



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
“Σύγχρονες Εφαρμογές στην Ιατρική Απεικόνιση”

Μελέτη ακτινομικών χαρακτηριστικών
(radiomics) στη νόσο Alzheimer

Ναλεντζή-Μαριάνου Κατερίνα

Αριθμός Μητρώου: 20010

Επιβλέπων Καθηγητής

Κωστόπουλος Σπυρίδων, Αν. Καθηγητής

Αθήνα 1/11/2022

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ο Επιβλέπων Καθηγητής

Σπυρίδων Κωστόπουλος

Αν. Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

Ελευθέριος Λαβδάς

Αν. Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

Δημήτριος Γκλώτσος

Αν. Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ναλεντζή-Μαριάνου Κατερίνα του Γεωργίου με αριθμό μητρώου (ΑΜ) 20010 φοιτήτριας του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Σύγχρονες Εφαρμογές στην Ιατρική Απεικόνιση» του Τομέα Ακτινολογίας-Ακτινοθεραπείας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι :

«Είμαι συγγραφέας της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας με τίτλο «Μελέτη ακτινομικών χαρακτηριστικών (radiomics) στην νόσο Alzheimer» και ότι 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 πτυχίου μου».

Ημερομηνία

Η δηλούσα

1/11/2022

Ναλεντζή-Μαριάνου Κατερίνα



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος Alzheimer (AD) πρόκειται για τον τύπο άνοιας που κυριαρχεί σε συχνότητα εμφάνισης στους επιδημιολογικούς δείκτες των νευροεκφυλιστικών παθήσεων. Αν υπάρξει θεραπευτική παρέμβαση στα πρόδρομα στάδια της νόσου, τα ποσοστά θνησιμότητας μειώνονται σημαντικά. Ο συνηθέστερος κλινικά τρόπος απεικόνισης συγκεκριμένων παθολογικών αλλαγών στον εγκέφαλο ασθενών με AD πρόκειται για την δομική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Τα radiomics φαίνεται πως έχουν μεγάλες δυνατότητες στον ποσοτικό προσδιορισμό των πληροφοριών που παρέχονται από ακτινολογικές εικόνες.

Το σύνολο των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη διπλωματική εργασία αποτελείται από μαγνητικές τομογραφίες βάρους T1 136 ατόμων (78 γυναίκες και 58 άνδρες) από 62 έως 98 ετών. 72 άτομα χαρακτηρίστηκαν ως άτομα φυσιολογικής γήρανσης και 64 διαγνώστηκαν με AD. Στην παρούσα μελέτη πειραματιστήκαμε με την εξαγωγή χαρακτηριστικών υφής από ολόκληρη την περιοχή του εγκεφάλου. Η περιγραφή των ορίων του εγκεφάλου έγινε χειροκίνητα για την δημιουργία της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) σε στεφανιαίο επίπεδο για την καλύτερη απεικόνιση του υπόκαμπου. Από κάθε ROI εξήχθησαν 25 ακτινομικά χαρακτηριστικά από τα οποία τα 17 ήταν πρώτης τάξης (στατιστικά χαρακτηριστικά με βάση την ένταση) και τα 8 ήταν δεύτερης τάξης (χαρακτηριστικά υφής που βασίζονται σε πίνακες συνεμφάνισης των τόνων του γκρι - GLCM). Για την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon test και το Student's t-test ($p < 0,01$). Τα χαρακτηριστικά υποβλήθηκαν επίσης σε έλεγχο κανονικής κατανομής με Lilliefors test.

Τα άτομα με άνοια βρέθηκαν με υψηλότερη μεταβλητότητα της πυκνότητας των τόνων του γκρι στο ROI (χαρακτηριστικό «ενέργεια» με βάση την ένταση) και μεγαλύτερη ομοιομορφία στους τόνους του γκρι στο ROI (χαρακτηριστικό «10ο εκατοστημόριο» πρώτης τάξης) σε σύγκριση με τα άτομα φυσιολογικής γήρανσης.

Τα radiomics που βασίζονται σε ολόκληρη την περιοχή του εγκεφάλου μπορεί να παρέχουν ποσοτικές πληροφορίες για την καλύτερη κατανόηση της εγκεφαλικής ατροφίας που προκαλείται από τη νόσο Alzheimer και δυνητικά να χρησιμοποιηθούν ως νευροαπεικονιστικοί βιοδείκτες της νόσου.

Λέξεις Κλειδιά: Άνοια, νόσος Αλτσχάιμερ, Ακτινομική, Νευροαπεικονιστικοί βιοδείκτες, OASIS-2

ABSTRACT

The most prevalent kind of dementia is Alzheimer's disease (AD). Prodromal stages of dementia are known to respond well to treatment, significantly lowering mortality rates. Visualizing specific alterations in the brain tissue of AD patients is made possible by structural and functional magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. Radiomics have shown great promises in quantifying radiology-based image information.

The dataset used in this postgraduate thesis consists of T1-weighted MRI scans of 136 subjects (78 females and 58 males) aged 62 to 98. 72 of the subjects were categorized as nondemented and 64 were characterized as demented. We have experimented with extracting hand-crafted textural features by the whole-brain region. The brain boundaries were manually delineated from the coronal planes to create the region of interest (ROI), to provide a clear imaging of hippocampus. From each ROI a set of radiomics were extracted; 17 intensity based statistical features and 8 textural features based on gray level co-occurrence matrices (GLCM). The Wilcoxon non-parametric and the student's statistical tests were employed for statistical analysis ($p < 0.01$). Features were undergone normality test, based on Lilliefors statistical test.

Demented cases were found with higher variability of overall density in the ROI (intensity-based energy feature), smaller structures uniformly arranged in four directions (short run emphasis feature) and equally distributed structures along grey levels (gray-level non uniformity feature).

Radiomics based on whole-brain tissue may provide quantitative information for the better understanding of the brain tissue atrophy caused by AD and could potentially be used as neuroimaging biomarkers for AD.

Keywords: Dementia, Alzheimer's disease, Radiomics, Neuroimaging biomarkers, OASIS-2

Ευχαριστίες

Οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέπων καθηγητή της διπλωματικής μου, κύριο Κωστόπουλο για την πάντα άμεση και ουσιαστική βοήθεια στην εκπόνηση αυτής της εργασίας καθώς και οικογένεια και φίλους για την υπομονή και υποστήριξη κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	5
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
Εισαγωγή.....	8
1. Άνοια.....	9
1.1 Στοιχεία ανατομίας & φυσιολογίας Εγκεφάλου.....	9
1.2 Κατηγορίες άνοιας- Νόσος Alzheimer.....	12
1.3 Διαγνωστικοί βιοδείκτες ανοιών.....	14
1.4 Διαγνωστικοί βιοδείκτες νευροαπεικόνισης στη νόσο Alzheimer.....	17
2. Ανάλυση Ιατρικής Εικόνας.....	26
2.1 Ακτινομική (Radiomics).....	26
2.2 Απόκτηση και επεξεργασία εικόνας.....	28
2.3 Κατάτμηση της εικόνας (segmentation).....	29
2.4 Επεξεργασία τμηματοποιημένης εικόνας.....	29
2.5 Εξαγωγή χαρακτηριστικών- ανάλυση υφής εικόνας.....	30
3. Μεθοδολογία.....	36
3.1 Βάση δεδομένων OASIS-2.....	36
3.2 Περιγραφή περιοχής ενδιαφέροντος.....	38
3.3 Εξαγωγή χαρακτηριστικών.....	40
3.4 Στατιστικός έλεγχος.....	41
4. Αποτελέσματα-Συζήτηση.....	43
5. Περιορισμοί - Μελλοντικές Προοπτικές.....	49
Αναγνώριση.....	50
Αναφορές – Πηγές.....	51

Εισαγωγή

Υπόβαθρο & Επιλογή Θέματος

Η νόσος Alzheimer πρόκειται για τύπο μη αναστρέψιμης άνοιας που καταλαμβάνει την πρώτη θέση σε συχνότητα εμφάνισης μεταξύ των νόσων της τρίτης ηλικίας στις ανεπτυγμένες χώρες και παρουσιάζει ανησυχητικούς επιδημιολογικούς δείκτες, γεγονός οφειλόμενο κυρίως στο ολοένα και αυξανόμενο ανθρώπινο προσδόκιμο ζωής. Ως προοδευτική και νευροεκφυλιστική νόσος που επηρεάζει μερικές από τις σημαντικότερες εγκεφαλικές λειτουργίες όπως η μνήμη, η συμπεριφορά, ο προσανατολισμός, η γλώσσα και η κρίση, καθιστά τους πάσχοντες σταδιακά μη λειτουργικούς με σημαντικές επιπτώσεις τόσο στους ίδιους όσο και στο σύστημα υγείας (Association, 2022). Πλήθος εργασιών έχουν αναδείξει την σπουδαιότητα της πρόληψης και της έγκαιρης διάγνωσης της νόσου στα πρωταρχικά της στάδια ως παράγοντες σημαντικής μείωσης της θνησιμότητας της (Alistair Burns, 2009). Σε αυτά τα πεδία, η δημιουργία βιοδεικτών βασισμένων σε ακτινομικά χαρακτηριστικά παρουσιάζει δυνητικά ελπιδοφόρα αποτελέσματα για την ουσιαστική αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer (Hucheng Zhou, 2018) (Anuj Singh, 2022) (Wen, 2019).

