσεις όγκου αλλά και φλοιώδη πάχη (Lee, 2021).

1.4 Ανάλυση εικόνας βάση Ακτινομικών χαρακτηριστικών (Radiomics)

Η ακτινομική ανάλυση στοχεύει στην ενίσχυση της εξαγωγής πληροφορίας από δεδομένα διαθέσιμα στους κλινικούς ιατρούς. Η μαθηματική επεξεργασία της χωρικής πληροφορίας των τόνων του γκρι της εικόνας μπορεί να προσφέρει στην ποσοτικοποίηση της υφής και κατόπιν να αξιολογηθεί με μεθόδους τεχνητής νοημοσύνης. Ωστόσο, διάφοροι τεχνικοί παράγοντες επηρεάζουν τα εξαγόμενα ραδιομικά χαρακτηριστικά (van Timmerman et al., 2020).

Η τυπική ροή εργασίας της ανάλυσης ακτινομικής παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.3, το οποίο απεικονίζει κάθε ένα από τα απαιτούμενα βήματα.



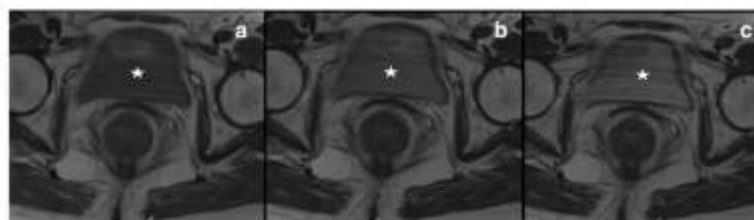
Εικόνα 1.3. Σχηματικό διάγραμμα ακτινομικής ανάλυσης. Μετά τη λήψη εικόνας και την τμηματοποίηση των περιοχών ενδιαφέροντος υπολογίζονται τα ακτινομικά χαρακτηριστικά. Με τη χρήση τεχνητής νοημοσύνης είναι δυνατή η υποβοήθηση του γιατρού για την εκτίμηση κινδύνου του εξεταζόμενου (van Timmeren et al., 2020).

1.4.1 Λήψη εικόνας

Οι συνήθειες τεχνικές κλινικής απεικόνισης παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία στις παραμέτρους δειγματοληψίας όπως: χωρική δειγματοληψία εικόνας, χορήγηση σκιαγραφικών μέσων, τύπος ακολουθίας, χρόνος ηχούς (echo time), χρόνος επανάληψης, αριθμός διεγέρσεων (number of excitations) και πολλές άλλες παράμετροι ακολουθίας της μαγνητικής τομογραφικής απεικόνισης. Τα χαρακτηριστικά που λαμβάνονται από εικόνες που αποκτήθηκαν με διαφορετικά

πρωτόκολλα απόκτησης χρησιμοποιώντας το ίδιο απεικονιστικό σύστημα στο ίδιο ίδρυμα ή αποκτήθηκαν από διαφορετικά ιδρύματα με διαφορετικά απεικονιστικά συστήματα σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών, μπορεί να επηρεαστούν από διαφορετικές παραμέτρους, αντί να αντικατοπτρίζουν διαφορετικές βιολογικές ιδιότητες των ιστών. Επίσης, ορισμένες ρυθμίσεις απόκτησης και ανακατασκευής εικόνας μπορεί να αποδώσουν διαφορετικές τιμές χαρακτηριστικών όταν εξάγονται από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις υπό τις ίδιες συνθήκες. Μια προσέγγιση για να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα είναι ο αποκλεισμός χαρακτηριστικών που επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τις παραμέτρους απόκτησης και ανακατασκευής εικόνας (Rizzo et al., 2018).

Η ένταση σήματος στη μαγνητική τομογραφία προκύπτει από τις φυσικές ιδιότητες των ιστών καθώς και παραμέτρους που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά του απεικονιστικού συστήματος και τις ρυθμίσεις αυτού. Για μια δεδομένη αλληλουχία T1 ή T2, η ένταση του ογκοστοιχείου δεν έχει σταθερή αριθμητική τιμή για το ίδιο τμήμα ιστού. Ακόμη και κατά τη σάρωση του ίδιου ασθενούς στην ίδια θέση με τον ίδιο σαρωτή χρησιμοποιώντας την ίδια αλληλουχία σε δύο ή περισσότερες συνεδρίες, η ένταση του σήματος μπορεί να αλλάξει (εικόνα 1.4), ενώ η αντίθεση των ιστών να παραμένει αναλλοίωτη (Madabhushi et al., 2006). Η διόρθωση για αυτό το φαινόμενο είναι απαραίτητη ώστε η σύγκριση των ακτινομικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ασθενών να μη χάσει τη σημασία της καθώς εξαρτάται από την αριθμητική τιμή της έντασης του ογκοστοιχείου. Μια δυνατότητα είναι ανάλυση υφής με ακτινομικά χαρακτηριστικά που ποσοτικοποιούν τη σχέση μεταξύ των εντάσεων voxel, όπου οι αριθμητικές τιμές δεν εξαρτώνται από την ατομική ένταση voxel. Άλλος τρόπος είναι να προηγηθεί κανονικοποίηση των τιμών έντασης των εικονοστοιχείων (Madabhushi et al., 2006). Οι μελέτες που διερευνούν την επίδραση των παραμέτρων λήψης μαγνητικής τομογραφίας στην αξιοπιστία των ραδιομικών χαρακτηριστικών εξετάζουν την πολυπλοκότητα της τεχνικής και τη χαμηλή διαθεσιμότητα των κατάλληλων δοκιμίων (phantoms). Τα χαρακτηριστικά υφής είναι ευαίσθητα στις διακυμάνσεις των παραμέτρων απόκτησης, π.χ., η υψηλή χωρική ανάλυση προκαλεί υψηλή ευαισθησία (Mayerhoefer et al., 2009).



Εικόνα 1.4. Εικόνες T2 axial, όπου η δειγματοληψία έγινε με τις ίδιες παραμέτρους εκτός από την παράμετρο echo time, η οποία έχει τιμές (a) 34ms, (b) 90ms και (c) 134ms (Rizzo et al., 2018).

1.4.2 Τμηματοποίηση

Για οποιαδήποτε προσέγγιση ακτινομικής ανάλυσης, η οριοθέτηση (τμηματοποίηση) της περιοχής (ROI) ή του όγκου (VOI) ενδιαφέροντος σε δισδιάστατη (2D) ή τρισδιάστατη (3D) απεικόνιση, αντίστοιχα, είναι το κρίσιμο πρώτο βήμα. Τα ROI/VOI είναι οι περιοχές στις οποίες γίνεται ο υπολογισμός των ακτινομικών χαρακτηριστικών. Η τμηματοποίηση εικόνας πραγματοποιείται με χειροκίνητη περιγραφή, ημιαυτόματα (ανάπτυξη περιοχής – region growing, κατωφλίωση – thresholding), ή πλήρως αυτόματα (αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης – Deep Learning). Μια ποικιλία διαφορετικών λύσεων λογισμικού — είτε ανοιχτού κώδικα είτε

εμπορικών — είναι διαθέσιμες, όπως 3D Slicer (Fedorov et al., 2012), MITK, ITK-SNAP, MeVisLab, LifEx ή ImageJ (Abràmoff et al., 2004), για να αναφέρουμε μόνο μερικά εργαλεία ανοιχτού κώδικα που χρησιμοποιούνται συχνά, για τα οποία υπάρχουν μελέτες διασύγκρισης (Kresanova et al., 2018; Lee et al., 2015). Η αυτοματοποιημένη τμηματοποίηση εικόνας αποφεύγει τη μεταβλητότητα των ακτινομικών χαρακτηριστικών μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών. Ωστόσο, η γενίκευση των εκπαιδευμένων αλγορίθμων επί του παρόντος είναι ένας σημαντικός περιορισμός και η εφαρμογή αυτών των αλγορίθμων σε ένα διαφορετικό σύνολο δεδομένων συχνά οδηγεί σε πλήρη αποτυχία (van Timmeren et al., 2020).

1.4.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Η εξαγωγή χαρακτηριστικών ενός ROI/VOI αναφέρεται στη χρήση μαθηματικών εργαλείων για την ποσοτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του ROI/VOI. Δεδομένου ότι υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τρόποι και τύποι για τον υπολογισμό αυτών των χαρακτηριστικών, συνιστάται η τήρηση των οδηγιών της Πρωτοβουλίας Τυποποίησης Βιοδεικτών Εικόνας (Image Biomarker Standardization Initiative - IBSI) (Zwanenburg et al., 2020), οι οποίες προτείνουν κοινά αποδεκτούς τυποποιημένους υπολογισμούς ακτινομικών χαρακτηριστικών. Υπάρχουν διάφοροι τύποι ακτινομικών χαρακτηριστικών, που βασίζονται στο ιστόγραμμα της έντασης των εικονοστοιχείων, σε χαρακτηριστικά σχήματος και χαρακτηριστικά υφής, σε χαρακτηριστικά που βασίζονται σε μετασχηματισμούς και ακτινικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον, διαφορετικοί τύποι φίλτρων (π.χ. φίλτρα κυματιδίων ή Gaussian) μπορούν να εφαρμοστούν στο βήμα της εξαγωγής χαρακτηριστικών. Τα ακτινομικά χαρακτηριστικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν στις ακόλουθες υποομάδες (Papadimitroulas, 2021):

- Τα χαρακτηριστικά σχήματος (Shape features) (Kumar, 2012), τα οποία ποσοτικοποιούν το σχήμα και τις γεωμετρικές της ιδιότητες της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI).
- Τα στατιστικά χαρακτηριστικά πρώτης τάξης (First-order statistics features), τα οποία ποσοτικοποιούν την κατανομή του ιστογράμματος υπολογίζοντας τις μέσες, διάμεσες, μέγιστες, ελάχιστες τιμές των εντάσεων των ογκοστοιχείων στην εικόνα, καθώς και την ασυμμετρία τους και την κύρτωση.
- Τα στατιστικά χαρακτηριστικά δεύτερης τάξης (Second-order statistics features) περιλαμβάνουν τα λεγόμενα χαρακτηριστικά υφής (Haralick et al., 1973), τα οποία λαμβάνονται υπολογίζοντας τις στατιστικές σχέσεις μεταξύ γειτονικών voxels. Παρέχουν ένα μέτρο της χωρικής διάταξης των τιμών έντασης των voxels, και ως εκ τούτου της ετερογένειας εντός της βλάβης, όπως: (α) Πίνακας συν-εμφάνισης των τόνων του γκρι (GLCM) (Nanni et al., 2013), που ποσοτικοποιεί τη χωρική κατανομή των τιμών έντασης των εικονοστοιχείων μέσα σε μια 3d εικόνα, (β) Πίνακας μήκους διαδρομής των τόνων του γκρι (GLRLM) (Xiaoou, 1998; Galloway, 1975), που ποσοτικοποιεί διαδοχικά voxels με την ίδια ένταση κατά μήκος σταθερών κατευθύνσεων χαρακτηρίζοντας έτσι τις κοινές διαβαθμίσεις των τιμών έντασης των voxels προς οποιαδήποτε κατεύθυνση, (γ) Πίνακας μεγέθους ζωνών τόνων του γκρι (GLSZM) (Thibault et al., 2009), που ποσοτικοποιεί τον αριθμό των συνδεδεμένων voxels που μοιράζονται την ίδια τιμή έντασης, σε μια εικόνα 3D, (δ) Πίνακας γειτονικών διαφορών των τόνων του γκρι (NGTDM), που ποσοτικοποιεί τη διαφορά μεταξύ μιας τιμής γκρι και της μέσης τιμής γκρι των γειτόνων της σε απόσταση δ (Amadasun et al., 1989),

- (ε) Πίνακας εξάρτησης γειτονικών τόνων του γκρι (NGLDM) (Sun et al., 1982), που ποσοτικοποιεί τον αριθμό των συνδεδεμένων voxels σε απόσταση d που εξαρτώνται από το κεντρικό voxel.
- Τα στατιστικά χαρακτηριστικά υψηλότερης τάξης (Higher-order statistics features) (Rizzo, 2018), τα οποία εξάγονται μετά την εφαρμογή φίλτρων ή μαθηματικών μετασχηματισμών στις εικόνες, και ποσοτικοποιούν επαναλαμβανόμενα ή μη επαναλαμβανόμενα μοτίβα, την καταστολή του θορύβου ή την επισήμανση λεπτομερειών. Αυτά περιλαμβάνουν την ανάλυση fractal, τις συναρτήσεις Minkowski, τον μετασχηματισμό κυματιδίων και τους μετασχηματισμούς Laplacian των φιλτραρισμένων εικόνων Gaussian, οι οποίοι μπορούν να εξαγάγουν περιοχές με όλο και πιο χονδροειδή μοτίβα υφής (coarse texture patterns).

Η ποσοτικοποίηση των χαρακτηριστικών υφής της εικόνας, καθώς και η χρήση φίλτρων και μαθηματικών μετασχηματισμών για την επεξεργασία σημάτων χρησιμοποιείται πολλά χρόνια (Haralick, 1973). Ως εκ τούτου, η κύρια καινοτομία της ακτινομικής βασίζεται στην κατάληξη -omics, που δημιουργήθηκε αρχικά για τους κλάδους της μοριακής βιολογίας. Αυτό αναφέρεται στην ταυτόχρονη χρήση πολλών παραμέτρων που εξάγονται από μία μόνο περιοχή ενδιαφέροντος, οι οποίες επεξεργάζονται μαθηματικά με προηγμένες στατιστικές μεθόδους θεωρώντας ότι ένας κατάλληλος συνδυασμός αυτών, μαζί με κλινικά δεδομένα, μπορεί να εκφράσει σημαντικές ιδιότητες των ιστών, χρήσιμες για τη διάγνωση, την πρόγνωση ή τη θεραπεία σε έναν μεμονωμένο ασθενή (εξατομίκευση). Επιπλέον, η ακτινομική ανάλυση εκμεταλλεύεται την εμπειρία ανάλυσης δεδομένων που αναπτύχθηκε από άλλους κλάδους εκτός της μοριακής βιολογίας, καθώς και από αναλύσεις μεγάλων βάσεων δεδομένων (Rizzo, 2018).