Άνοια

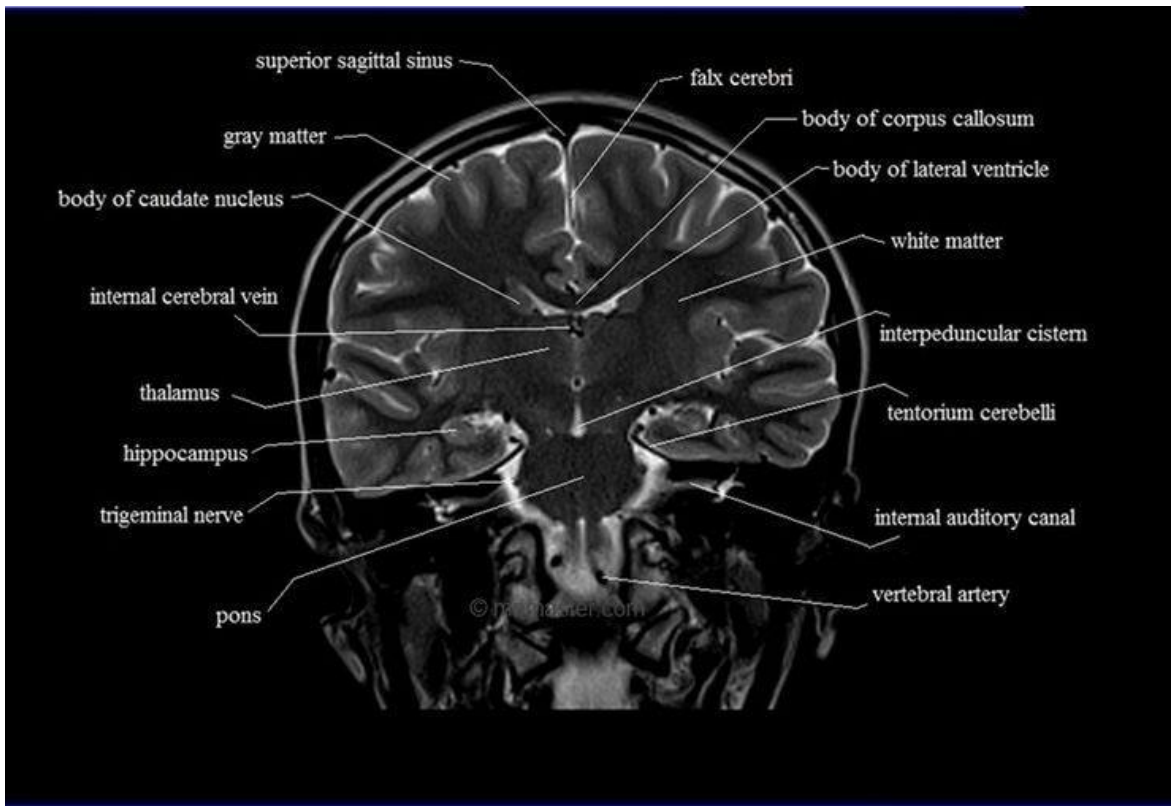
1.1. Στοιχεία ανατομίας & φυσιολογίας Εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος είναι το πολυπλοκότερο όργανο του ανθρώπινου οργανισμού. Είναι υπεύθυνος για την εκτέλεση βασικών λειτουργιών όπως η ομιλία, οι αισθήσεις, η μνήμη, δίνει τον ρυθμό για την λειτουργία όλων των υπόλοιπων οργάνων και διαμορφώνει τις πιο δυσνόητες έννοιες την ανθρώπινης υπόστασης: την συμπεριφορά, την προσωπικότητα, το ασυνείδητο. Πρόκειται για το τμήμα εκείνο του κεντρικού νευρικού συστήματος που βρίσκεται εντός της κρανιακής κοιλότητας και συνεχίζεται με το νωτιαίο μυελό διαμέσου του ινιακού τμήματος. Διακρίνουμε τον εγκέφαλο σε τρία κύρια μέρη: τον πρόσθιο, τον μέσο και τον οπίσθιο εγκέφαλο. Ο πρόσθιος εγκέφαλος διακρίνεται στον τελικό και στον διάμεσο εγκέφαλο και ο οπίσθιος διακρίνεται στην γέφυρα, στον προμήκη μυελό και στην παρεγκεφαλίδα. Ο τελικός εγκέφαλος αποτελείται στο μεγαλύτερο μέρος του από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με το μεσολόβιο, μια μάζα λευκής ουσίας. Η λευκή ουσία αποτελείται από τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων της φαιάς ουσίας και από νευρογλοιακά κύτταρα με τα οποία σχηματίζονται τα έλυτρα μυελίνης, ενώ η φαιά ουσία αποτελείται από πλήθος νευρογλοιακών και νευρικών κυττάρων. Κάθε ημισφαίριο εντοπίζεται πάνω από τον πρόσθιο και μέσο κρανιακό βόθρο, σχηματισμούς της βάσης του εγκεφαλικού κρανίου και εκτείνεται από το μετωπιαίο έως το ινιακό οστό. Τα δύο ημισφαίρια χωρίζονται μεταξύ τους με την επιμήκη σχισμή μέσα στην οποία προεκβάλλει η αναδίπλωση της σκληράς μήνιγγας, το δρέπανο. Η επιφανειακή στιβάδα των ημισφαιρίων λέγεται φλοιός και αποτελείται από φαιά ουσία. Ο φλοιός εμφανίζει πτυχώσεις οι οποίες ονομάζονται έλικες και χωρίζονται μεταξύ τους με αύλακες. Κάποιες από τις αύλακες υποδιαιρούν τις επιφάνειες των ημισφαιρίων σε λοβούς. Ο μετωπιαίος λοβός βρίσκεται μπροστά από την κεντρική αύλακα και πάνω από την πλάγια σχισμή. Ο βρεγματικός λοβός βρίσκεται πίσω από την κεντρική αύλακα και πάνω από την πλάγια σχισμή. Ο ινιακός λοβός βρίσκεται κάτω από την βρεγματοϊνιακή σχισμή. Κάτω από την πλάγια σχισμή βρίσκεται ο κροταφικός λοβός. Η πρόσθια κεντρική έλικα βρίσκεται αμέσως μπροστά από την κεντρική αύλακα και είναι γνωστή ως κινητική χώρα, το κέντρο

δηλαδή του εγκεφάλου που αφορά την εκούσια κίνηση της αντίθετης πλευράς του σώματος. (S.Snell, 2012)¹.

Οι διάφορες περιοχές του φλοιού των ημισφαιρίων έχουν λειτουργική εξειδίκευση γεγονός που εξηγείται από τις διαφορές των ανατομικών του στιβάδων ανάλογα με τον τύπο, την πυκνότητα και την διάταξη των κυττάρων. Τα φλοιώδη κέντρα του μετωπιαίου λοβού στην έξω επιφάνεια αφορούν την πνευματική δραστηριότητα ενώ στην έσω και κογχική επιφάνεια αφορούν την συναισθηματική συμπεριφορά και τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Τα φλοιώδη κέντρα του βρεγματικού λοβού αφορούν το ακουστικό κέντρο του λόγου διαταραχές του οποίου μπορεί να προκαλέσουν κινητική αφασία ή λεξική κώφωση. Στα φλοιώδη κέντρα του κροταφικού λοβού ανήκουν ο φλοιός της πρόσθιας κροταφικής χώρας έχει άμεση σχέση με τη μνήμη και η παραϊπποκάμπεια έλικα που πρόκειται για το υπόστρωμα των συναισθημάτων, της συμπεριφοράς και της μνήμης και είναι απαραίτητη για την ομοιοστασία μαζί με την υποθάλαμο. Η μνημονική περιοχή του φλοιώδους κέντρου του ινιακού λοβού αφορά την αναγνώριση και τον συνδυασμό των οπτικών ερεθισμάτων με τις οπτικές παραστάσεις του παρελθόντος βλάβη της οποίας μπορεί να οδηγήσει σε οπτική αγνωσία. Στο εσωτερικό των ημισφαιρίων υπάρχουν οι πλάγιες κοιλίες (δεξιά και αριστερή), η λευκή ουσία, τα βασικά γάγγλια, το μεταιχμιακό σύστημα και ο διάμεσος εγκέφαλος (θάλαμος). Οι πλάγιες κοιλίες επικοινωνούν με την τρίτη κοιλία μέσω του τρήματος Monro και υποδιαιρούνται στο σώμα, το μετωπιαίο κέρασ, το ινιακό κέρασ και το κροταφικό κέρασ. Η λευκή ουσία των ημισφαιρίων αποτελείται κυρίως από εμμύελες νευρικές ίνες που διακρίνονται σε συνδεσμικές, συνδετικές και προβλητικές. Οι συνδετικές με τη σειρά τους διακρίνονται σε βραχείες και μακρές οι οποίες εμφανίζονται σε διακριτές δέσμες μέσα στη λευκή ουσία (αγκιστροειδής, τοξοειδής, άνω επιμήκης), η μελέτη των οποίων μπορεί να γίνει μέσω μαγνητικής δεσμιδογραφίας (DTI). Το μεταιχμιακό σύστημα αναφέρεται ως το σύνολο των ανατομικών δομών στο όριο φλοιού των ημισφαιρίων και του υποθαλάμου και μεταξύ των κύριων λειτουργιών του αναφέρεται η συναισθηματική συμπεριφορά και η βραχυπρόθεσμη μνήμη. Σε αυτό περιλαμβάνεται και ο ιπποκάμπειος σχηματισμός (ιππόκαμπος). Ο ιππόκαμπος διακρίνεται στη σκάφη (λευκή ουσία),στη παρυφή (πλατιά μύελινη ταινία που συνεχίζεται στο οπίσθιο σκέλος της ψαλίδας) και στην οδοντωτή έλικα και πρόκειται για κυρτό έπαρμα φαιάς ουσίας που προβάλλει σε όλο το μήκος του εδάφους

του κροταφικού κέρατος. Μερικά από τα βασικά στοιχεία ανατομίας του εγκεφάλου απεικονίζονται στην εικόνα 1.



Εικόνα 1. Ανατομία εγκεφάλου σε βάρους T2 στεφανιαίο επίπεδο μαγνητικής τομογραφίας (R.George, 2009)

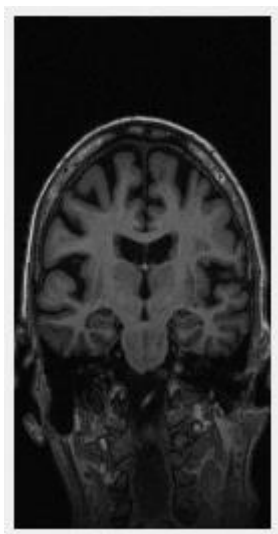
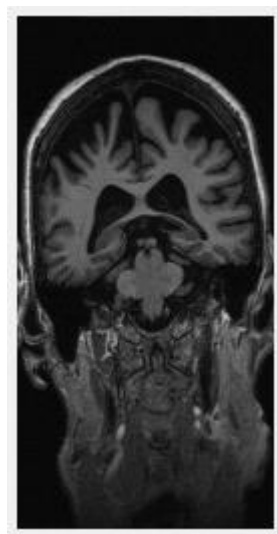
Καθώς οι άνοιες χαρακτηρίζονται κυρίως από διαταραχές της μνήμης, κρίνεται σκόπιμη η αναφορά στη λειτουργία της μνήμης. Διακρίνεται στη μνήμη εργασίας (το πιο σύντομο είδος μνήμης) που αποθηκεύει πληροφορίες διάρκειας δευτερολέπτων ή λεπτών, στην επεισοδιακή μνήμη που μας επιτρέπει να ανακαλούμε παρελθοντικά συμβάντα και μπορεί να είναι βραχείας και μακράς διάρκειας, στην σημασιολογική (ή επεισοδιακή) μνήμη που αντιπροσωπεύει τις γενικότερες γνώσεις μας και την διαδικαστική μνήμη που μας επιτρέπει να αποκτούμε νέες δεξιότητες. Στα ανοϊκά σύνδρομα, παρατηρείται πληθώρα εκπτώσεων των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών όπως η οπτικοχωρική αντίληψη, ο λόγος, η κρίση καθώς και η μνήμη. Η διαταραχή της επεισοδιακής μνήμης πρόκειται για την συνηθέστερη πρωταρχική εκδήλωση της νόσου Alzheimer τα συμπτώματα της οποίας είναι ακόμη ήπια και τα άτομα που πάσχουν είναι λειτουργικά για αυτό και αναφέρεται ως «ήπια γνωστική

διαταραχή» -Mild Cognitive Impairment, σταδιακά όμως τα συμπτώματα γίνονται ολοένα και πιο έκδηλα και καθιστούν τον ασθενή πλέον μη λειτουργικό καθώς παρουσιάζονται μεταβολές και στην συμπεριφορά, στο λεξιλόγιο, στην κατονομασία αντικειμένων και στην ικανότητα προσανατολισμού στο χώρο και χρόνο.

1.2 Κατηγορίες άνοιας- Νόσος Alzheimer

Με τον όρο άνοια αναφερόμαστε στο σύνολο των επίκτητων νευρογνωσιακών παθήσεων που έχουν συνδεθεί με εκφυλιστικές επίκτητες διαταραχές, που συνήθως συνοδεύουν το γήρας. Στις μείζονες νευρογνωσιακές διαταραχές περιλαμβάνονται: η άνοια με σωματίδια Lewy, η νόσος Huntington, η νόσος του Parkinson, η νόσος Creutzfeldt-Jacob, η μετωποκροταφική άνοια, οι επιπλοκές λοίμωξης από HIV, ο χρόνιος αλκοολισμός καθώς και εγκεφαλικά έμφρακτα, διαταραχές νόσου Alzheimer καθώς και άνοιες άγνωστης αιτιολογίας (Hodges, 2013). Τα αίτια των ανοιών είναι ετερογενή και για αυτό τις διακρίνουμε σε αναστρέψιμες και μη αναστρέψιμες, ενώ η σοβαρότητα της έκφρασης των διαταραχών αυτών σχετίζεται με το είδος, την έκταση και την έκφραση της υποκείμενης νευροπαθοφυσιολογικής βλάβης προκαλώντας έκπτωση των ανώτερων φλοιωδών λειτουργιών. Το προεξάρχον σύμπτωμα των διαταραχών αυτών είναι η αμνησία που συνοδεύεται με τουλάχιστον μια από άλλες νοητικές διαταραχές, όπως η αφασία, η απραξία, η αγνωσία, καθώς και διαταραχές της λογικής σκέψης, του προγραμματισμού και της κριτικής ικανότητας. Η σοβαρότερη και συχνότερη μορφή άνοιας, με τους υψηλότερους δείκτες επιπολασμού στον πληθυσμό, είναι η νόσος του Alzheimer. Στην εικόνα 2α και 2β αναδεικνύεται η μεγάλη εγκεφαλική ατροφία που προκαλείται από τη νόσο Alzheimer συγκριτικά με ένα άτομο φυσιολογικής γήρανση. Κάθε μορφή διαταραχής που καταλήγει σε άνοια προκαλεί ένα συγκεκριμένο μοτίβο νευροψυχολογικών συμπτωμάτων, το οποίο εξαρτάται από τη θέση της νευροπαθολογίας της νόσου στον εγκέφαλο. Λόγω της πληθώρας των εγκεφαλικών λειτουργιών που πλήττουν, οι άνοιες δημιουργούν σοβαρά ζητήματα στην κοινωνική και επαγγελματική ζωή των πασχόντων, τα οποία δεν προκαλούνται λόγω κάποιας μη οργανικής αιτιολογίας ψυχιατρικής διαταραχής, όπως η κατάθλιψη ή η σχιζοφρένεια. Ο επιπολασμός της άνοιας αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία και παρατηρείται κυρίως στις ανεπτυγμένες κοινωνίες. Οι άνοιες που παρουσιάζουν συμπτωματολογία πριν τα 65 έτη ονομάζονται πρώιμης έναρξης, ενώ μετά τα 65 ονομάζονται γεροντικές άνοιες.