Δυσκολίες προκύπτουν κατά την επιλογή των παραμέτρων που θα εξαχθούν από τις εικόνες καθώς οι μέθοδοι ανάλυσης δεδομένων εξαρτώνται μεταξύ άλλων και από τον αριθμό των μεταβλητών εισόδου που μπορεί να επηρεάσουν το τελικό αποτέλεσμα. Μια προσέγγιση είναι ο υπολογισμός του συνόλου των χαρακτηριστικών που παρέχονται από το εργαλείο υπολογισμού και ακολούθως να επιλεγούν παράμετροι με ανάλυση συσχέτισης και επαναληψιμότητας (correlation and redundancy analysis) (Ollers et al., 2008). Μια άλλη προσέγγιση είναι να γίνει μια a priori επιλογή των χαρακτηριστικών, με βάση τον μαθηματικό ορισμό τους, εστιάζοντας στις παραμέτρους που μπορούν εύκολα να ερμηνευθούν από την άποψη της οπτικής εμφάνισης ή να συνδεθούν άμεσα με ορισμένες βιολογικές ιδιότητες του ιστού. (Suzuki, 2017; Peeken et al., 2018; Giger, 2018; Rizzo, 2018).

1.4.4 Ανάλυση δεδομένων

Για τον εντοπισμό των κατάλληλων χαρακτηριστικών με πιθανή κλινική εφαρμογή, καθώς πολλά από τα εξαγόμενα ακτινομικά χαρακτηριστικά είναι περιττά, η ακτινομική ανάλυση περιλαμβάνει συνήθως δύο κύρια βήματα:

- Μείωση διαστάσεων και επιλογή χαρακτηριστικών.
- Ανάλυση συσχέτισης με ένα ή περισσότερα συγκεκριμένα αποτελέσματα.

Έχουν συγκριθεί διαφορετικές μέθοδοι μείωσης διαστάσεων/επιλογής χαρακτηριστικών και ταξινόμησης μοντέλων (Zhang et al., 2017; Parmar et al., 2015). Οι δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενες προσεγγίσεις είναι η ανάλυση συστάδων

(Balagurunathan et al., 2014; Parmar et al., 2015; Rizzo et al., 2018) και η ανάλυση των κύριων συνιστωσών (PCA) (Zhang et al., 2017; Huynh et al., 2017). Η ανάλυση συστάδων στοχεύει στη δημιουργία ομάδων παρόμοιων χαρακτηριστικών (clusters) με υψηλή επαναληψιμότητα (high redundancy) εντός του συμπλέγματος και χαμηλή συσχέτιση (low correlation) μεταξύ των συμπλεγμάτων και απεικονίζεται συνήθως από έναν χάρτη θερμότητας συστάδων (Wilkinson et al., 2009). Ένα μόνο χαρακτηριστικό επιλέγεται από κάθε σύμπλεγμα ως αντιπροσωπευτικό για να χρησιμοποιηθεί ακολούθως στην ανάλυση συσχέτισης (Parmar et al., 2015; Rizzo et al., 2018). Όλα τα επιλεγμένα χαρακτηριστικά που θεωρούνται αναπαραγώγιμα, χρηστικά και μη επαναλαμβανόμενα μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για ανάλυση διασύνδεσης αποτελεσμάτων με τη μέθοδο διόρθωσης Bonferroni ή την λιγότερο συντηρητική ψευδείς διορθώσεις του ποσοστού διορθώσεων (false discovery rate corrections) (Hochberg et al., 1990).

1.4.5 Πρόγνωση (κατασκευή μοντέλων)

Για τη δημιουργία ενός μαθηματικού μοντέλου για την πρόβλεψη μιας μεταβλητής αποτελέσματος ή απόκρισης χρησιμοποιούνται διαφορετικές προσεγγίσεις ανάλυσης, που εξαρτώνται από τον σκοπό της μελέτης και την κατηγορία αποτελεσμάτων. Κυμαίνονται από στατιστικές μεθόδους έως προσεγγίσεις εξόρυξης δεδομένων/μηχανικής μάθησης, όπως τυχαία δάση (Parmar et al., 2015; Breiman, 2001), νευρωνικά δίκτυα, γραμμική παλινδρόμηση (Eschrich et al., 2005), λογιστική παλινδρόμηση (Rizzo, 2018), ελάχιστος απόλυτος χειριστής συρρίκνωσης και επιλογής (least absolute shrinkage and selection operator) (Tibshirani, 1996) και παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων Cox (Cox proportional hazards regression) (Shedden et al., 2008). Προηγούμενες μελέτες που συνέκριναν διαφορετικές προσεγγίσεις κατασκευής μοντέλων διαπίστωσαν ότι η μέθοδος τυχαίας ταξινόμησης των δασών (random forest classification) είχε την υψηλότερη προγνωστική απόδοση (Zhang et al., 2017; Parmar et al., 2016).

Ενώ πολλές ερευνητικές προσπάθειες στοχεύουν στην τυποποίηση της ακτινομικής ανάλυσης, η μετάφραση στην κλινική πρακτική απαιτεί επίσης επαρκή εφαρμογή των αναλύσεων ακτινομικής στην κλινική ροή εργασίας μόλις το ζήτημα της τυποποίησης έχει αντιμετωπιστεί επαρκώς και η κλινική χρησιμότητα έχει αποδειχθεί σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές. Σε μια μελλοντική ροή εργασίας, τα γνωστά σημαντικά χαρακτηριστικά ακτινομικής θα πρέπει να εμφανίζονται μαζί με άλλους ποσοτικούς βιοδείκτες απεικόνισης και τις ίδιες τις εικόνες. Το σύνολο αυτών των πληροφοριών θα μπορούσε να υποστηρίξει τον γιατρό στην κλινική απόφαση ή και να εκτιμήσει προγνωστικούς παράγοντες (Timmerman et al., 2020).

1.4.6 Ερμηνευτικότητα των ακτινομικών

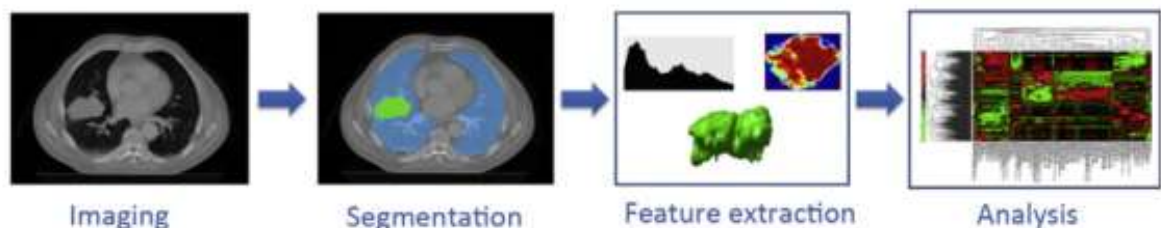
Αν και υπάρχει πληθώρα ερευνητικών και ανασκοπικών μελετών που διερευνούν την εξαγωγή ακτινομικών χαρακτηριστικών και τον βέλτιστο συνδυασμό με άλλους βιοδείκτες διάγνωσης σε κλινικές εφαρμογές, το IBSI παρείχε κατευθυντήριες γραμμές και ονοματολογίες και ορισμούς ακτινομικής ανάλυσης (Zwanenburg et al., 2020). Ωστόσο, υπάρχει περιορισμός στη μετάφραση αυτών των διαδικασιών στην ογκολογική πρακτική και στην επεξήγησή τους στην κλινική πρακτική. Μέχρι τώρα, το μεγαλύτερο μέρος της ραδιομικής εξαγωγής και της ανάλυσης βιοδεικτών

απεικόνισης χρησιμοποιούνται ως "μαύρο κουτί", καθιστώντας αδύνατη την κλινική μετάφραση της χρήσης τους (Avanzo et al., 2020).

Μία βελτιωμένη επεξήγηση των μοντέλων ακτινομικής ανάλυσης, ειδικά αν αυτά βασίζονται σε μεθόδους βαθιάς μάθησης, μπορούν να βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα μοντέλα που αναπτύσσονται ενδεχομένως αποτυγχάνουν σε νέα δεδομένα. Επίσης, οι τελικοί χρήστες, όπως οι γιατροί, θα μπορούν να κατανοήσουν καλύτερα την εσωτερική λειτουργία του ιατρικού λογισμικού, στο οποίο βασίζονται για τη λήψη αποφάσεων για τη διαχείριση των ασθενών, γεγονός που θα αυξήσει την εμπιστοσύνη τους στο να βασίζονται σε αυτό. Με τη σειρά του, η εμπιστοσύνη των ασθενών στα εργαλεία θα αυξηθεί εάν ο γιατρός μπορεί να τους εξηγήσει γιατί εμπιστεύεται το συγκεκριμένο ιατρικό λογισμικό.

Η έννοια της επεξηγήσιμης Τεχνητής Νοημασύνης (xAI - eXplainable Artificial Intelligence) είναι πολύ ευρεία και κυμαίνεται από τις αλληλεπιδράσεις του ανθρώπου στον υπολογιστή έως την οπτικοποίηση και τις μετρήσεις ερμηνευτικότητας (Doshi-Velez et al., 2017). Ο απώτερος στόχος είναι το προγνωστικό μοντέλο, που θα αναπτυχθεί για το αποτέλεσμα της θεραπείας, να παρέχει προστιθέμενη αξία σε προγνωστικούς παράγοντες, που χρησιμοποιούνται συνήθως, με σκοπό τη βελτίωση της ακρίβειας αξιολόγησης κινδύνου βάσει των χαρακτηριστικών των περιοχών ενδιαφέροντος της ιατρικής εικόνας (εικόνα 1.5).

Η εικόνα 1.5 απεικονίζει ένα διάγραμμα ροής της ακτινομικής ανάλυσης: Στην ιατρική εικόνα, η τμηματοποίηση εφαρμόζεται για να οριστεί η περιοχή του όγκου. Από αυτή την περιοχή εξάγονται τα χαρακτηριστικά εικόνας, που βασίζονται π.χ. στην ένταση, σχήμα και υφή του όγκου. Τέλος, τα χαρακτηριστικά εικόνας ελέγχονται για την προγνωστική τους δύναμη, ή συνδέονται με το στάδιο της νόσου ή με γονιδιακή έκφραση (Lambin et al., 2012).



Εικόνα 1.5. Διάγραμμα ροής ακτινομικής ανάλυσης (Lambin et al., 2012).

2. Μεθοδολογία

2.1 Βάση δεδομένων: OASIS-3

Η βάση δεδομένων που χρησιμοποιείτε στην παρούσα εργασία είναι η OASIS-3 (LaMontagne et al., 2019), η οποία αποτελείται από ένα σύνολο δεδομένων έως 4096 μαγνητικές τομογραφίες. Η OASIS-3 είναι η μεγαλύτερη βάση δεδομένων εικόνων (longitudinal) μαγνητικής τομογραφίας που αποτελείται από 1068 άτομα (ηλικιακή ομάδα 46 έως 95 ετών), που συλλέχθηκαν σε μια περίοδο 15 ετών (Jain et al, 2021).

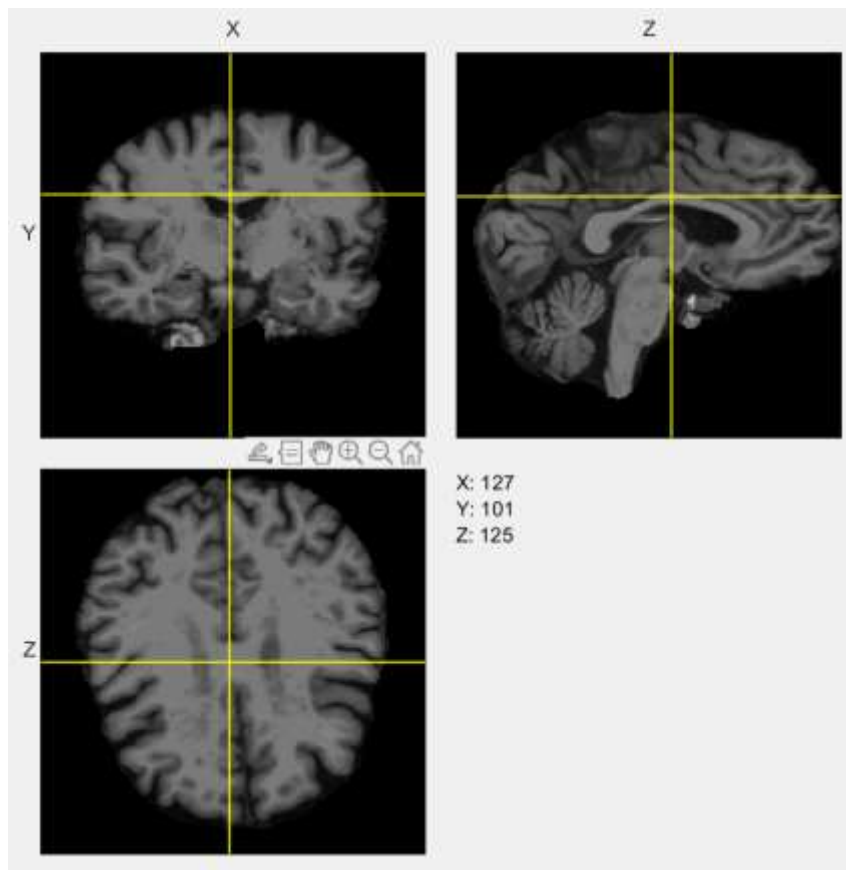
Το αρχείο σχολιασμού της OASIS-3 περιέχει τις ακόλουθες πληροφορίες: ID, M/F, Hand, Age, Education (Educ), Κοινωνικοοικονομική κατάσταση (SES), MMSE, CDR, εκτιμώμενος συνολικός ενδοκρανιακός όγκος (eTIV), κανονικοποιημένος όγκος ολόκληρου του εγκεφάλου (nWBV) και συντελεστής κλιμάκωσης άτλαντα (ASF). Το «Educ» υποδεικνύει τα έτη εκπαίδευσης, το SES χρησιμοποιεί τον δείκτη Hollinshead της κοινωνικής θέσης, η βαθμολογία MMSE και η κλίμακα CDR καθορίστηκαν μετά από ιατρική εξέταση, τα eTIV και nWBV υπολογίστηκαν ως τυπικές μέθοδοι για την ανάλυση των ανατομικών χαρακτηριστικών του εγκεφάλου στις εικόνες μαγνητικής τομογραφίας και ο ASF είναι ένας συντελεστής που επιτρέπει τη σύγκριση του εκτιμώμενου συνολικού ενδοκρανιακού όγκου (eTIV) με βάση τις διαφορές στην ανθρώπινη ανατομία. Ο υπολογισμός του nWBV απαιτεί μια προηγούμενη λειτουργία τμηματοποίησης που διαχωρίζει WM, GM και CSF που έχει εκτελεστεί με βάση εκτιμήσεις από το μοντέλο τυχαίου πεδίου Markov και περαιτέρω χειροκίνητες διορθώσεις (Saratxaga et al., 2021).