Θεωρείται πως οι άνοιες προκύπτουν ως δευτεροπαθείς καταστάσεις παθοφυσιολογικών διεργασιών, όπως ο διαβήτης τύπου 2, ενώ η ένταση της αμνησίας ποικίλει ανάλογα της εγκεφαλικής δομής που πλήττει κυρίως καθώς και του ρυθμού εξέλιξης της παθοφυσιολογίας της. Προβλέπεται ότι το ποσοστό των πασχόντων θα αυξηθεί κατά 15-20% μέχρι το έτος 2050 (Olshansky, 1993). Στις γεροντικές άνοιες περιλαμβάνονται: η νόσος με σωματία Lewy, η νόσος Parkinson και η νόσος Alzheimer, με τις δύο πρώτες να αποτελούν μερικούς από τους συχνότερους τύπους και να παρουσιάζουν κοινό ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό των σχηματισμών σωματίων Lewy. Η νόσος του Huntington, πρόκειται για κληρονομήσιμη γενετική διαταραχή με τα κύρια χαρακτηριστικά της να αφορούν κινητικές διαταραχές, άνοια και εξασθένηση της ενεργού μνήμης. Ως διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο πασχόντων από νόσο Alzheimer θεωρείται το παρόμοιο έλλειμμα στη μνήμη παρελθοντικών γεγονότων καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου. Η έναρξη των συμπτωμάτων δεν μπορεί να λειτουργήσει ως διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο με τους άλλους τύπους ανοιών, λόγω του ότι μπορεί αυτή να συμβεί από την 4η δεκαετία μέχρι και την 8η. Οι άνοιες που οφείλονται σε εγκεφαλική βλάβη λόγω ισχαιμίας ή αιμορραγίας, μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στον υπόκαμπο ο οποίος είναι ιδιαίτερα ευπαθής σε συνθήκες ισχαιμίας, δημιουργώντας έκπτωση της μνήμης.

**α****β**

Εικόνα 2. α. Άτομο φυσιολογικής γήρανσης , β. Άτομο με νόσο Alzheimer (Daniel S. Marcus, 2010) (MATLAB, 2022)

1.3 Διαγνωστικοί βιοδείκτες ανοιών

Ως βιοδείκτης, ορίζεται ένα μετρήσιμο χαρακτηριστικό κάποιας βιολογικής κατάστασης, παθολογίας ή θεραπευτικής απόκρισης (Michèle Roméo, 2012). Η ταξινόμηση της άνοιας, βασίζεται στην υποκείμενη παθολογία, η οποία με τη σειρά της κατηγοριοποιείται με την παρατηρούμενη συσσώρευση μη φυσιολογικών πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων σε νευρώνες και νευρογλοία. Τα συσσωματώματα αυτά λόγω της μη φυσιολογικής τους μορφολογίας, διαταράσσουν τα μεταβολικά κυτταρικά μονοπάτια άρα και τις κυτταρικές λειτουργίες και τελικά την κυτταρική επιβίωση, με επακόλουθο τον νευρωνικό θάνατο, με συνοδό αποτέλεσμα, την έκπτωση της γνωστικής, συμπεριφορικής και αισθητικοκινητικής λειτουργίας.

Οι επηρεαζόμενες περιοχές του εγκεφάλου και ο ρυθμός εκφύλισης των ανατομικών δομών που πλήττει η νόσος, χρησιμεύουν ως χαρακτηριστικά τα οποία ο κλινικός ιατρός δύναται να χρησιμοποιήσει για τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Η διαδικασία της ταξινόμησης των συνδρόμων σχετικών με τη νόσο, έχει βελτιωθεί σημαντικά μέσω της ανακάλυψης *in vivo* βιοδεικτών της νόσου. Όμως το γεγονός ότι οι βιοδείκτες αυτοί παρουσιάζουν αρκετές πρακτικές δυσκολίες έχει καταστήσει την ανάγκη για δημιουργία βιοδεικτών που παρουσιάζουν μεγαλύτερη πρακτική ευελιξία και ακρίβεια. Για παράδειγμα, συχνά χρησιμοποιούμενα στην κλινική πρακτική ερωτηματολόγια για την εξέταση της ψυχικής κατάστασης (Mini Mental State Examination - MMSE) και κλινικής αξιολόγησης της άνοιας (Clinical Dementia Rating - CDR), παρουσιάζουν συχνά ελλείψεις λόγω της υποκειμενικότητάς τους, καθώς και της χαμηλής ευαισθησίας στην ανίχνευση της νόσου στα πρωταρχικά της στάδια. Η βασικότερη διάγνωση της νόσου τίθεται από μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI) και επικουρικά από τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Η ανατομική μαγνητική τομογραφία επιτρέπει τη μελέτη των εγκεφαλικών δομών σε βάθος χρόνου, συγκεκριμένα, τον υπολογισμό της συρρίκνωσης του εγκεφαλικού όγκου, του υποκάμπου, καθώς και του μετωπικού και βρεγματικού λοβού. Η

τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, λειτουργεί ως εργαλείο παρακολούθησης της εγκεφαλικής λειτουργίας και της δραστηριότητας πρωτεϊνών που συμμετέχουν στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς εξέλιξης της νόσου.

Η οριστική διάγνωση της άνοιας, βασίζεται στην αυτοψία και σε σπάνιες περιπτώσεις σε βιοψία. Ωστόσο, με διάφορους βαθμούς βεβαιότητας οι άνοιες μπορούν να ταξινομηθούν με βάση διακριτά κλινικά χαρακτηριστικά, εξέλιξη με την πάροδο του χρόνου όπως και απεικονιστικές εξετάσεις. Η διαγνωστική διαδικασία απαιτεί ιστορικό που λαμβάνεται από τον ασθενή και συγγενείς του, καθώς και από νευροψυχιατρική και νευροψυχολογική αξιολόγηση. Διάφορες παθολογίες, μπορούν να προκαλέσουν παρόμοια κλινικά σύνδρομα, επομένως κρίνεται σημαντική η διαφοροδιάγνωση. Η συντριπτική πλειοψηφία των μη αγγειακών ανοιών, εμπίπτουν σε έξι κύριες κατηγορίες νευροεκφυλιστικής πρωτεϊνοπάθειας: αμυλοειδές-β (Αβ), πρωτεΐνη tau, πρωτεΐνη TDP-43 που δεσμεύει το TAR DNA και πρωτεΐνες prion. Συχνά η παρουσία των παραπάνω παθολογικών πρωτεϊνών, προηγείται των κλινικών συμπτωμάτων κατά δεκαετίες. Το αν αυτές οι πρωτεΐνες είναι απλώς βιοδείκτες τοξικού μοριακού περιβάλλοντος ή βιοδείκτες της νόσου, είναι υπό διερεύνηση από την επιστημονική κοινότητα. Οι τρεις κύριοι διαγνωστικοί βιοδείκτες είναι: η ύπαρξη αυξημένης tau πρωτεΐνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, η μειωμένη πρόσληψη ¹⁸F-FDG σε απεικόνιση PET στο μετωπιαίο και βρεγματικό φλοιό και τέλος η δυσανάλογη ατροφία σε ανατομική μαγνητική τομογραφία (MRI) στο μέσο, βασικό και πλαγιοκροταφικό λοβό και στον έσω βρεγματικό φλοιό. Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου για AD περιλαμβάνουν την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό AD, την εγκεφαλοαγγειακή νόσο (CVD) και τους σχετικούς παράγοντες κινδύνου (συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης και του διαβήτη), τη χρόνια φλεγμονή, την αποφρακτική άπνοια ύπνου, την τραυματική εγκεφαλική βλάβη (TBI) και τη χαμηλή εκπαίδευση (Baumgart M, 2015). Η ακρίβεια της κλινικοπαθολογικής διάγνωσης της νόσου Alzheimer, βασίζεται στη χρήση απεικονιστικών και γενετικών βιοδεικτών, καθώς και στην εξέταση βιολογικών υγρών, όπως για παράδειγμα το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Οι βιοδείκτες στη νόσο Alzheimer διακρίνονται στους νευροψυχολογικούς, στους βιοχημικούς (ENY, πλάσμα), στους νευροαπεικονιστικούς (ανατομική απεικόνιση -CT, MRI, DTI, VBM- και λειτουργική απεικόνιση -¹⁸F-FDG-PET, fMRI, MRS, SPECT, MEG-) και στους γενετικούς βιοδείκτες. Οι διαφοροδιαγνωστικοί βιοδείκτες μεταξύ ανοιών και AD συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1 Διαφοροδιαγνωστικοί βιοδείκτες ανοιών-AD (McKhann, 2011)

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	Aβ (PET or CSF)	Neuronal injury (CSF tau, FDG-PET, structural MRI)
Probable AD dementia			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With three levels of evidence of AD pathophysiological process	Intermediate	Unavailable or indeterminate	Positive
	Intermediate	Unavailable or indeterminate	Unavailable or indeterminate
	High	Positive	Positive
Possible AD dementia (atypical clinical presentation)			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With evidence of AD pathophysiological process	High but does not rule out second etiology	Positive	Positive
Dementia-unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

Ο διαγνωστικός αλγόριθμος βασισμένος σε βιοδείκτες στη **νόσο Alzheimer** αφορά αρχικά την δομική μαγνητική τομογραφία για την αξιολόγηση του προτύπου ατροφίας του εγκεφάλου, για την ύπαρξη τυχόν συνοδού αγγειακής νόσου και για τον αποκλεισμό μη εκφυλιστικών εγκεφαλικών βλαβών. Για την διάγνωση πρώιμης έναρξης AD συνιστάται λήψη εγκεφαλονωτιαίου υγρού και PET για έλεγχο άτυπων κλινικών χαρακτηριστικών και για την πιθανότητα μετωποκροταφικού λοβιακού εκφυλισμού. Αν ο ασθενής είναι αρνητικός σε εξέταση με αμυλοειδές στις μελέτες ENY και PET και η μαγνητική τομογραφία είναι ασαφής τότε συνιστάται έλεγχος με ¹⁸F-FDG PET καθώς και γενετικό τεστ για τον έλεγχο παρουσίας ενός από τους ακόλουθους γενετικούς δείκτες της πρώιμης έναρξης AD: presinilin1 (PSEN1), presinilin2 (PSEN2) ή πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς (APP) (Khan, 2016).

Ο διαγνωστικός αλγόριθμος βασισμένος σε βιοδείκτες **μετωποκροταφικής άνοιας** περιλαμβάνει μαγνητική τομογραφία για την αξιολόγηση του προτύπου ατροφίας και μη εκφυλιστικών βλαβών καθώς και βιοδείκτες αμυλοειδούς σε ENY και PET εάν η AD περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση καθώς επίσης ο κλινικός ιατρός μπορεί να λάβει υπόψη τη γενετική σε περίπτωση οικογενειακού ιστορικού.

Ο διαγνωστικός αλγόριθμος βασισμένος σε βιοδείκτες **άνοιας σωμάτων Lewy** αρχικά περιλαμβάνει δομική μαγνητική τομογραφία για την αξιολόγηση του προτύπου ατροφίας και για τον έλεγχο τυχόν μη εκφυλιστικών βλαβών, στην περίπτωση υποψίας συνύπαρξης μεικτής νόσου συνιστάται λήψη μοριακών δεικτών όπως ENY και PET καθώς και μελέτη ύπνου REM χωρίς ατονία.

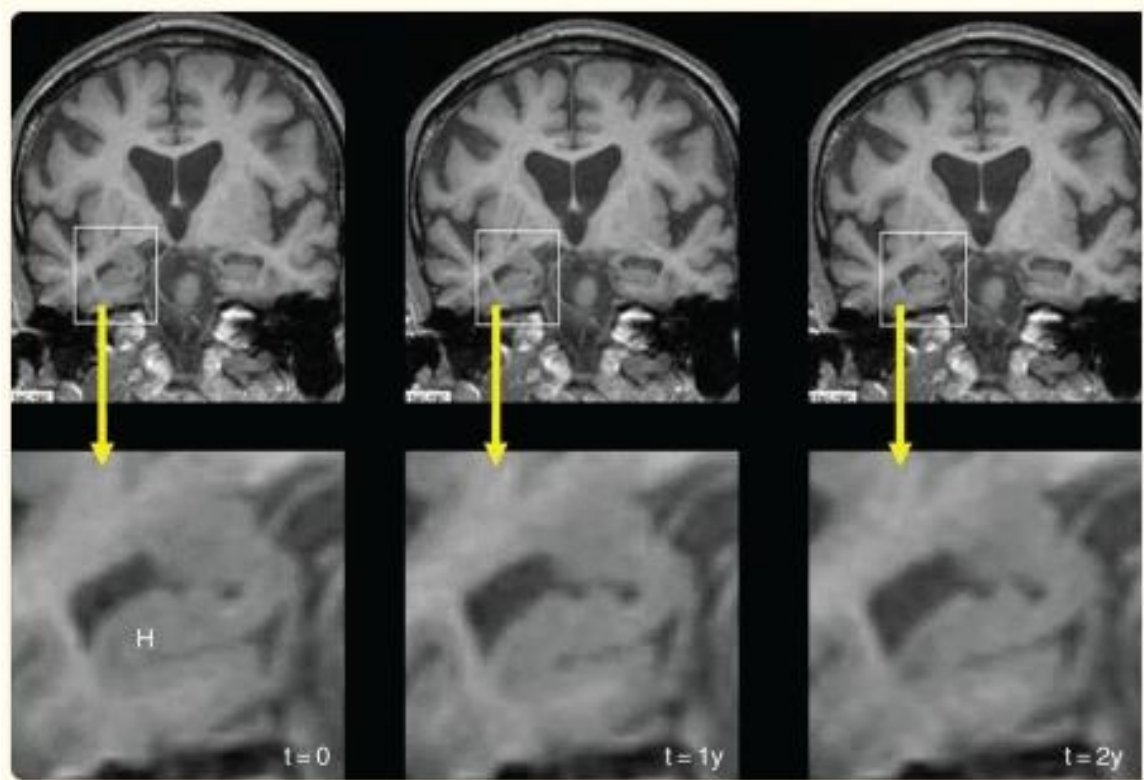
Οι διαγνωστικός αλγόριθμος βασισμένος σε βιοδείκτες **αγγειακής άνοιας** αρχικά περιλαμβάνει μαγνητική τομογραφία για την διαφοροδιάγνωση του υποτύπου και τη σοβαρότητα της νόσου καθώς και για το μοτίβο ατροφίας για τυχόν συνύπαρξη διαφορετικών τύπων νόσου. Στην περίπτωση που τα πρότυπα της ατροφίας υποδηλώνουν μικτή νόσο συνιστάται λήψη μοριακών βιοδεικτών όπως το ENY ή διενέργεια PET και γενετικό τεστ.

Από τα παραπάνω είναι προφανές ότι οι γραμμές της διαφοροδιάγνωσης μεταξύ των ανοιών είναι λεπτές καθώς και τα διαθέσιμα διαγνωστικά εργαλεία πρακτικά δύσκολα και υποκειμενικά, δίνοντας χώρο σε τεχνικές όπως οι βιοδείκτες βασισμένοι σε ακτινομικά χαρακτηριστικά να φανούν μελλοντικά πολύ χρήσιμα.