Οι τιμές CDR κάθε εξεταζόμενου για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο μπορεί να διαφέρουν. Υπάρχουν πολλαπλές σαρώσεις του ίδιου εξεταζόμενου (4-5 φορές) στη χρονική περίοδο των 15 ετών με διαφορετικές τιμές CDR. Ως εκ τούτου, η βάση δεδομένων έχει περισσότερες από 4000 μαγνητικές τομογραφίες. Στην παρούσα εργασία, για κάθε εξεταζόμενο χρησιμοποιήθηκε η τελευταία καταγραφή ακτινολογικών δεδομένων και αντιστοιχήθηκε χρονολογικά με την αντίστοιχη καταγραφή κλινικών δεδομένων. Με αυτό τον τρόπο αποφεύχθηκε η καταγραφή δεδομένων από τον ίδιο ασθενή πολλές φορές, που θα μπορούσε να προκαλέσει αλλοίωση των στατιστικών αποτελεσμάτων. Ο Πίνακας 2.1 περιέχει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τις γνωστικές βαθμολογίες του πληθυσμού της βάσης δεδομένων OASIS-3, που μελετήθηκε. Στις Εικόνες 2.1-3 απεικονίζονται παραδείγματα εξεταζόμενων των τριών κατηγοριών, βάσει των γνωστικών βαθμολογιών.

Πίνακας 2.1. δημογραφικά χαρακτηριστικά και γνωστικές βαθμολογίες του πληθυσμού της βάσης δεδομένων OASIS-3, που μελετήθηκε.

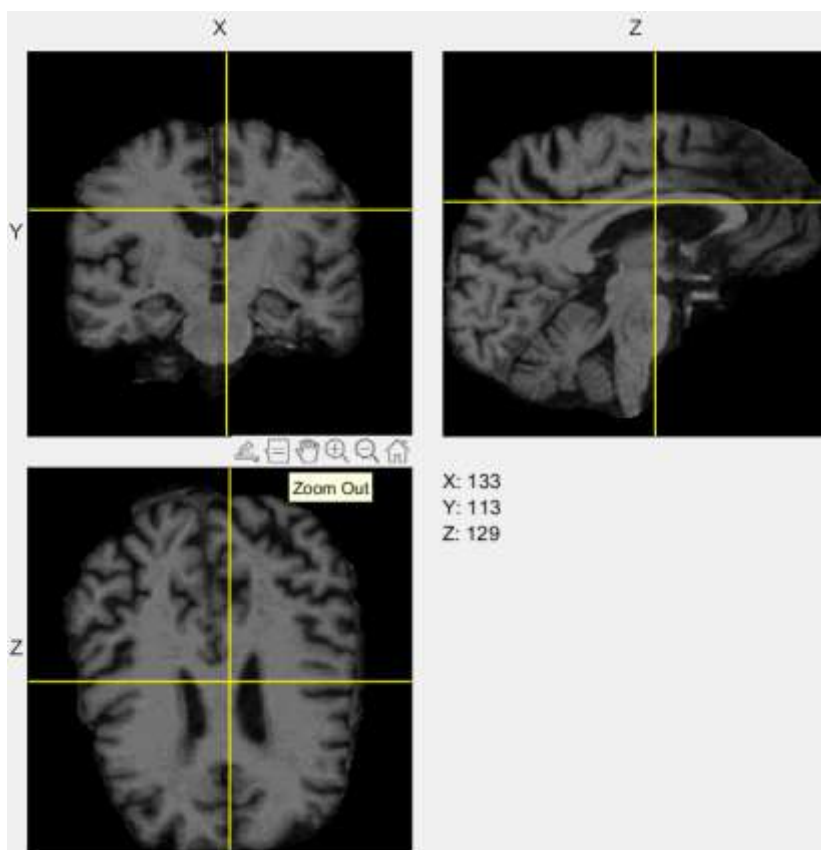
Μεταβλητή	Φ (CDR=0)	MCI (CDR=0.5)	AD (CDR≥1)	Σύνολο
Αριθμός εξεταζόμενων	706	201	86	993
Ηλικία	66.7±9.3	72.7±7.2	73.0±9.0	68.4±9.3
MMSE	29.0±1.2	26.7±2.8	21.4±4.4	27.9±3.0

Φ: Φυσιολογικοί εξεταζόμενοι, MCI: Mild Cognitive Impairment (Ηπια γνωστική εξασθένηση), AD: Alzheimer's Disease (νόσος Αλτσχάιμερ), MMSE: Mini Mental State Examination (Σύντομη εξέταση ψυχικής κατάστασης, CDR: Clinical Dementia Rating (Αξιολόγηση κλινικής άνοιας).

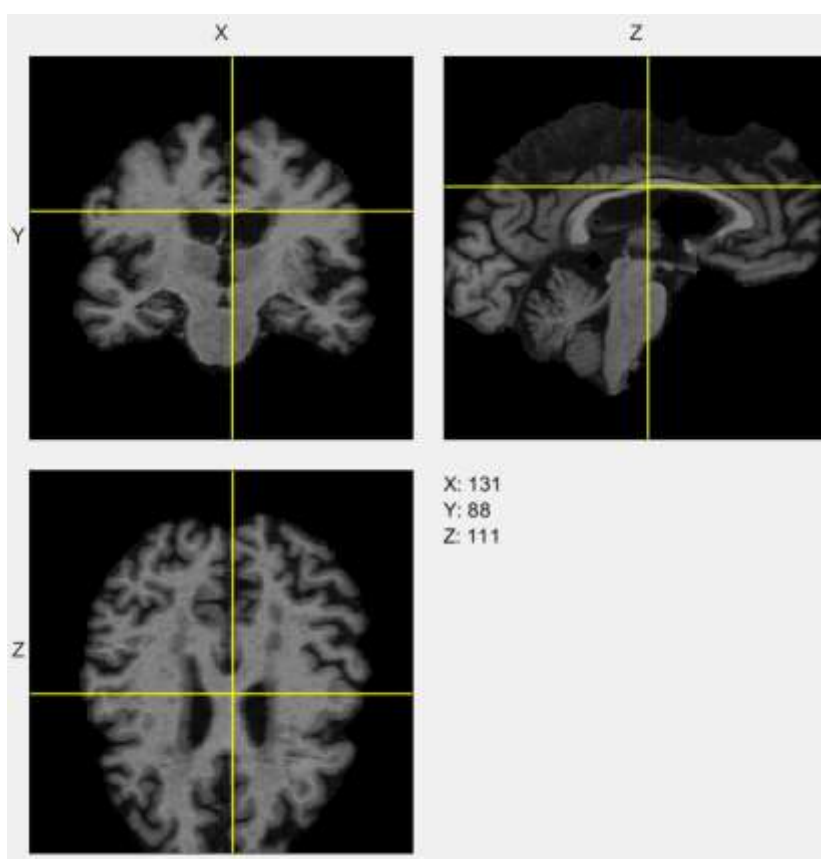


Εικόνα 2.1. Υγιείς Εξεταζόμενος (MMSE=30, CDR=0)

Ανάλυση ακτινομικών (radiomics) δεικτών από σύγχρονες υπολογιστικές τεχνικές βασισμένες στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου



Εικόνα 2.2. Εξεταζόμενος με ήπια γνωστική ανεπάρκεια ($MMSE=27$, $CDR=0.5$)



Εικόνα 2.3. Εξεταζόμενος με νόσο Αλτσχάιμερ ($MMSE=22$, $CDR=1$)

2.2 Εξαγωγή ακτινομικών χαρακτηριστικών

Η εξαγωγή της πληροφορίας από την ιατρική εικόνα, καθώς και η μαθηματική υλοποίηση των απαραίτητων αλγορίθμων, για τον υπολογισμό των ακτινομικών χαρακτηριστικών, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός συνόλου εξειδικευμένων συναρτήσεων, που αποτελούν τμήμα του Matlab Toolbox Radiomics (Vallieres et al., 2015).

Τα ακτινομικά χαρακτηριστικά εξήχθησαν από τη δεξιά και αριστερή περιοχή του υπόκαμπου, όπως αυτές έχουν τμηματοποιηθεί από το FreeSurfer και εμπεριέχονται στα δεδομένα της βάσης δεδομένων OASIS-3, και για κάθε εξεταζόμενο υπολογίστηκε η μέση τιμή αυτών.

Επιλέχθηκε η εξαγωγή παραμέτρων από μία μόνο μαγνητική εξέταση ανά εξεταζόμενο και συγκεκριμένα η τελευταία εξέταση ώστε να μελετηθεί το τελικό στάδιο της νόσου, εφόσον ο εξεταζόμενος είχε νοσήσει από AD.

2.2.1 Ακτινομικές παράμετροι σχήματος

Όγκος (Volume): Ο αριθμός των ογκοστοιχείων που εξήχθη από τις σαρώσεις T2FS πολλαπλασιασμένος με τη διάσταση των ογκοστοιχείων.

Μέγεθος (size): Η μεγαλύτερη διάμετρος της περιοχής του όγκου που εξάγεται από τις σαρώσεις T2FS.

Στερεότητα (solidity): το μικρότερο πολύεδρο που περιέχει την περιοχή του όγκου (ο λόγος του αριθμού των ογκοστοιχείων της περιοχής ενδιαφέροντος προς τον αριθμό των ογκοστοιχείων στο 3d κυρτό μέρος της περιοχής του όγκου). Αυτή η μέτρηση εξάγεται από σαρώσεις T2FS.

Εκκεντρότητα (eccentricity): Το ελλειψοειδές που εφάπτεται στην περιοχή του όγκου χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των Li και Griffiths (2004). Η εκκεντρότητα δίνεται στη συνέχεια από τη σχέση:

$$ecc = \sqrt{1 - \alpha \cdot \beta / \gamma^2}$$

όπου γ είναι ο μεγάλος άξονας του ελλειψοειδούς και α και β ο δεύτερος και ο τρίτος μεγαλύτερος άξονας του ελλειψοειδούς που εφαρμόζεται.

2.2.2 Ακτινομικές παράμετροι πρώτης τάξης (ανάλυση κατανομής ιστογράμματος)

Υπολογίζονται οι παράμετροι κανονικής κατανομής Διακύμανση (*Variance*), Λοξότητα (*Skewness*) και Κύρτωση (*Kurtosis*).

2.2.3 Ακτινομικές παράμετροι δεύτερης τάξης

Τα ακτινομικά χαρακτηριστικά 2^{ης} τάξης κωδικοποιούν ιδιότητες της υφής λαμβάνοντας υπόψη τις σχέσεις των τόνων του γκρι στα γειτονικά ογκοστοιχεία στον όγκο ενδιαφέροντος (VOI – Voxel of Interest). Για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών 2^{ης} τάξης, υπολογίζονται οι πίνακες GLCM (Nanni et al., 2013),

GLRLM (Galloway et al 1975), GLSZM (Thibault et al 2009) και NGTDM (Amadasun et al 1989).

2.2.3.1 Πίνακας συν-εμφάνισης των τόνων του γκρι (GLCM - Gray-Level Co-Occurrence Matrix)

Ο πίνακας GLCM ποσοτικοποιεί τη χωρική κατανομή των τόνων του γκρι στα ογκοστοιχεία σε μια 3d εικόνα (Nanni et al., 2013). Στον Πίνακα 2.2 παρουσιάζονται τα ακτινομικά χαρακτηριστικά 2ης τάξης, που υπολογίστηκαν βάσει του πίνακα GLCM (p), ενώ στην Εικόνα 2.4 παρουσιάζεται ένα παράδειγμα υπολογισμού αυτών (Marentakis, 2017). Όπου $N_g * N_g$ ο τετραγωνικός πίνακας GLCM και L το μέγιστο μήκος διαδρομής (εκφρασμένο σε πλήθος voxels), που ανήκει σε κάποια από τις 13 διευθύνσεις αριθμός των επιπέδων έντασης, που προέκυψαν ύστερα από την διαδικασία επαναδειγματοληψίας. Το στοιχείο του πίνακα $P(i,j)$ μετρά τις περιπτώσεις που το voxel έντασης i συνορεύει με voxel έντασης j . Το στοιχείο $p(i,j)$ του κανονικοποιημένου πίνακα GLCM, εκφράζει την πιθανότητα voxel έντασης i να συνορεύει με voxel έντασης j . Τέλος, ορίστηκαν οι παρακάτω μεταβλητές, με σκοπό την απλοποίηση των μαθηματικών σχέσεων που περιγράφουν τις ακτινομικές παραμέτρους.

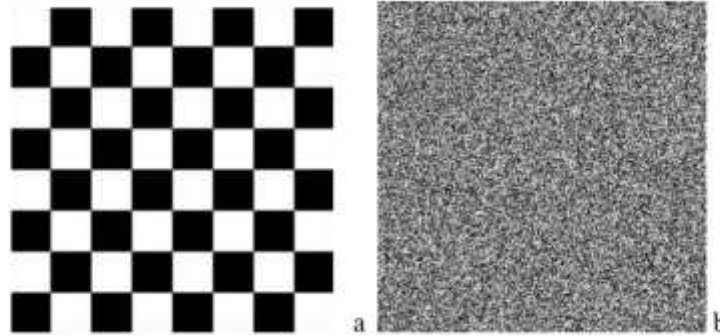
$$\mu_i = \sum_{i=1}^{N_g} i \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j) \quad , \quad \mu_j = \sum_{j=1}^{N_g} j \sum_{i=1}^{N_g} p(i,j)$$
$$\sigma_i = \sum_{i=1}^{N_g} (i - \mu_i)^2 \sum_{j=1}^{N_g} p(i,j) \quad , \quad \sigma_j = \sum_{j=1}^{N_g} (j - \mu_j)^2 \sum_{i=1}^{N_g} p(i,j)$$

Πίνακας 2.2. Ακτινομικά χαρακτηριστικά 2^{ης} τάξης από τον πίνακα GLCM (Marentakis, 2017).

Ακτινομική παράμετρος	Μαθηματική σχέση
Energy	$Energy = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j)^2$
Contrast	$Contrast = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - j)^2 * p(i, j)$
Correlation	$Correlation = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{(i - \mu_i) * (j - \mu_j) * p(i, j)}{\sigma_i * \sigma_j}$
Homogeneity	$Homogeneity = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p(i, j)}{1 + i - j }$
Variance	$Variance = \frac{1}{N_g * N_g} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} [(i - \mu_i)^2 * p(i, j) + (j - \mu_j)^2 * p(i, j)]$
Sum Average	$Sum Average = \frac{1}{N_g * N_g} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} [i * p(i, j) + j * p(i, j)]$
Entropy	$Entropy = - \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j) * \ln p(i, j)$
Dissimilarity	$Dissimilarity = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} i - j * p(i, j)$
Autocorrelation	$Autocorrelation = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} i * j * p(i, j)$

- Το χαρακτηριστικό *Ενέργεια (Energy)* ποσοτικοποιεί την ομοιογένεια στον όγκο ενδιαφέροντος (VOI). Η χαμηλή τιμή του χαρακτηριστικού υπονοεί έντονες διακυμάνσεις ενώ η υψηλή τιμή αντιστοιχεί σε VOI με παρόμοιους τόνους του γκρι.
- Το χαρακτηριστικό *Αντίθεση (Contrast)* ποσοτικοποιεί τον ρυθμό μεταβολής της έντασης των γειτονικών ογκοστοιχείων. Υψηλές τιμές *Αντίθεσης* αντιστοιχούν σε μεγάλες διαφορές των τιμών έντασης γειτονικών ογκοστοιχείων.
- Το χαρακτηριστικό *Συσχέτιση (Correlation)* ποσοτικοποιεί τον βαθμό συσχέτισης των τόνων του γκρι μεταξύ γειτονικών ογκοστοιχείων στο διάστημα [-1 1].
- Το χαρακτηριστικό *Ομοιογένεια (Homogeneity)* ποσοτικοποιεί την ομοιογένεια των τιμών της έντασης μεταξύ γειτονικών voxels της εικόνας.
- Το χαρακτηριστικό *Διακύμανση (Variance)* ποσοτικοποιεί τον βαθμό διασποράς, της διαφοράς των τόνων του γκρι μεταξύ δύο γειτονικών ογκοστοιχείων, από την μέση τιμή του VOI.
- Το χαρακτηριστικό *Εντροπία (Entropy)* ποσοτικοποιεί τον βαθμό τυχαιότητας των τόνων του γκρι γειτονικών ογκοστοιχείων. Η *Εντροπία* παρουσιάζει υψηλές τιμές όταν δεν υπάρχουν ζεύγη τόνων του γκρι που να κυριαρχούν στον VOI.
- Το χαρακτηριστικό *Ανομοιότητα (Dissimilarity)* ποσοτικοποιεί τον βαθμό μεταβολής των τόνων του γκρι γειτονικών ογκοστοιχείων παρόμοια με την *Αντίθεση* στο διάστημα [0,1].

- Το χαρακτηριστικό *Αυτοσυσχέτιση (Autocorrelation)*, ποσοτικοποιεί την τραχύτητα της υφής στην εικόνα.



Εικόνα 2.4. Η εικόνα (a) παρουσιάζει μεγαλύτερη ομοιογένεια και υψηλότερη Ενέργεια. Επίσης εξαιτίας της περιοδικότητας παρουσιάζει μεγαλύτερη Συσχέτιση και χαμηλότερη Εντροπία. Η εικόνα (b) έχει ομοιογενώς κατανομημένο θόρυβο και εμφανίζει συγκριτικά αρκετά χαμηλότερη Ενέργεια, Ομοιογένεια και Συσχέτιση ενώ παρουσιάζει συγκριτικά αρκετά υψηλότερη Εντροπία. Βαθμίδες των τόνων του γκρι: 16 (Marentakis, 2017).

2.2.3.2 Πίνακας μήκους διαδρομής των τόνων του γκρι (GLRLM - Gray Level Run Length Matrix)

Ο πίνακας GLRLM ποσοτικοποιεί διαδοχικά voxels με την ίδια ένταση κατά μήκος σταθερών κατευθύνσεων χαρακτηρίζοντας έτσι τις κοινές διαβαθμίσεις των τιμών έντασης των voxels προς οποιαδήποτε κατεύθυνση (Χιαοου, 1998; Galloway, 1975). Στον Πίνακα 2.3 παρουσιάζονται οι στατιστικές ακτινομικές παράμετροι ανώτερης τάξης, που υπολογίστηκαν βάσει του πίνακα GLRLM, ενώ στην Εικόνα 2.5 ένα παράδειγμα υπολογισμού αυτών (Marentakis, 2017).

Πίνακας 2.3. Ακτινομικά χαρακτηριστικά 2^{ης} τάξης από τον πίνακα GLRLM (Marentakis, 2017).

Ακτινομική παράμετρος	Μαθηματική σχέση
Short Run Emphasis	$SRE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} \frac{p(i,j)}{j^2}$
Long Run Emphasis	$LRE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} j^2 * p(i,j)$
Gray-Level Nonuniformity	$GLN = \sum_{i=1}^{N_g} \left(\sum_{j=1}^{L_r} p(i,j) \right)^2$
Run-Length Nonuniformity	$RLN = \sum_{j=1}^{L_r} \left(\sum_{i=1}^{N_g} p(i,j) \right)^2$
Run Percentage	$RP = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} p(i,j)}{\sum_{j=1}^{L_r} j \sum_{i=1}^{N_g} p(i,j)}$
Low Gray-Level Run Emphasis	$LGRE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} \frac{p(i,j)}{i^2}$
High Gray-Level Run Emphasis	$HGRE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} i^2 * p(i,j)$
Short Run Low Gray-Level Emphasis	$SRLGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} \frac{p(i,j)}{i^2 * j^2}$
Short Run High Gray-Level Emphasis	$SRHGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} \frac{i^2 * p(i,j)}{j^2}$
Long Run Low Gray-Level Emphasis	$LRLGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} \frac{j^2 * p(i,j)}{i^2}$
Long Run High Gray-Level Emphasis	$LRHGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} i^2 * j^2 * p(i,j)$
Gray-Level Variance	$GLV = \frac{1}{N_g * L_r} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} (i * p(i,j) - \mu_i)^2$
Run-Length Variance	$RLV = \frac{1}{N_g * L_r} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_r} (j * p(i,j) - \mu_j)^2$



Εικόνα 2.5. Η υφή της εικόνας (α) χαρακτηρίζεται από περιορισμένο πλήθος long runs στην κάθετη διεύθυνση και από ένα τεράστιο πλήθος short runs σε όλες τις υπόλοιπες διευθύνσεις. Επίσης η ένταση των runs παρουσιάζεται ομοιόμορφα κατανεμημένη σε όλα τα επίπεδα έντασης (GLN=0.082) ενώ

Ανάλυση ακτινομικών (radiomics) δεικτών από σύγχρονες υπολογιστικές τεχνικές βασισμένες στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

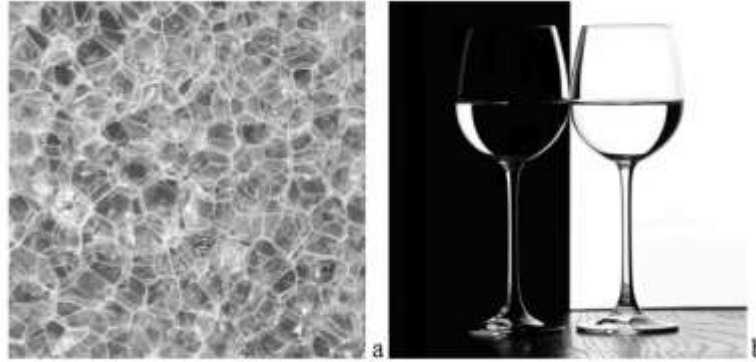
κυριαρχούν πλήρως τα runs μικρού και μεγάλου μήκους ($RLN=0.779$). Αντιθέτως η εικόνα (b), χαρακτηρίζεται από την πλήρη απουσία long runs ($SRE=0.602$), με την ένταση του 40% των εμφανιζόμενων, short και medium runs, να συγκεντρώνεται στις δύο ακραίες τιμές έντασης. Βαθμίδες των τόνων του γκρι: 16 (Marentakis, 2017).

2.2.3.3 Πίνακας μεγέθους ζωνών τόνων του γκρι (GLSZM - Gray Level Size Zone Matrix)

Ο πίνακας GLSZM ποσοτικοποιεί τον αριθμό των συνδεδεμένων ογκοστοιχείων που μοιράζονται την ίδια τιμή έντασης, σε μια εικόνα 3d (Thibault et al., 2009). Στον Πίνακα 2.4 παρουσιάζονται οι στατιστικές ακτινομικές παράμετροι 2^{ns} τάξης, που υπολογίστηκαν βάσει του πίνακα GLSZM, ενώ στην Εικόνα 2.6 ένα παράδειγμα υπολογισμού αυτών (Marentakis, 2017).

Πίνακας 2.4. Ακτινομικές παράμετροι 2^{ns} τάξης, υπολογισμένες βάσει του πίνακα GLSZM (Marentakis, 2017).

Ακτινομική παράμετρος	Μαθηματική σχέση
Small Zone Emphasis	$SZE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} \frac{p(i,j)}{j^2}$
Large Zone Emphasis	$LZE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} j^2 * p(i,j)$
Gray-Level Nonuniformity	$GLN = \sum_{i=1}^{N_g} \left(\sum_{j=1}^{L_z} p(i,j) \right)^2$
Zone-Size Nonuniformity	$ZSN = \sum_{j=1}^{L_z} \left(\sum_{i=1}^{N_g} p(i,j) \right)^2$
Zone Percentage	$ZP = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} p(i,j)}{\sum_{j=1}^{L_z} j \sum_{i=1}^{N_g} p(i,j)}$
Low Gray-Level Zone Emphasis	$LGZE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} \frac{p(i,j)}{i^2}$
High Gray-Level Zone Emphasis	$HGZE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} i^2 * p(i,j)$
Small Zone Low Gray-Level Emphasis	$SZLGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} \frac{p(i,j)}{i^2 * j^2}$
Small Zone High Gray-Level Emphasis	$SZHGE = \sum_{j=1}^{L_z} \sum_{i=1}^{N_g} \frac{i^2 * p(i,j)}{j^2}$
Large Zone Low Gray-Level Emphasis	$LZLGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} \frac{j^2 * p(i,j)}{i^2}$
Large Zone High Gray-Level Emphasis	$LZHGE = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} i^2 * j^2 * p(i,j)$
Gray-Level Variance	$GLV = \frac{1}{N_g * L_r} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} (i * p(i,j) - \mu_i)^2$
Zone-Size Variance	$ZSV = \frac{1}{N_g * L_r} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{L_z} (j * p(i,j) - \mu_j)^2$



Εικόνα 2.6. Η υφή της εικόνας (a) χαρακτηρίζεται από αυξημένο πλήθος ζωνών μικρής έκτασης. Αντιθέτως, η εικόνα (b), χαρακτηρίζεται τόσο από μικρής έκτασης ζώνες όσο και από ζώνες περιοχών που αντιστοιχούν στο 45% της συνολικής επιφάνειας της εικόνας, με απουσία ζωνών μεσαίας έκτασης ($ZSN=0.347$). Βαθμίδες των τόνων του γκρι: 16 (Marentakis, 2017).

2.2.3.4. Πίνακας γειτονικών διαφορών των τόνων του γκρι (NGTDM - Neighbouring Gray Tone Difference Matrix)

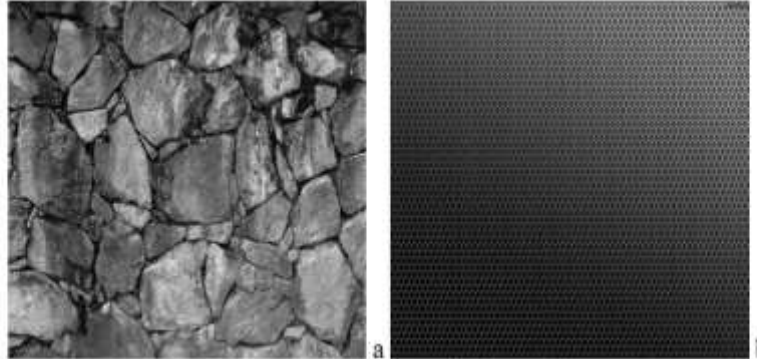
Ο πίνακας NGTDM ποσοτικοποιεί τη διαφορά μεταξύ μιας τιμής των τόνων του γκρι και της μέσης τιμής των τόνων του γκρι των γειτόνων της σε απόσταση δ (Amadasun et al., 1989). Στον Πίνακα 2.5 παρουσιάζονται οι στατιστικές ακτινομικές παράμετροι 2^{ης} τάξης, που υπολογίστηκαν βάσει του πίνακα NGTDM, ενώ στην Εικόνα 2.7 ένα παράδειγμα υπολογισμού αυτών (Marentakis, 2017).