1.4 Διαγνωστικοί βιοδείκτες νευροαπεικόνισης στη νόσο Alzheimer

Στους δείκτες νευροαπεικόνισης της AD συγκαταλέγεται η δομική απεικόνιση (αξονική και μαγνητική τομογραφία, ογκομετρική μαγνητική τομογραφία, DTI) για την ατροφία του έσω κροταφικού λοβού καθώς και της ατροφίας του ιππόκαμπου και η λειτουργική απεικόνιση (fMRI, PET, MRS, SPECT, MEG). Στη νόσο Alzheimer η δομική μαγνητική τομογραφία και το ¹⁸F-FDG-PET είναι τοπογραφικές μέθοδοι αξιολόγησης του νευροεκφυλισμού και της νευρωνικής δυσλειτουργίας. Στην τυπική, αμνησιακή νόσο Alzheimer, η ατροφία σημειώνεται αρχικά στους έσω κροταφικούς λοβούς, που σταδιακά περιλαμβάνει τους ευρύτερους κροταφοβρεγματικούς φλοιούς με την εξέλιξη της νόσου. Στη συμπεριφορική δυσεκτελεστική παραλλαγή της AD, μορφομετρικές μελέτες βασισμένες σε voxel που αναλύονται παρακάτω, αποκαλύπτουν κροταφοβρεγματική ατροφία με σχετική διατήρηση της μετωπιαίας φαιάς ουσίας (Varghese T, 2013).

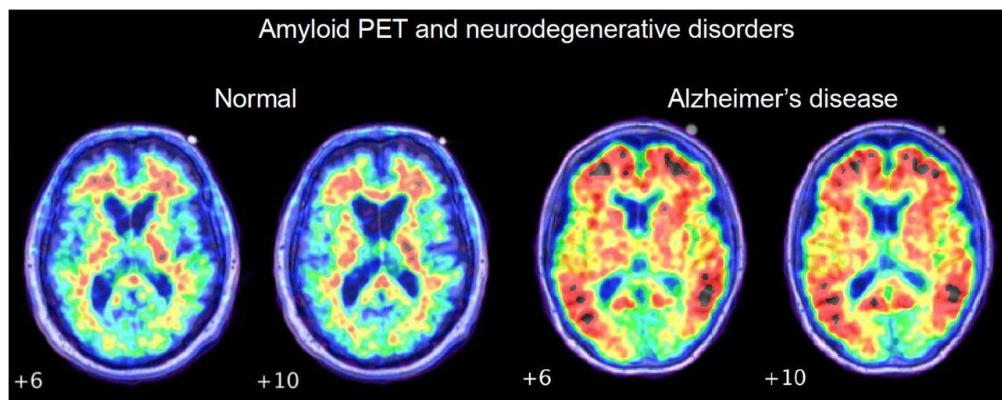
Η ατροφία του ιππόκαμπου είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς προηγείται από την εκδήλωση των συμπτωμάτων για αυτό και η ογκομετρική ανάλυση του ιππόκαμπου θεωρείται το πρότυπο αναφοράς για την ανάδειξη μετάβασης από ήπια γνωστική διαταραχή σε νόσο Alzheimer. Η ιπποκάμπεια ατροφία φαίνεται χαρακτηριστικά στην εικόνα 4. Η δομική μαγνητική τομογραφία είναι ένα πολύτιμο εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον αποκλεισμό εναλλακτικών διαγνώσεων, όπως η αγγειακή άνοια, το χρόνιο υποσκληρίδιο αιμάτωμα και άλλες παθολογίες. Επίσης περιγράφει ευρήματα όπως ότι ο εγκέφαλος ελαττώνεται σε μέγεθος, οι πλάγιες κοιλίες διατείνονται καθώς και παθολογικές μεταβολές στη λευκή ουσία και ατροφία στις επιμέρους εγκεφαλικές δομές όπως στον ιππόκαμπο. Το τελευταίο εύρημα έχει προταθεί ως βιοδείκτης της νόσου Alzheimer, αλλά χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να ενταχθεί πλήρως στην κλινική πράξη. Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία που μπορεί να ανιχνεύει περιοχές με χαμηλή ροή αίματος είναι καθαρά διερευνητική σε αυτό το σημείο λόγω της χαμηλής διαφοροδιαγνωστικής της ευαισθησίας κάτι που κρίνεται κρίσιμο στη νόσο Alzheimer καθώς πολλές μορφές ανοιών όπως η μετωποκροταφική άνοια (FTD) μπορεί να δημιουργήσουν διαγνωστική σύγχυση. Υπάρχουν μερικές βασικές διαφορές μεταξύ της FTD και της νόσου του Alzheimer όπως για παράδειγμα, η FTD συνήθως επηρεάζει το μπροστινό μέρος του εγκεφάλου, ενώ η νόσος του Alzheimer επηρεάζει το πίσω μέρος του εγκεφάλου. Ωστόσο, δεν υπάρχει ένα τεστ που να μπορεί να διαγνώσει αξιόπιστα τη νόσο FTD ή Alzheimer ενώ και οι δύο καταστάσεις μπορεί να είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν.



Εικόνα 4. T1 στεφανιαίο επίπεδο πάσχοντος με AD με διαφορά ενός έτους μεταξύ των λήψεων. Αναδεικνύεται η ατροφία του ιππόκαμπου όσο ο ασθενής μετέβη από MCI σε AD (Keith A. Johnson, 2012)

Οι τεχνικές της πυρηνικής ιατρικής ήταν πρώτες τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης που εφαρμόστηκαν στην κλινική πράξη για την υποστήριξη της διάγνωσης της νόσου Alzheimer (AD). Το perfusion-SPECT επιτρέπει την καταγραφή της περιφερειακής αιματικής ροής στον εγκέφαλο η οποία επηρεάζεται άμεσα στις περιπτώσεις όπου πλήττονται οι κροταφοβρεγματικές περιοχές στη νόσο Alzheimer. Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν αναδείξει τη διαγνωστική αξία του ^{18}F -FDG και του perfusion-SPECT στη διαφοροδιάγνωση της AD από την μετωποκροταφική άνοια, της άνοιας με σωμάτια Lewy και των αγγειακών ανοιών. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τη διάγνωση της νόσου του Alzheimer σε τρεις διαφορετικές κλινικές καταστάσεις: σε άτομα με υπάρχουσα ή προοδευτική ήπια γνωστική εξασθένηση (MCI), σε άτομα που έχουν Alzheimer με άτυπα συμπτώματα και σε άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω και έχουν άνοια.

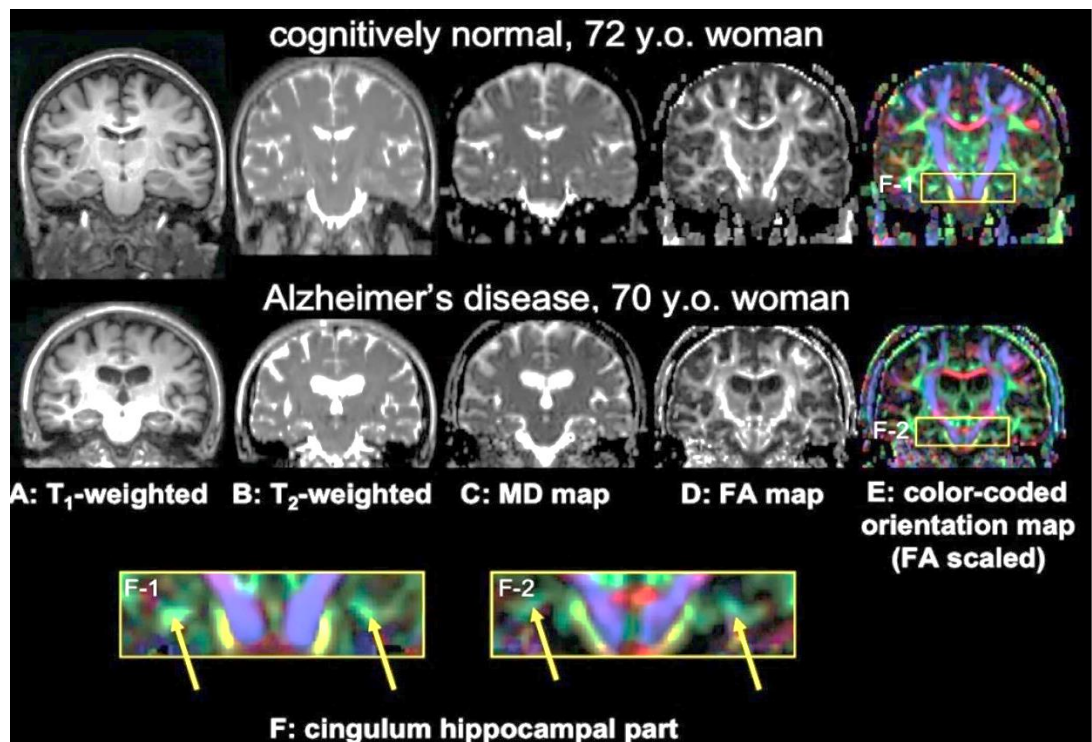
Το PET χρησιμοποιεί ραδιενεργά επισημασμένα μόρια που μπορούν βιοχημικά να συνδεθούν με πλάκες αμυλοειδούς οι οποίες υπερπαραγονται στη νόσο Alzheimer και το ραδιενεργό (θερμό) στοιχείο της ένωσης του ραδιενεργού φαρμάκου που χρησιμοποιείται στο PET εκπέμπει φωτόνια γ τα οποία μπορούν να ανιχνευθούν από μια γάμμα κάμερα. Περιοχές του εγκεφάλου που έχουν σχηματιστεί πλάκες αμυλοειδούς σε απεικόνιση PET θα παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου, αποτελώντας ισχυρή ένδειξη για ύπαρξη νόσου Alzheimer στον εξεταζόμενο (εικόνα 5). Πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί βιοδείκτες που βασίζονται σε ιχνηθέτες του ENY που έχουν υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια από τις αλλαγές της περιφερειακής αιματικής ροής που παρατηρούνται στο perfusion-SPECT.