Πίνακας 2.5. Ακτινομικές παράμετροι 2^{ης} τάξης, υπολογισμένες βάσει του πίνακα NGTDM (Marentakis, 2017).

Ακτινομική παράμετρος	Μαθηματική σχέση
Coarseness	$Coarseness = \left[\varepsilon + \sum_{i=1}^{N_g} n_i * P(i) \right]^{-1}$
Contrast	$Contrast = \left[\frac{1}{(N_g)_{eff} * [(N_g)_{eff} - 1]} * \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} n_i n_j (i - j)^2 \right] \left[\frac{1}{N} * \sum_{i=1}^{N_g} P(i) \right]$
Busyness	$Busyness = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} n_i * P(i)}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i n_i - j n_j)}, \quad n_i \neq 0, \quad n_i \neq 0$
Complexity	$Complexity = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{ i - j [n_i * P(i) + n_j * P(j)]}{N(n_i + n_j)}, \quad n_i \neq 0, \quad n_i \neq 0$
Strength	$Strength = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (n_j + n_i)(i - j)^2}{\varepsilon + \sum_{i=1}^{N_g} P(i)}, \quad n_i \neq 0, \quad n_i \neq 0$

- Το χαρακτηριστικό *Τραχύτητα* (Coarseness) συσχετίζεται με την κοκκίαση (granularity) της εικόνας.
- Το χαρακτηριστικό *Αντίθεση* (Contrast) ποσοτικοποιεί τις διακυμάνσεις των τιμών έντασης των γειτονικών ογκοστοιχείων. Υψηλές τιμές *Αντίθεσης* υποδηλώνουν εικόνα με έντονη τοπική ανομοιογένεια.
- Το χαρακτηριστικό *Ενεργητικότητα* (Busyness) ποσοτικοποιεί την (χωρική) κλίμακα όπου συντελείται η μεταβολή των τιμών έντασης των ογκοστοιχείων. Υψηλή τιμή *Ενεργητικότητας* αντιστοιχεί σε μεταβολές (ακόμα και μικρού μέτρου) των τιμών έντασης, μεταξύ των διαδοχικών ογκοστοιχείων.

- Το χαρακτηριστικό *Πολυπλοκότητα (Complexity)* ποσοτικοποιεί την οπτική πληροφορία (visual information content) που περιέχεται στην εικόνα, ενώ το χαρακτηριστικό *Δύναμη (Strength)* ενσωματώνει τις παραμέτρους *Τραχύτητα* και *Ενεργητικότητα*.



Εικόνα 2.7. Η οφή της εικόνας (a) χαρακτηρίζεται από αυξημένη τιμή Τραχύτητας και Δύναμης, σε σύγκριση με την εικόνα (b). Αντιθέτως, οι συνεχείς μεταβολές των τιμών έντασης των τόνων του γκρι των διαδοχικών εικονοστοιχείων της εικόνας (b), έχουν ως συνέπεια την εμφάνιση υψηλής τιμής Ενεργητικότητας, σε σχέση με την εικόνα (a). Βαθμίδες των τόνων του γκρι: 16 (Marentakis, 2017).

2.3 Στατιστικές δοκιμασίες

Επιλέγοντας τα πιο σημαντικά ακτινομικά χαρακτηριστικά, θα πρέπει αυτά να έχουν υψηλή απόδοση ταξινόμησης κλάσεων και μικρό βαθμό συσχέτισης, ώστε να θεωρηθούν ανεξάρτητα χαρακτηριστικά.

2.3.1 Βαθμός συσχέτισης

Ο συντελεστής συσχέτισης κατά Pearson χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ των τιμών των ακτινομικών χαρακτηριστικών. Όλες οι τιμές της των χαρακτηριστικών ακολουθούν την κανονική κατανομή.

Για να εξακριβωθεί εάν ένα πλήθος μετρήσεων που ακολουθούν κανονική κατανομή ανάμεσα σε ανεξάρτητα σύνολα δεδομένων διαφέρει ή δεν διαφέρει, χρησιμοποιούνται διάφορες στατιστικές δοκιμασίες σημαντικότητας (significance tests), όπως η ανάλυση διασποράς (ANOVA).

2.3.2 Ανάλυση διασποράς (ANOVA: Analysis Of Variance)

Η ανάλυση διασποράς εφαρμόζεται όταν πρέπει να διερευνηθεί αν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μέσων τιμών περισσότερων των 2 ομάδων δειγμάτων (πληθυσμών). Στην περίπτωσή μας η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για να εξακριβωθεί αν οι τιμές των ακτινομικών παραμέτρων διαφέρουν μεταξύ των τριών κατηγοριών (υγείς, MCI, AD). Η μέθοδος λειτουργεί εξετάζοντας τις διασπορές των ακτινομικών παραμέτρων που έχουν από τον ιππόκαμπο κάθε εξεταζόμενου. Υπολογίζεται η μεταξύ των ομάδων διασπορά και η ανάμεσα σε κάθε ομάδα διασπορά. Αν οι δύο αυτές διασπορές διαφέρουν στατιστικά σημαντικά, τότε 1) οι μέσες τιμές κάποιων ομάδων θα διαφέρουν και 2)θα πρέπει να καθοριστούν τα ζεύγη ομάδων που είναι διαφορετικά. Να σημειωθεί ότι αν η Anova εφαρμοστεί σε 2 ομάδες δειγμάτων τότε είναι η μέθοδος ισοδύναμη με το t-test ανάμεσα σε δύο

ομάδες δειγμάτων. Από την ανάλυση διασποράς (ANOVA) προκύπτει αν υπάρχει στατιστική σημαντική διαφορά στις τιμές των ακτινομικών παραμέτρων για τις 3 ομάδες (υγιείς, MCI, AD).

2.3.3 Έλεγχος κανονικότητας δείγματος δεδομένων

Για την εφαρμογή στατιστικών δοκιμασιών σημαντικότητας προϋπόθεση είναι τα δεδομένα να έχουν κανονική κατανομή. Υπάρχουν διάφορες δοκιμασίες για τον έλεγχο κανονικότητας ενός πληθυσμού δεδομένων. Ο έλεγχος κανονικότητας των δεδομένων είναι σημαντικός για να αποφασίσουμε το είδος στατιστικής δοκιμασία που θα χρησιμοποιήσουμε. Η δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιείται για να διαπιστωθεί κατά πόσο η κατανομή του δείγματος δεδομένων προσομοιάζει της κανονικής κατανομής, όπου χρησιμοποιείται μία κανονική κατανομή αναφοράς.

2.3.4 Εποπτευόμενη μηχανική μάθηση (supervised machine learning)

Στα συστήματα αυτόματης διάγνωσης (CAD - Computer Aided Diagnosis) στην ιατρική και βιολογία, η διάγνωση γίνεται σε δύο στάδια:

- I. Εύρεση παραμέτρων που περιγράφουν χρήσιμες ιδιότητες της εικόνας
- II. Ταξινόμηση.

Οι ακτινομικές παράμετροι περιγράφουν ιδιότητες της υφής, της μορφής ή του σχήματος στην εικόνα. Η ταξινόμηση αφορά την διαδικασία κατά την οποία, με βάση τις τιμές των παραμέτρων, μια εικόνα μπορεί να χαρακτηριστεί στις διάφορες πιθανές κατηγορίες π.χ. φυσιολογική, προβληματική, παθολογική κ.α. Στην περίπτωσή μας εκπαιδεύουμε 3 ταξινομητές για να μετρήσουμε την απόδοση (AUC) ταξινόμησης κάθε ακτινομικής παραμέτρου προς διαχωρισμό των κατηγοριών των υγείων εξεταζομένων (HC), των νοσούντων με MCI και νοσούντων AD.

3. Αποτελέσματα

Οι εξεταζόμενοι χωρίστηκαν σε 3 κατηγορίες, βάση του δείκτη CDR:

- I. Ομάδα HC (CDR=0): Healthy Control (υγιείς εξεταζόμενος)
- II. Ομάδα MCI (CDR=0.5): Mild Cognitive Impairment (ασθενής με ήπια διαγνωστική ανεπάρκεια)
- III. Ομάδα AD (CDR \geq 1): Alzheimer Disease (ασθενής με νόσο Αλτσχάιμερ)

Ο Πίνακας 3.1 απεικονίζει τη μέση τιμή (avg) και την τυπική απόκλιση (std) κάθε ακτινομικού (Radiomic) χαρακτηριστικού, για κάθε ομάδα ασθενών. Η κανονικότητα των δεδομένων κάθε ακτινομικού χαρακτηριστικού ελέγχθηκε με το Kolmogorov-Smirnov στατιστικό τεστ και βρέθηκε ότι η κατανομή κάθε ακτινομικού χαρακτηριστικού για κάθε Ομάδα, με βάση το δείκτη CDR, ακολουθεί την τυπική κανονική κατανομή ($p < 0.05$).

Πίνακας 3.1. Μέση τιμή και σταθερή απόκλιση ακτινομικών χαρακτηριστικών ανά Ομάδα βάση δείκτη CDR

Radiomics		HC		MCI		AD	
Category	Feature	avg	std	avg	std	avg	std
GLCM (texture)	Energy	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00
	Contrast	65,26	5,16	69,11	6,08	71,80	6,75
	Entropy	8,39	0,08	8,41	0,09	8,39	0,11
	Homogeneity	0,42	0,01	0,41	0,01	0,41	0,01
	Correlation	0,77	0,02	0,75	0,02	0,74	0,03
	SumAverage	0,02	0,00	0,02	0,00	0,01	0,00
	Variance	0,14	0,00	0,14	0,00	0,14	0,01
	Dissimilarity	4,87	0,27	5,06	0,29	5,20	0,31
	AutoCorrelation	367,09	30,17	355,64	34,22	337,06	42,38
GLRLM (texture)	SRE	0,89	0,01	0,89	0,01	0,89	0,01
	LRE	1,87	0,09	1,84	0,09	1,81	0,10
	GLN	0,07	0,01	0,07	0,01	0,08	0,01
	RSN	0,74	0,01	0,75	0,01	0,75	0,01
	RP	0,82	0,01	0,83	0,01	0,83	0,01
	LGRE	0,23	0,02	0,24	0,02	0,25	0,02
	HGRE	307,2	20,2	300,8	22,6	289,0	27,5
	SRLGE	0,19	0,01	0,20	0,02	0,20	0,02
	SRHGE	258,9	13,7	255,8	15,4	247,9	19,2
	LRLGE	0,55	0,06	0,57	0,08	0,60	0,10
	LRHGE	741,6	111,8	692,2	119,4	633,2	128,7
	GLV	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00
RSV	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
GLSZM (texture)	SZE	0,68	0,01	0,69	0,01	0,69	0,01
	LZE	1097,6	353,1	1070,2	363,8	1037,1	369,6
	GLN	0,04	0,00	0,04	0,00	0,04	0,00
	ZSN	0,43	0,01	0,44	0,02	0,45	0,02
	ZP	0,25	0,02	0,27	0,01	0,27	0,02
LGZE	0,06	0,01	0,06	0,01	0,06	0,01	

Ανάλυση ακτινομικών (radiomics) δεικτών από σύγχρονες υπολογιστικές τεχνικές βασισμένες στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

	HGZE	252,0	7,6	252,3	7,5	249,5	9,5
	SZLGE	0,03	0,00	0,03	0,00	0,03	0,00
	SZHGE	172,2	6,9	174,0	7,8	173,6	8,1
	LZLGE	800,4	345,2	830,9	372,0	841,2	380,3
	LZHGE	262436,7	88650,8	211560,7	79108,2	171480,1	78875,1
	GLV	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	ZSV	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NGTDM (texture)	Coarseness	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Contrast	0,83	0,05	0,86	0,06	0,87	0,06
	Busyness	3,68	0,73	3,77	0,86	3,97	1,01
	Complexity	1590,3	102,9	1668,6	125,3	1717,4	147,7
	Strength	0,81	0,09	0,86	0,10	1,00	0,76
Intensity	Variance	35,00	1,15	34,71	1,31	34,00	2,23
	Skewness	0,31	0,13	0,36	0,14	0,44	0,17
	Kurtosis	-1,56	0,11	-1,52	0,13	-1,43	0,23
Shape	Volume	6540,0	848,2	5921,4	771,5	5413,1	937,8
	size	202,6	14,9	199,1	16,6	201,0	20,4
	Solidity	0,46	0,03	0,45	0,03	0,45	0,04
	Eccentricity	0,91	0,01	0,90	0,02	0,90	0,02

Ο Πίνακας 3.2 απεικονίζει (α) τις τιμές p (έντονη γραμματοσειρά $p < 0.001$) του ελέγχου ANOVA για κάθε ακτινομικό χαρακτηριστικό και (β) την απόδοση (AUC) ταξινόμησης κάθε ακτινομικού χαρακτηριστικού μεταξύ των Ομάδων, με βάση το δείκτη CDR.

Πίνακας 3.2. Ανάλυση των κανονικών κατανομών (ANOVA) και μέτρηση της απόδοσης ταξινόμησης (AUC) κάθε ακτινομικού χαρακτηριστικού (ANOVA), με βάση το δείκτη CDR.

Radiomics		ANOVA1 (p)	HC vs MCI (AUC)	HC vs MCI&AD (AUC)	HC vs AD (AUC)
Category	Feature				
GLCM	Energy	0,000	0,58	0,60	0,65
	Contrast	0,000	0,68	0,72	0,79
	Entropy	0,079	0,54	0,55	0,55
	Homogeneity	0,000	0,64	0,67	0,73
	Correlation	0,000	0,68	0,71	0,79
	SumAverage	0,000	0,60	0,64	0,71
	Variance	0,011	0,53	0,55	0,61
	Dissimilarity	0,000	0,69	0,73	0,80
	AutoCorrelation	0,000	0,61	0,65	0,72
GLRLM	SRE	0,000	0,59	0,60	0,64
	LRE	0,000	0,62	0,64	0,68
	GLN	0,000	0,65	0,68	0,76
	RSN	0,000	0,59	0,60	0,64
	RP	0,000	0,61	0,62	0,66
	LGRE	0,000	0,65	0,68	0,75
	HGRE	0,000	0,59	0,63	0,71
	SRLGE	0,000	0,65	0,69	0,76
	SRHGE	0,000	0,57	0,61	0,69

Ανάλυση ακτινομικών (radiomics) δεικτών από σύγχρονες υπολογιστικές τεχνικές βασισμένες στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

	LRLGE	0,000	0,60	0,63	0,69
	LRHGE	0,000	0,62	0,66	0,74
	GLV	0,159	0,53	0,51	0,51
	RSV	0,000	0,64	0,66	0,73
GLSZM	SZE	0,000	0,66	0,69	0,77
	LZE	0,254	0,54	0,54	0,54
	GLN	0,000	0,52	0,53	0,55
	ZSN	0,000	0,66	0,69	0,77
	ZP	0,000	0,69	0,72	0,79
	LGZE	0,038	0,56	0,56	0,55
	HGZE	0,013	0,53	0,49	0,54
	SZLGE	0,546	0,48	0,48	0,49
	SZHGE	0,003	0,58	0,58	0,51
	LZLGE	0,390	0,54	0,54	0,56
	LZHGE	0,000	0,67	0,70	0,78
	GLV	0,001	0,52	0,49	0,49
	ZSV	0,000	0,54	0,54	0,59
	NGTDM	Coarseness	0,000	0,58	0,57
Contrast		0,000	0,66	0,67	0,68
Busyness		0,003	0,55	0,57	0,63
Complexity		0,000	0,68	0,72	0,80
Strength		0,000	0,66	0,58	0,66
Intensity	Variance	0,000	0,57	0,57	0,61
	Skewness	0,000	0,61	0,65	0,72
	Kurtosis	0,000	0,60	0,61	0,67
Shape	Volume	0,000	0,71	0,74	0,82
	Size	0,020	0,54	0,53	0,48
	Solidity	0,002	0,57	0,59	0,62
	Eccentricity	0,009	0,53	0,54	0,56

Τα πιο σημαντικά ακτινομικά χαρακτηριστικά θα πρέπει να έχουν υψηλή απόδοση ταξινόμησης κλάσεων και μικρό βαθμό συσχέτισης, ώστε να θεωρηθούν ανεξάρτητα χαρακτηριστικά. Τα επικρατέστερα ακτινομικά χαρακτηριστικά με την υψηλότερη απόδοση ταξινόμησης και των τριών Ομάδων (CDR: 0, 0.5, ≥ 0.5), όπως εμφανίζονται στον Πίνακα 3.2, είναι:

- GLCM: Contrast, Correlation, Dissimilarity
- GLRLM : -
- GLSZM : ZP, LZHGGE
- NGTDM : Complexity
- Intensity : -
- Shape : Volume

Η απόδοση των επικρατέστερων ακτινομικών χαρακτηριστικών για την ταξινόμηση και των τριών Ομάδων (CDR: 0, 0.5, ≥ 0.5), όπως εμφανίζονται στον Πίνακα 3.2, κυμάνθηκε στα ακόλουθα όρια:

- HC vs MCI: AUC=67% - 71%
- HC vs MCI&AD: AUC=70% - 74%
- HC vs AD: AUC=78% - 82%

Ανάλυση ακτινομικών (radiomics) δεικτών από σύγχρονες υπολογιστικές τεχνικές βασισμένες στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

Ο Πίνακας 3.3 δείχνει τους συντελεστές συσχέτισης των επικρατέστερων ακτινομικών χαρακτηριστικών.

Πίνακας 3.3. Συντελεστές συσχέτισης των επικρατέστερων ακτινομικών χαρακτηριστικών

Radiomic features (r)	GLCM			GLSZM		NGTDM	Shape
	Contr.	Corr.	Diss.	ZP	LZHGE	Compl.	Vol.
Contrast	1,00	-0,91	0,97	0,71	-0,62	0,98	-0,66
Correlation	-0,91	1,00	-0,94	-0,78	0,69	-0,87	0,71
Dissimilarity	0,97	-0,94	1,00	0,81	-0,73	0,93	-0,72
ZP	0,71	-0,78	0,81	1,00	-0,69	0,66	-0,77
LZHGE	-0,62	0,69	-0,73	-0,69	1,00	-0,58	0,78
Complexity	0,98	-0,87	0,93	0,66	-0,58	1,00	-0,63
Volume	-0,66	0,71	-0,72	-0,77	0,78	-0,63	1,00

4. Συζήτηση

Εξήχθησαν ακτινομικά χαρακτηριστικά από τον δεξιό και αριστερό ιππόκαμπο 993 εξεταζομένων. Η ανάλυση των ακτινομικών χαρακτηριστικών βάσει ANOVA (Πίνακας 3.2) έδειξε ότι οι μέσες τιμές πολλών (33) χαρακτηριστικών διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των κατηγοριών HC (CDR=0), MCI (CDR=0,5) και AD (CDR \geq 1).

Την καλύτερη απόδοση στην ταξινόηση των κατηγοριών (Πίνακας 3.2) επέδειξε το χαρακτηριστικό “Volume”. Από τον πίνακα συσχέτισης (Πίνακας 3.3) παρατηρούμε ότι το χαρακτηριστικό “Volume” έχει σχετικά μικρή συσχέτιση με τα χαρακτηριστικά “Contrast” και “Complexity”. Το αποτέλεσμα αυτό είναι αναμενόμενο καθώς το “Volume” σχετίζεται με το σχήμα ενώ τα χαρακτηριστικά “Contrast” και “Complexity” με την υφή της περιοχής του ιππόκαμπου. Επίσης, τα χαρακτηριστικά “Contrast” και “Complexity” έχουν σχεδόν την ίδια συσχέτιση αν και ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες υφής ακτινομικών χαρακτηριστικών. Το “Costrast” ανήκει στην κατηγορία “GLCM” ενώ το χαρακτηριστικό «Complexity» ανήκει στην κατηγορία φής ακτινομικών χαρακτηριστικών “NGTDM”.

Σχετικά καλή απόδοση ταξινόμησης με μικρό σχετικά συντελεστή συσχέτισης με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά παρουσιάζουν τα ακτινομικά χαρακτηριστικά υφής “ZP” και “LZHGE” της κατηγορίας “GLSZM”.

Οι Chaddad et al. (2018) εργάστηκαν στη βάση δεδομένων OASIS-1 με 135 υγιείς εξεταζόμενους (CDR=0) και 100 ασθενείς AD (CDR \geq 0.5). Εξήχθησαν 45 ακτινομικά χαρακτηριστικά από 25 περιοχές του εγκεφάλου και αναδείχθηκαν τα ακτινομικά χαρακτηριστικά “correlation” και “volume” από την περιοχή του ιππόκαμπου (AUC=81,19% - 84,09%) ως τα επικρατέστερα. Στη δική μας εργασία η διαθέσιμη βάση δεδομένων ήταν σαφώς μεγαλύτερη. Παρατηρήσαμε ότι τα επικρατέστερα ακτινομικά χαρακτηριστικά που εντοπίσαμε περιλαμβάνουν τα χαρακτηριστικά που εντόπισαν οι Chaddad et al (2018).

Οι Cheung et al. (2022) εργάστηκαν στη βάση δεδομένων ADNI με 582 εξετάσεις (192 HC, 293 MCI, 97 AD). Όλες οι εξετάσεις διαιρέθηκαν σε υποσύνολα εκπαίδευσης (training), επικύρωσης (validation) και ελέγχου (test) με αναλογία 70:15:15. Εξήχθησαν συνολικά 120 ακτινομικά χαρακτηριστικά από 45 περιοχές του εγκεφάλου. Κατασκευάστηκαν 3 μοντέλα για το διαχωρισμό των ομάδων HC, MCI και AD. Το “Volume” και αρκετά ακτινομικά χαρακτηριστικά υφής από τις κατηγορίες GLSZM, GLDM και GLRLM του ιππόκαμπου συνεισέφεραν στο δύσκολο διαχωρισμό των κατηγοριών HC και MCI. Ο συνδυασμός διαφόρων ακτινομικών χαρακτηριστικών από διάφορες περιοχές του εγκεφάλου οδήγησε σε υψηλά ποσοστά απόδοσης διαχωρισμού ακόμα και μεταξύ των κατηγοριών HC και MCI με τη σχεδίαση αξιόπιστου ταξινομητή. Στη δική μας μελέτη επεδείχθησαν εξαιρετικά μικρά ποσοστά διαχωρισμού των κατηγοριών HC και MCI με χρήση μη αξιόπιστου ταξινομητή (χωρίς υποσύνολο επικύρωσης και ελέγχου του ταξινομητή) αλλά ελέγχθηκαν τα ακτινομικά χαρακτηριστικά μεμονωμένα και μόνο για την περιοχή του ιππόκαμπου.. Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν η διασύγκριση των ακτινομικών χαρακτηριστικών στον διαχωρισμό των κατηγοριών HC από MCI και AD, με την ανάδειξη των βέλτιστων ακτινομικών παραμέτρων. Παρατηρούμε ότι σε σχέση τη μελέτη των Cheung et al (2022) το “Volume” είναι ένα εξαιρετικό

Ανάλυση ακτινομικών (radiomics) δεικτών από σύγχρονες υπολογιστικές τεχνικές βασισμένες στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

χαρακτηριστικό αλλά από τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά υπάρχει συμφωνία με τα χαρακτηριστικά της ομάδας GLSZM.

Οι Jain et al (2021) ανέδειξαν χαρακτηριστικά από τις ομάδες GLCM, GLRLM, NGTD, GLDM και GLSZM ενώ στη δικιά μας μελέτη αναδείξαμε χαρακτηριστικά από τις ομάδες GLCM, GLSZM και NGTDM.

Ένας σημαντικός περιορισμός στη μέθοδο μέτρησης της απόδοσης των ταξινομητών είναι ότι οι ταξινομητές που αναπτύχθηκαν δεν δοκιμάστηκαν σε ανεξάρτητο δείγμα και επομένως η αξιοπιστία τους πρέπει να ελεγχθεί προσεκτικά όπως επίσης και ο συνδυασμός των χαρακτηριστικών με χρήση σύγχρονων μεθόδων ταξινόμησης. Επίσης, υπάρχουν και άλλα ακτινομικά χαρακτηριστικά που δεν μελετήθηκαν ενώ θα μπορούσαμε να εξετάσουμε μεγαλύτερο αριθμός περιοχών του εγκεφάλου, που διαθέσιμες από τη βάση δεδομένων OASIS-3.

5. Συμπεράσματα και Μελλοντική εργασία

Έγινε βιβλιογραφική έρευνα στην ανάπτυξη βιοδεικτών για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ και ειδικότερα βιοδεικτών νευροαπεικόνισης. Ερευνήθηκε η βάση δεδομένων OASIS-3, η οποία περιέχει μεγάλο όγκο χρήσιμης πληροφορίας και χρησιμοποιείται από την ερευνητική κοινότητα. Διερευνήθηκαν οι ακτινομικές παράμετροι στη μελέτη της υφής του ιππόκαμπου, για τη διαφοροποίηση της κατηγορίας HC με κάθε μία από τις κατηγορίες MCI, AD και MCI&AD. Εντοπίστηκαν ακτινομικές παράμετροι με σχετικά υψηλή απόδοση και μικρή μεταξύ τους συσχέτιση και συγκρίθηκαν με τη βιβλιογραφία.

Επειδή η διάγνωση της νόσου Αλτσχάιμερ θα πρέπει να γίνεται κατά τα πρώτα στάδια εκδήλωσης της νόσου, όταν αρχίζουν παθολογικές αλλαγές αλλά δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί τα κλινικά συμπτώματα, θα μπορούσαν να έχουν σημαντική συνεισφορά το πλάσμα αίματος, ο ορός αίματος, το σάλιο και τα ούρα ως πηγές δειγμάτων περιφερικού υγρού για δοκιμές βιοδεικτών της νόσου, παρέχοντας μια λιγότερο επεμβατική και φθηνή πηγή δείγματος για διαγνωστικές δοκιμές.

Αναγνώρισεις

Data were provided in MRI by OASIS-3. The principal investigators are T. Benzinger, D. Marcus, and J. Morris. The study was funded by NIH (P50AG00561, P30NS09857781, P01AG026276, P01AG003991, R01AG043434, UL1TR000448, and R01EB009352).

Αναφορές - Πηγές

- Abràmoff, M.D., Magalhães, P.J., Ram, S.J., (2004). Image processing with ImageJ. *Biophotonics Int* 7:36–42.
- Aguilar, C., et al. (2013). Different multivariate techniques for automated classification of MRI data in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychiatry research*, 212(2), 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.11.005>
- Albert, M.S., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 7, 270-279.
- Amadasun M, King R (1989) Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Systems, Man and Cybernetics* 19:1264–74.
- Ashburner, J. (2009). Computational Anatomy with the SPM software. *Magnetic Resonance Imaging*, 27:1163-74.
- Ashburner, J., Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods, *Neuroimage*, 11(6), 805–821.
- Ashburner, J., Friston, K.J., (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26, 839-851.
- Astrakas, L.G., Argyropoulou, M.I. (2010). Shifting from region of interest (ROI) to voxel based analysis in human brain mapping. *Pediatr Radiol.*, 40(12):1857-67. doi: 10.1007/s00247-010-1677-8.
- Avanzo, M., et al. (2020). Machine and deep learning methods for radiomics. *Medical physics*, 47(5), e185–e202. <https://doi.org/10.1002/mp.13678>
- Balagurunathan Y, et al (2014) Test-retest reproducibility analysis of lung CT image features. *J Digit Imaging* 27:805–823
- Biomarkers Definitions Working Group, (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69, 89-95.
- Breiman L (2001) Random forests. *Mach Learn* 45:5–32
- Brewer, J.B., (2009). Fully-automated volumetric MRI with normative ranges: translation to clinical practice. *Behav Neurol*, 21, 21-28.
- Burns, A., and Iliffe, S., (2009). Alzheimer's disease, *BMJ* 338. ISSN: 0959-8138.
- C. Schroeder et al. (2017). Hippocampal shape alterations are associated with regional A β load in cognitively normal elderly individuals, *Eur. J. Neurosci.*, 45(10), 1241–1251.
- Chaddad, A., Desrosiers, C. and Niazi, T. (2018). Deep Radiomic Analysis of MRI Related to Alzheimer's Disease, in *IEEE Access*, vol. 6, pp. 58213-58221. doi: 10.1109/ACCESS.2018.2871977.
- Cho, Y., et al. (2012). Individual subject classification for Alzheimer's disease based on incremental learning using a spatial frequency representation of cortical thickness data. *Neuroimage*, 59, 2217-2230.
- Cuingnet, R., et al (2011). Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *Neuroimage*, 56(2), 766–781.
- Desikan, R.S., Cabral, H.J., et al., (2009), Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Brain*, 132 (8), 2048-2057.
- Dickerson, B.C., et al. (2009). The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild Alzheimer's disease dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex*, 19, 497–510.
- Dolph, C.V., et al. (2017). Deep learning of texture and structural features for multiclass Alzheimer's disease classification, in *Proc. Int. Joint Conf. Neural Netw. (IJCNN)*, 2259–2266.
- Doshi-Velez, F., & Kim, B. (2017). Towards A Rigorous Science of Interpretable Machine Learning. *arXiv: Machine Learning*.