Εικόνα 5. PET απεικόνιση σε άτομο φυσιολογικής γήρανσης και σε πάσχον από AD (Marianne Charleau, 2022)

Η απεικόνιση τανυστή διάχυσης (DTI) είναι η τεχνική μαγνητικής τομογραφίας που χρησιμοποιεί πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό για να μετρήσει μη τυχαία κίνηση μορίων νερού. Μπορεί επομένως να χαρτογραφήσει. Υπάρχουν εργασίες που αναδεικνύουν ότι το DTI μπορεί να ανιχνεύσει νεοεμφανιζόμενες αλλοιώσεις στις εγκεφαλικές δομές των πασχόντων με AD προτού μεγαλύτερες εγκεφαλικές αλλοιώσεις γίνουν ορατές στις συμβατικές ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας. Στο DTI οι κύριες παράμετροι που μετρούνται είναι η κλασματική ανισοτροπία (FA), ο συντελεστής διάχυσης (ADC) και η μέση διάχυση (MD). Η ακεραιότητα των νευρικών ινών παρέχει μια άμεση αξιολόγηση της κατάστασης των ινών λευκής ουσίας και θα μπορούσε δυνητικά να χρησιμοποιηθεί σαν βιοδείκτης της AD (Luciano de Gois Vasconcelos, 2009).

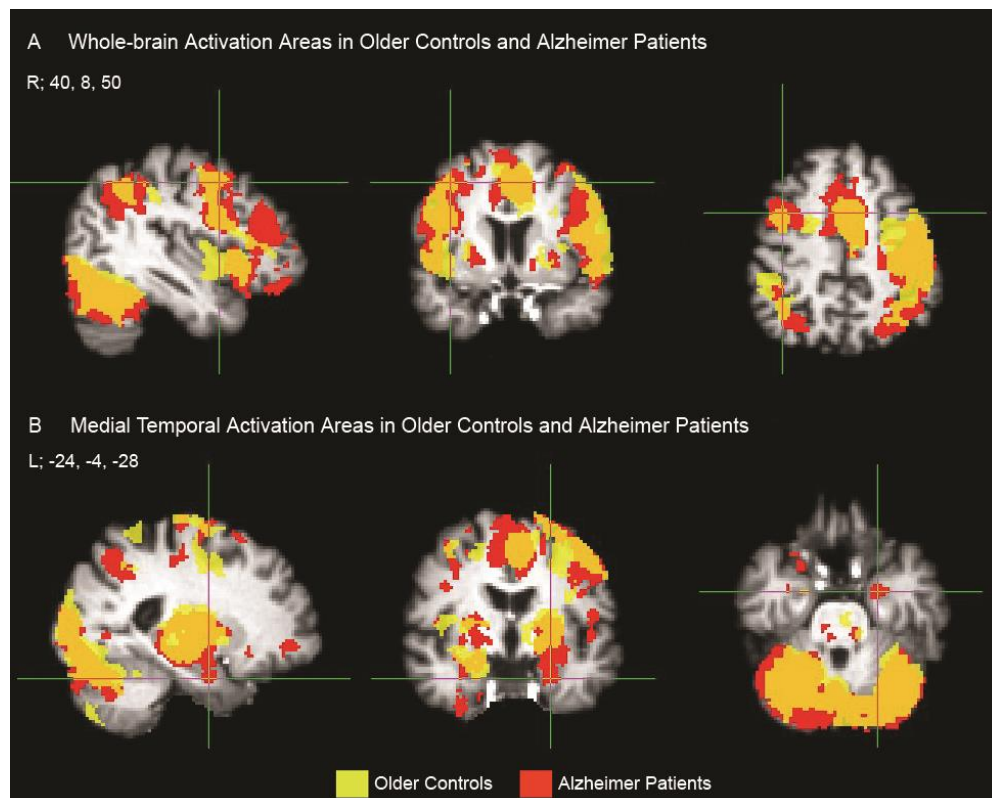
Με τον όρο ανισοτροπία εννοούμε ότι η κίνηση των μορίων νερού είναι μεγαλύτερη κατά μήκος της νευρικής οδού σε σχέση με την κίνησή τους σε όλο το πλάτος της νευρικής οδού. Σε οποιαδήποτε διαταραχή στον άξονα, τα μόρια του νερού κινούνται πιο τυχαία μέσα στους ιστούς και προκαλούν μείωση της ανισοτροπίας που χαρακτηρίζει την AD. Το ADC περιγράφει την αλληλεπίδραση της διάχυσης μορίων με τις κυτταρικές δομές και ανιχνεύει τη συνολική διάχυση. Η κλινική εφαρμογή του DTI λειτουργεί διαφοροδιαγνωστικά στην άνοια (AD και αγγειακή άνοια), χρησιμοποιώντας χάρτες βασισμένους σε DTI. Η σημασία του DTI στην νευροαπεικόνιση είναι να παρέχει ανάλυση σε περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) και τρισδιάστατη (3D) απεικόνιση. Αναλύσεις DTI περιορισμένες ανά εγκεφαλική περιοχή, δείχνουν ότι μικροαλλαγές στην περιοχή του υποκάμπου θα μπορούσαν να είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης της εξέλιξης από MCI σε AD (εικόνα 6). Στο DTI, είναι δυνατό να γίνει ανάλυση της συνδεσιμότητας και της πλαστικότητας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Υπάρχουν εργασίες που προτείνουν ότι οι παράμετροι FA και ADC θα μπορούσαν δυνητικά να χρησιμοποιηθούν σαν πιθανοί βιοδείκτες AD.



Εικόνα 6. Σύγκριση των T1(A) και T2 βάρους (B) μαγνητικών τομογραφιών, τη μέση διάχυση (MD) DTI (C), την κλασματική ανισοτροπία (FA)(D) και των χρωματικών χαρτών των νευρωνικών δεσμίδων (E) από την οποία μεγεθύνθηκε η περιοχή του υποκάμπου (F) γυναίκας φυσιολογικής γήρανσης 72 ετών και γυναίκας με νόσο Alzheimer. (Κ. Oishi, 2011)

Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία μπορεί να λειτουργήσει κυρίως για τη φαρμακευτική παρακολούθηση των ασθενών, (Kun Wang, 2007) καθώς και για το χαρακτηρισμό των λειτουργικών ανωμαλιών σε ασθενείς με AD. fMRI σε ηρεμία καθώς και σε μη ηρεμία, αναδεικνύουν ότι ασθενείς με AD έχουν μικρότερη δραστηριότητα στην περιοχή του ιππόκαμπου στους κατώτερους βρεγματικούς λοβούς σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (εικόνα 7).