- Duara, R. et al. (2010). Diagnosis and staging of mild cognitive impairment, using a modification of the clinical dementia rating scale: The mCDR. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 25, 282-289.
- Dubois, B., et al., (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria, In: *The Lancet Neurology* 6.8, 734-746.
- Dubois, B., et al.(2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 9, 1118-1127.
- Dubois, B., et al. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 13, 614-629.
- Dubois, B., et al. (2015). Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's dement J Alzheimer's Assoc*, 11(9), 1041–1049.
- Eschrich S, et al (2005) Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 23:3526–3535
- Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J. et al (2012). 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 30:1323–1341. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>.
- Fischl, B., (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, 62, 774-781.
- Fischl, B., Dale, A.M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci*, 97, 11050–55.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (1975). 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J. Psychiatr. Res.*, 12, 189-198.
- Fox, N.C., et al. (1999a). Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology* 52, 1687–1689.
- Fox, N.C., Kennedy, J., (2009). Structural imaging markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. *J. Nutr. Health Aging* 13, 350–352.
- Galloway MM (1975) Texture analysis using gray level run lengths. *Comput Graph Image Process* 4:172–179
- Giger ML (2018) Machine learning in medical imaging. *J Am Coll Radiol* 15: 512–520.
- Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein IH (1973) Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern* 3:610–621
- Hinrichs, C., et al. (2011). Predictive markers for AD in a multi-modality framework: An analysis of MCI progression in the ADNI population, *NeuroImage*, 55(2), 574–589.
- Hochberg Y, Benjamini Y (1990) More powerful procedures for multiple significance testing. *Stat Med* 9:811–818.
- Huynh, E., et al. (2017). Associations of Radiomic Data Extracted from Static and Respiratory-Gated CT Scans with Disease Recurrence in Lung Cancer Patients Treated with SBRT. *PloS one*, 12(1), e0169172. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169172>
- Hwang, E.J. et al. (2016). Texture analyses of quantitative susceptibility maps to differentiate Alzheimer's disease from cognitive normal and mild cognitive impairment, *Med. Phys.*, 43(8), 4718–4728.
- Jack, Jr., C.R., et al. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging/Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7, 257-262.
- Jack, Jr., C.R., et al. (2013), Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology.* 12(2):207–16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332364>
- Jack, Jr., C.R., et al. (2018). NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement*, 14, 535-562.

- Jain, M., Rai, C.S., Jain, J. (2021). A Novel Method for Differential Prognosis of Brain Degenerative Diseases Using Radiomics-Based Textural Analysis and Ensemble Learning Classifiers, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2021, Article ID 7965677, 13 pages. <https://doi.org/10.1155/2021/7965677>.
- Jenkinson, M., et al. (2012). FSL. *Neuroimage*, 62, 782-790.
- K. Zhao et al. (2017). Early classification of Alzheimer's disease using hippocampal texture from structural MRI, *Proc. SPIE, Med. Imag., Biomed. Appl. Mol., Struct., Funct. Imag.*, 10137, 101372E. doi:10.1117/12.2254198.
- Keserwani, P., et al. (2016). Classification of Alzheimer disease using Gabor texture feature of hippocampus region, *Int. J. Image, Graph. Signal Process.*, 8(6), 13.
- Khagi B, Lee KH, Choi KY, Lee JJ, Kwon G-R, Yang H-D (2021). VBM-Based Alzheimer's Disease Detection from the Region of Interest of T1 MRI with Supportive Gaussian Smoothing and a Bayesian Regularized Neural Network. *Applied Sciences*. 11(13):6175. <https://doi.org/10.3390/app11136175>
- Khan, Tapan K. and Alkon, Daniel L., (2015a), 'Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid and Neuroimaging Biomarkers: Diagnostic Accuracy and Relationship to Drug Efficacy', *Journal of Alzheimer's Disease* 46, 817-836.
- Khan, Tapan K. and Alkon, Daniel L., (2015b), 'Peripheral Biomarkers of Alzheimer's Disease'. *Journal of Alzheimer's Disease* 44, 729-744.
- Khan, T.K., (2016), *Biomarkers in Alzheimer's Disease*, Academic Press, UK.
- Kolanowski, M., & Stevens, D. (2019). A Comparative Study of the Effect of Features on Neural Networks within Computer-Aided Diagnosis of Alzheimer's Disease (Dissertation).
- Kresanova Z, Kostolny J., (2018). Comparison of Software for Medical Segmentation. *Central European Researchers Journal (CERES)*, 4(2):15.
- Kumar V, et al. (2012) Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 30:1234–48.
- Lambin, P., et al. (2012). Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 48(4), 441–446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>
- LaMontagne, P. J., et al. (2019). "OASIS-3: longitudinal neuroimaging, clinical, and cognitive dataset for normal aging and Alzheimer disease," medRxiv, 2019. doi: <https://doi.org/10.1101/2019.12.13.19014902>
- Lee, J.S., et al. (2018). Machine learning-based individual assessment of cortical atrophy pattern in Alzheimer's disease spectrum: development of the classifier and longitudinal evaluation. *Sci Rep*, 8, 4161.
- Lee, J.Y., et al. (2021). Clinically Available Software for Automatic Brain Volumetry: Comparisons of Volume Measurements and Validation of Intermethod Reliability. *Korean journal of radiology*, 22(3), 405–414. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0518>
- Lee, L.K., and Liew, S.C., (2015). A survey of medical image processing tools, 2015 4th International Conference on Software Engineering and Computer Systems (ICSECS), 171-176, doi: 10.1109/ICSECS.2015.7333105.
- Li, Q. and Griffiths, J. G. (2004). Least-square ellipsoid specific fitting. *Proceedings of the Geometric Modeling and Processing (GMP)*, Beijing, China, 335-340.
- Liu, H., et al. (2016). A semi-mechanism approach based on MRI and proteomics for prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease, *Sci. Rep.*, 6.
- Liu, J., et al. (2017). Alzheimer's disease classification based on individual hierarchical networks constructed with 3-D texture features, *IEEE Trans. Nanobiosci.*, 16(6), 428–437.
- Lötjönen, J., et al. (2011). Fast and robust extraction of hippocampus from MR images for diagnostics of Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 56(1), 185–196.
- Madabhushi, A., Udupa, J.K., (2006). New methods of MR image intensity standardization via

generalized scale. *Med Phys* 33, 3426–3434.

Marentakis, P., (2017) Study of change of radiation parameters in radiosurgery, National and Capodistrian University of Athens, School of Medicine, Medical Physics Laboratory.

Martinez-Murcia, F.J., et al. (2017). Evaluating Alzheimer's disease diagnosis using texture analysis, in *Proc. Med. Image Understand. Anal.*, Edinburgh, U.K., 470–481.

Mayerhoefer, M., et al., (2009). Effects of MRI acquisition parameter variations and protocol heterogeneity on the results of texture analysis and pattern discrimination: an application oriented study. *Med Phys* 36, 1236–1243.

McKhann, G., et al. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939-944.

McKhann, G.M., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7, 263-269.

Min, J., et al. (2017). Diagnostic efficacy of structural MRI in patients with mild-to-moderate Alzheimer disease: automated volumetric assessment versus visual assessment. *AJR Am J Roentgenol*, 208, 617-623.

Nanni, L., et al. (2013). Different approaches for extracting information from the co-occurrence matrix. *PloS one*, 8(12), e83554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083554>

Neto, E., et al. (2015). EEG spectral features discriminate between Alzheimer's and vascular dementia. *Front Neurol.* 6, 25.

Ochs, A.L., et al. (2015). Comparison of automated brain volume measures obtained with NeuroQuant and FreeSurfer. *J Neuroimaging*, 25, 721-727.

Ollers M, et al (2008) The integration of PET–CT scans from different hospitals into radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 87:142–146.

Oppedal, K., et al. (2017). Classifying Alzheimer's disease, Lewy body dementia, and normal controls using 3D texture analysis in magnetic resonance images, *Biomed. Signal Process. Control*, 33, 19–29.

Papadimitroulas, P., et al. (2021). Artificial intelligence: Deep learning in oncological radiomics and challenges of interpretability and data harmonization. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*, 83, 108–121. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.03.009>

Parmar C, et al. (2015) Machine learning methods for quantitative radiomic biomarkers. *Sci Rep* 5:13087.

Peeken JC, et al (2018) Radiomics in radiooncology—challenging the medical physicist. *Phys Med* 48:27–36.

Qiu, A., et al. (2009), Regional shape abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *NeuroImage*, 45(3), 656–661.

Rizzo, S., et al. (2018). Radiomics: the facts and the challenges of image analysis. *European radiology experimental*, 2(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s41747-018-0068-z>

Rosas, H.D., et al. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58, 695–701.

Ross, D.E., et al. (2015). Man versus machine part 2: comparison of radiologists' interpretations and NeuroQuant Measures of brain asymmetry and progressive atrophy in patients with traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 27, 147-152.

Ross, D.E., et al. (2018). NeuroQuant® and NeuroGage® reveal effects of traumatic brain injury on brain volume. *Brain Inj*, 32, 1437-1441.

Salami, F., et al. (2022). Designing a clinical decision support system for Alzheimer's diagnosis on OASIS-3 data set, *Biomedical Signal Processing and Control*, Vol. 74, 103527.

Salat, D.H., et al. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex*, 14, 721–30.

- Saratxaga, C.L., et al. (2021). MRI Deep Learning-Based Solution for Alzheimer's Disease Prediction, *J. Pers. Med.*, 11, 902.
- Shaji, K.S., et al. (2018). Clinical Practice Guidelines for Management of Dementia. *Indian journal of psychiatry*, 60(Suppl 3), S312-S328.
- Shedden K, et al (2008) Gene expression-based survival prediction in lung adenocarcinoma: a multi-site, blinded validation study. *Nat Med* 14:822–827
- Smith, S.M., et al. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(S1):208-219.
- Sorensen, L., Igel, C., and Nielsen, M. (2016). MCI trial enrichment using MRI hippocampus texture, Alzheimer's Dementia, *J. Alzheimer's Assoc.*, 12(7), P108–P109.
- Sorensen, L. et al. (2017). Differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using structural MRI cortical thickness, hippocampal shape, hippocampal texture, and volumetry, *NeuroImage, Clin.*, 13, 470–482.
- Sperling, R.A., et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7, 280-292.
- Steenwijk, M.D., et al. (2017). Agreement of MSmetrix with established methods for measuring cross-sectional and longitudinal brain atrophy. *Neuroimage Clin*, 15, 843-853.
- Sun C, Wee W (1982) Neighboring gray level dependence matrix for texture classification. *Comput Graph Image Process* 20:297.
- Suzuki K (2017) Overview of deep learning in medical imaging. *Radiol Phys Technol* 10:257–273.
- Tanpitukpongse, T.P., et al. (2017). Predictive utility of marketed volumetric software tools in subjects at risk for Alzheimer disease: do regions outside the hippocampus matter? *AJNR Am J Neuroradiol*, 38, 546-552.
- The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group, (1998). Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". *Neurobiol. Aging* 19, 109-116.
- Thibault G, et al. (2009) Texture indexes and gray level size zone matrix. Application to cell nuclei classification. *Pattern Recognition and Information Processing*, 140–5.
- Tibshirani R (1996) Regression shrinkage and selection via the Lasso. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 58:267–288
- Vallières, M., et al. (2015). A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. *Physics in medicine and biology*, 60(14), 5471.
- van Timmeren, J., Cester, D., Tanadini-Lang, S. et al. (2020). Radiomics in medical imaging—“how-to” guide and critical reflection. *Insights Imaging* 11, 91. <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00887-2>
- Vemuri, P., et al. (2009). MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects diagnostic discrimination and cognitive correlations, *Neurology*, 73(4), 287–293.
- Vemuri, P., Jack, Jr., C.R., (2010). Role of structural MRI in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res. Ther.* 2, 23.
- Vemuri, P., et al. (2012). Resting state functional MRI in Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res. Ther.* 4, 2.
- Villain, N., et al. (2008). Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, 28(24), 6174–6181.
- Walhovd, K., et al. (2010). the Alzheimer's disease neuroimaging initiative: combining MR imaging, positron-emission tomography, and CSF biomarkers in the diagnosis and prognosis of Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol*, 31, 347–354.
- Wang, Z., et al. (2013). Arterial spin labeled MRI in prodromal Alzheimer's disease: a multi-site study. *Neuroimage Clin.* 2, 630–636.

- Weiner, M.W., et al. (2012). The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: A review of papers published since its inception, *Alzheimer's Dementia*, 8(1), S1–S68.
- Westman, E., et al. (2011). Multivariate analysis of MRI data for Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy controls, *NeuroImage*, 54(2), 1178-1187.
- Whitwell, J.L., et al. (2008). MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study, *Neurology*, 71, 743-749.
- Whitwell, J. (2009). Voxel-Based Morphometry: An Automated Technique for Assessing Structural Changes in the Brain. *The Journal of Neuroscience*, 29(31):9661-9664.
- Wilkinson L, Friendly M (2009) The history of the cluster heat map. *Am Stat* 63:179–184.
- Xiaoou, T., (1998). Texture information in run-length matrices. *IEEE Trans Im Proc.*; 7:1602–9.
- Young, P.N.E., et al., (2020). Imaging biomarkers in neurodegeneration: current and future practices. *Alz Res Therapy* 12, 49. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00612-7>
- Zhang, Y., et al. (2009). White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI. *Brain* 132, 2579–2592.
- Zhang Y, et al. (2017a) Radiomicsbased prognosis analysis for non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 7:46349.
- Zhang, J., et al. (2017b). Alzheimer's disease diagnosis using landmark-based features from longitudinal structural MR images. *IEEE J Biomed Health Inf*, 21(6), 1607–1616.
- Zwanenburg, A., et al. (2020). The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology*, 295:328–338. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>

Πρόσθετο Υλικό

Για να είναι δυνατή η ανάγνωση των εικόνων από τη βάση δεδομένων OASIS-3 έγινε χρήση εντολών του ελεύθερα διαθέσιμου λογισμικού πακέτου FREESURFER για LINUX (freesurfer-linux-centos6_x86_64-7.2.0.tar). Απαιτείται όμως μία τροποποίηση του αρχείου “load_MGH.m”. Η τροποποίηση που απαιτείται είναι:

```
% unzip if it is compressed
if (strcmpi(fname((strlen(fname)-3):strlen(fname)), '.MGZ') | ...
    strcmpi(fname((strlen(fname)-3):strlen(fname)), '.GZ'))
    gzipped = round(rand(1)*10000000);
    ind = findstr(fname, '.');
    new_fname = sprintf('/tmp/tmp%d.mgh', gzipped);
    unix(sprintf('zcat %s > %s', fname, new_fname)) ;
    fname = new_fname ;
else
    gzipped = -1 ;
end
```

Το αρχείο “load_MGH.m” καλείται από το αρχείο “MRIread.m” του FREESURFER. Δίνεται τυχαίο παράδειγμα:
A=MRIread('E:\OASIS_3\OAS30022_MR_d1324\OAS30022_Freesurfer50_d1324\DATA\OAS30022_MR_d1324\mri\brain.mgz');

Για την εξαγωγή των ακτινομικών χαρακτηριστικών χρησιμοποιούνται ρουτίνες από το πακέτο ακτινομικής ανάλυσης του M. Vallieres για MATLAB:
<https://github.com/mvallieres/radiomics/>

Ακολούθως δίνεται ο κώδικας για των ακτινομική ανάλυση “main050622.m” και η ρουτίνα “radiomics.m”.

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% main050622.m
% read ALL cases of all subjects

%load ADRC clinical data
XL=readmatrix('C:\Users\Arikidis\Desktop\AXD_2022\ADRCclinicaldata_120422.xlsx');
XL=readtable('C:\Users\Arikidis\Desktop\AXD_2022\ADRCclinicaldata_120422.xlsx');
V=string(XL(:,1).Variables);
% load FreeSurfer data

% dirA='C:\Users\Arikidis\Desktop\AXD_2022\central.xnat.org\';
dirA='E:\OASIS_3\'
listing=dir(dirA);
clear volumeROI sizeROI eccentricity solidity flname featuresADRC
clear featL featR featuresRadiomics temp_i
j=0;k=0;temp_i=0;
i=1;
while i<=size(listing,1)-2
    i
    flname(i,:)= [listing(i+2).name(1:8),listing(i+2).name(12:end)];
    if
    exist([dirA,listing(i+2).name, '\',listing(i+2).name(1:9), 'Freesurfer53',lis
```

Ανάλυση ακτινομικών (radiomics) δεικτών από σύγχρονες υπολογιστικές τεχνικές βασισμένες στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

```

ting(i+2).name(12:end), '\DATA\', listing(i+2).name, '\mri\posterior_Left-
Hippocampus.mgz'])>0

A=MRIread([dirA, listing(i+2).name, '\', listing(i+2).name(1:9), 'Freesurfer53'
, listing(i+2).name(12:end), '\DATA\', listing(i+2).name, '\mri\posterior_Left-
Hippocampus.mgz']);
    featL(i,:)=Radiomics(A.vol);

A=MRIread([dirA, listing(i+2).name, '\', listing(i+2).name(1:9), 'Freesurfer53'
, listing(i+2).name(12:end), '\DATA\', listing(i+2).name, '\mri\posterior_Right
-Hippocampus.mgz']);
    featR(i,:)=Radiomics(A.vol);

    idx=find(startsWith(V, listing(i+2).name(1:9)));
    chr=char(XL(idx,1).Variables);
    tempA=str2double(string(chr(:,24:end)));
    tempB=str2double(listing(i+2).name(14:end));
    [a, closestDateStudy]=min(abs(tempA-tempB));
    featuresADRC(i,:)=XL(idx(closestDateStudy),3:6).Variables;
else
    temp_i=[temp_i,i]
end
    i=i+1;
end

featR=readtable('C:\Users\Arikidis\Desktop\AXD_2022\featR.xlsx');
featR=featR.Variables;
featL=readtable('C:\Users\Arikidis\Desktop\AXD_2022\featL.xlsx');
featL=featL.Variables;
featuresADRC=readtable('C:\Users\Arikidis\Desktop\AXD_2022\featuresADRC.xls
x');
featuresADRC=featuresADRC.Variables;
subj=readtable('C:\Users\Arikidis\Desktop\AXD_2022\FreeSurfers_120422.xlsx'
);
V=string(subj(:,1).Variables);
StartWithS = extract(V, lettersPattern+digitsPattern);

% extract the mean values of the right and left Hippocampus
featuresRadiomics=(featL+featR)/2;
% featuresRadiomics=(featL-featR)./(featL+featR);
adrc=featuresADRC;
radio=featuresRadiomics;
% featuresRadiomicsDiff=100*abs(featL-featR)./(featL+featR);
% radioDiff=featuresRadiomicsDiff;

% extract zero values corresponding in cases (#213) with no segmented ...
% regions (temp_i)
temp_i=find(radio(:,1)==0);
radio(temp_i,:)=[];
adrc(temp_i,:)=[];
StartWithS(temp_i,:)=[];
% radio(temp_i(2:end),:)=[];
% adrc(temp_i(2:end),:)=[];

% delete NaN values because 25 APOE values are not defined
idx=4;
[row,~]=find(isnan(adrc(:,idx)));
adrc(row,:)=[];radio(row,:)=[];StartWithS(row,:)=[];
[row,~]=find(isnan(radio(:,1)));

```

Ανάλυση ακτινομικών (radiomics) δεικτών από σύγχρονες υπολογιστικές τεχνικές βασισμένες στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

```

adrc(row,:)=[];radio(row,:)=[];StartWithS(row,:)=[];

% isolate the last exam of each patient
% [U,ia,ic]=unique(adrc(:,2),'stable');
[U,ia,ic]=unique(StartWithS(:,1),'stable');
ii=1;jj=1;
ic_temp=ic(ii);
A=[];A(jj,1)=ii;
while ii<length(ic)
    ii=ii+1;
    if ic(ii)==ic_temp
        A(jj,1)=ii;
    else
        ic_temp=ic(ii);
        jj=jj+1;
        A(jj,1)=ii;
    end
end
adrc=adrc(A,:);
radio=radio(A,:);

% CDR analysis
idx=3;
adrc(adrc(:,idx)>1,idx)=1; % CDR category 2 has only 7 cases, thus, is
studied with category 1
groupA=radio(adrc(:,idx)==0,:);groupB=radio(adrc(:,idx)==.5,:);groupC=radio
(adrc(:,idx)>=.5,:);
radioCDRstats=zeros(size(radio,2),15);
AUC=zeros(size(radio,2),2);
% BC = adrc(:,idx) == 0;
% [IDX, Z] = rankfeatures('radio', BC, 'Criterion', 'ROC','CCWeighting',
.5,'NumberOfIndices',size(radio,2));
for i=1:size(radio,2)
    i

radioCDRstats(i,1)=mean(groupA(:,i));radioCDRstats(i,2)=std(groupA(:,i));
radioCDRstats(i,3)=mean(groupB(:,i));radioCDRstats(i,4)=std(groupB(:,i));
radioCDRstats(i,5)=mean(groupC(:,i));radioCDRstats(i,6)=std(groupC(:,i));
    [hA,pA]= kstest(groupA(:,i));
    [hB,pB]= kstest(groupB(:,i));
    [hC,pC]= kstest(groupC(:,i));
    radioCDRstats(i,7:9)=[pA,pB,pC];
    if hA==1 && hB==1 && hC==1
        h=1;
    else, h=0
    end
    if h==1
        [p2,~,stats] = anova1(radio(:,i),adrc(:,idx),'off');
    else, [p2,~,stats] = kruskalwallis(radio(:,i),adrc(:,idx),'off');
    end
    radioCDRstats(i,10)=p2;
    c=multcompare(stats,'CriticalValueType','bonferroni','Display','off');
    radioCDRstats(i,11:13)=c(:,end)';

for j=1:2
    BC = adrc(:,idx); radioBC=radio(:,i);
    if j==1, radioBC(BC==1)=[];BC(BC==1)=[];BC = BC ==0; %HC vs MCI
    elseif j==2, BC = BC ==0; %%HC vs MCI&AD
    end
end

```

Ανάλυση ακτινομικών (radiomics) δεικτών από σύγχρονες υπολογιστικές τεχνικές βασισμένες στην μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου

```
mdl = fitcnb(radioBC,BC);
% mdl = fitcdiscr(radio(:,i),BC);
% mdl =
fitglm(radio(:,i),BC,'Distribution','binomial','Link','logit');
[~,score] = resubPredict(mdl);
[X,Y,T,AUC(i,j)] = perfcurve(BC,score(:,mdl.ClassNames),'true');
% score = mdl.Fitted.Probability; % Probability estimates
% [X,Y,T,AUC(i,j)] = perfcurve(BC,score,'true');
end
radioCDRstats(i,14:15)=AUC(i,:);
% plot(X,Y)
% legend('Naive Bayes','Location','Best')
% xlabel('False positive rate'); ylabel('True positive rate');
% title('ROC Curves for Naive Bayes Classification')
end
%

function features=Radiomics(A_vol)
% Radiomics features
% Texture
% - GLCM:Energy,Contrast,Entropy,Homogeneity,Correlation,SumAverage,...
%   Variance,Dissimilarity,AutoCorrelation
% - GLRLM:SRE,LRE,GLN,RSN,RP,LGRE,HGRE,SRLGE,SRHGE,LRLGE,LRHGE,GLV,RSV
% - GLSZM:SZE,LZE,GLN,ZSN,ZP,LGZE,HGZE,SZLGE,SZHGE,LZLGE,LZHGE,GLV,ZSV
% - NGTDM: Coarseness, Contrast, Busyness, Complexity, Strength
% Intensity
% - Variance, Skewness, Kurtosis
% Shape
% - volumeROI, sizeROI, solidity, eccentricity

mask=A_vol;mask(mask>0)=1;
% - pixelW: Pixel width, or in-plane resolution, in mm.
% - sliceS: Slice spacing, in mm.
% - R: Provide R=1 to not perform wavelet band-pass filtering
% - textureScale: texture scale analysis in mm.
% - Ng: Lloyd-Max quantization algorithm with quantL gray-levels
pixelW=1;sliceS=1;
R=1;textureScale=1;Ng=32;

% matrix-based texture analysis at a scale of 1 mm,
% without WBPF, using a Lloyd-Max quantization algorithm with 32 gray-
levels
[ROIonly,levels] =
prepareVolume(A_vol,mask,'MRscan',pixelW,sliceS,R,textureScale,'Matrix','Lloyd',Ng);
GLCM = getGLCM(ROIonly,levels);
texturesGLCM = getGLCMtextures(GLCM);
GLRLM = getGLRLM(ROIonly,levels);
texturesGLRLM = getGLRLMtextures(GLRLM);
GLSZM = getGLSZM(ROIonly,levels);
texturesGLSZM = getGLSZMtextures(GLSZM);
[NGTDM,countValid] = getNGTDM(ROIonly,levels);
texturesNGTDM = getNGTDMtextures(NGTDM,countValid);

% global-based texture analysis (intensity) at a scale of 1 mm, without
WBPF
[ROIonly] =
prepareVolume(A_vol,mask,'MRscan',pixelW,sliceS,R,'pixelW','Global');
```

```
Nbins=16;
% Nbins: Numerical value specifying the number of bins to use in the
% histogram prior to global textures calculations.
texturesGlobal = getGlobalTextures(ROIonly,Nbins);

% non-texture features (shape)
% - ROIonly: 3D array, with voxels outside the ROI set to NaNs.
ROIonly=A_vol;ROIonly(A_vol==0)=NaN;%ROIonly(volume>0)=1;
volumeROI = getVolume(ROIonly,pixelW,sliceS);
sizeROI = getSize(int8(ROIonly),pixelW,sliceS);
solidity = getSolidity(ROIonly,pixelW,sliceS);
eccentricity = getEccentricity(ROIonly,pixelW,sliceS);

features=[];
% featNames=fieldnames(texturesGLCM);
T = struct2table(texturesGLCM);
V=T.Variables;
for i=1:size(V,2)
    features(1,i)=V(i);
end
sz=size(features,2);
T = struct2table(texturesGLRLM);
V=T.Variables;
for i=1:size(V,2)
    features(1,sz+i)=V(i);
end
sz=size(features,2);
T = struct2table(texturesGLSZM);
V=T.Variables;
for i=1:size(V,2)
    features(1,sz+i)=V(i);
end
sz=size(features,2);
T = struct2table(texturesNGTDM);
V=T.Variables;
for i=1:size(V,2)
    features(1,sz+i)=V(i);
end
sz=size(features,2);
T = struct2table(texturesGlobal);
V=T.Variables;
for i=1:size(V,2)
    features(1,sz+i)=V(i);
end
sz=size(features,2);
features(1,sz+1:sz+4)=[volumeROI, sizeROI, solidity, eccentricity];
```