Η μαγνητική φασματοσκοπία (MRS) χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της μεταβολικής και μοριακής συσχέτισης της AD. Μπορεί να προβλέψει μελλοντική μετάβαση σε AD, σε ασθενείς με MCI, καθώς και να παρακολουθήσει την εξέλιξη της νόσου. Λειτουργεί επίσης διαφοροδιαγνωστικά για περιπτώσεις AD και διαφορετικούς τύπους ανοιτών (Dixon RMBK, 2002). Το εγκεφαλογράφημα (MEG) πρόκειται για μια μη επεμβατική τεχνική νευροαπεικόνισης που μετρά τα μοτίβα μαγνητικού πεδίου που δημιουργούνται από τον εγκέφαλο. Είναι πιθανό πως μελλοντικά θα μπορούσε να προβλέψει την ανάπτυξη του MCI από την φυσιολογική γνωστική λειτουργία, καθώς βοηθά στην κατανόηση της σχέσης της τελευταίας με τη λειτουργία του εγκεφάλου.



Εικόνα 7. Λειτουργική μαγνητική τομογραφία ατόμου με νόσο Alzheimer (κόκκινο) και ατόμου με ήπια γνωστική εξασθένιση (MCI) (κίτρινο) (Julia Kivistö, 2014)

Η εξαγωγή βιοδεικτών νευροαπεικόνισης στη νόσο Alzheimer βασίζονται στην μαγνητική μορφομετρική ανάλυση και στην μαγνητική ογκομετρική ανάλυση περιοχής ενδιαφέροντος (volumetric ROI analysis). Πολλές από τις πρόσφατες μελέτες για την πρόωπη ανίχνευση της νόσου Alzheimer πραγματεύονται τις τεχνικές μαγνητικής μορφομετρικής ανάλυσης για τη διερεύνηση νευροδομικών αλλαγών του εγκεφάλου στην άνοια. Η μορφομετρική ανάλυση με βάση το voxel (Voxel-Based Morphometry – VBM) πρόκειται για την τεχνική επεξεργασίας εικόνας και στατιστικής ανάλυσης που επιτρέπει αυτοματοποιημένη ανίχνευση ανωμαλιών του εγκεφαλικού όγκου όταν αυτός υποβληθεί σε μαγνητική τομογραφία και χρησιμοποιώντας λογισμικό στατιστικού παραμετρικού χάρτη (Statistical Parametric Mapping -SPM). Ένα από τα χαρακτηριστικά του VBM είναι η δυνατότητα εκτέλεσης στατιστικών συγκρίσεων των διαφορών του όγκου ολόκληρου του εγκεφάλου και όχι σε μεμονωμένες εγκεφαλικές περιοχές. Η μορφομετρική ανάλυση της μαγνητικής τομογραφίας μπορεί να ανιχνεύσει σημαντικές αλλαγές στον όγκο του εγκεφάλου ενώ η μέτρηση της περιφερειακής ατροφίας κατά την εξέλιξη της AD είναι ένας δυνητικά πολλά υποσχόμενος διαγνωστικός δείκτης. (A S Fleisher, 2008). Η μαγνητική ογκομετρική ανάλυση περιοχής ενδιαφέροντος χρησιμοποιεί οριοθετημένες περιοχές του εγκεφάλου από εξετάσεις δομικής ή λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας που κρίνονται παθολογικές. Στη νόσο Alzheimer η ογκομετρική ανάλυση του ιππόκαμπου και του έσω κροταφικού λοβού συμπεριλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου. Τα εργαλεία και οι μέθοδοι αξιολόγησης της εγκεφαλικής ογκομετρίας στη νόσο Alzheimer συνοψίζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2 Εργαλεία και μέθοδοι αξιολόγησης ογκομετρίας στην AD (Varghese, 2013)

Volumetric method	Specifications
Manual tracing	It is used for image processing analysis and visualization.
Voxel based morphometry (VBM)	Automated technique for investigation of focal differences in brain anatomy.
Individual brain atlases using statistical parametric mapping (IBASPM)	Automatically segmenting cerebral structures and computing the volume of gross anatomical structures
The insight segmentation and registration toolkit - SNAke automatic partitioning (ITK - SNAP)	Semi-automated 3-D brain segmentation technique
Free surfer	To automatically identify and measure brain regions.
Functional magnetic resonance imaging of the brain (FMRIB) software library (FSL)	Analysis tools for fMRI MRI, and DTI brain imaging data
Statistical parametric mapping (SPM)	Automated analysis of brain imaging data
MarsBar	It is used for ROI analysis and statistical analysis of ROI data
Medical image processing analysis and visualization (MIPAV)	It is used for image processing analysis and visualization.

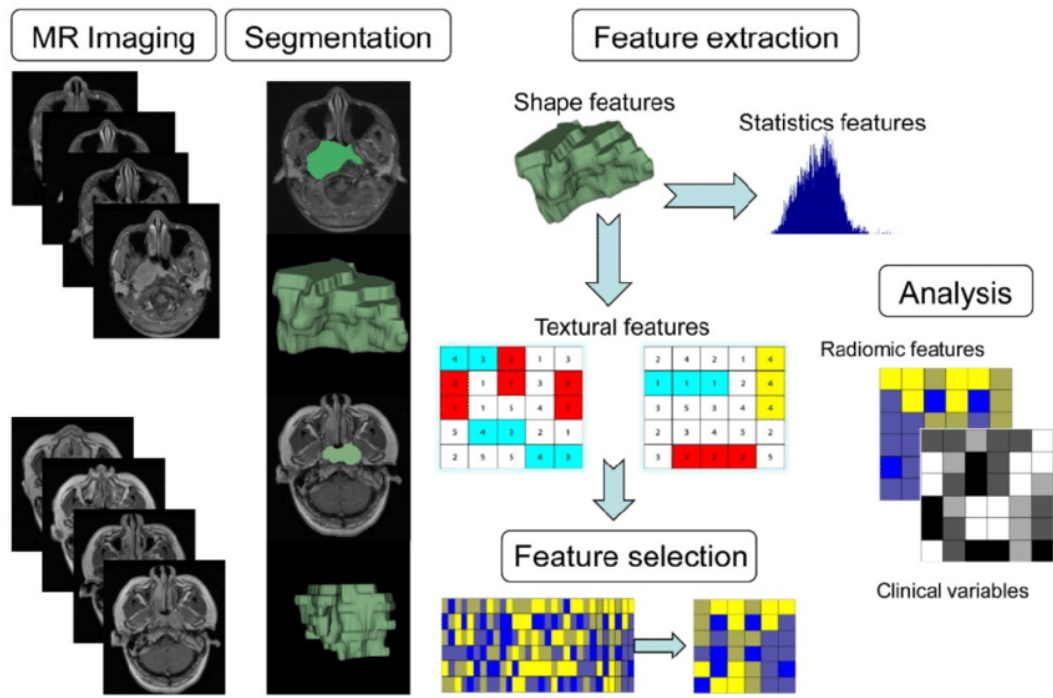
Οι ογκομετρικές μέθοδοι είναι ποσοτικές και έχουν χρησιμοποιηθεί για να επιδείξουν σημαντικές διαφορές στους όγκους συγκεκριμένων δομών του έσω κροταφικού λοβού, όπως ο υπόκαμπος και η αμυγδαλή. Η χειροκίνητη ογκομετρική τεχνική απαιτεί άριστη γνώση της νευροανατομίας καθώς και καλή ικανότητα στην οριοθέτηση περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) και είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα. Το IBASPM και το MarsBar είναι οι εργαλειοθήκες του SPM για τη διάκριση μιας ομάδας AD από μια ομάδα φυσιολογικής γήρανσης. Πρόσφατες μορφομετρικές αναλύσεις (VBM) έχουν αναδείξει ότι σε ασθενείς που μετέβησαν από MCI σε προχωρημένο AD, η ατροφία δεν περιορίζεται μόνο στον μέσο κροταφικό λοβό, αλλά αφορούσε πολλαπλές νεοφλοιώδεις περιοχές, όταν αυτές συγκρινόταν με ασθενείς που σταθερά έπασχαν από MCI. (SL Risacher, 2010).

Η μαγνητική ογκομετρική ανάλυση περιοχής ενδιαφέροντος (VBM) είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για να προσεγγίσουμε της μορφολογικές αλλαγές στο εγκεφαλικό παρέγχυμα και την σχέση αυτού με την τιμή της έντασης του κάθε voxel που περιλαμβάνεται σε μια μαγνητική τομογραφία. Χρησιμοποιείται γενικότερα μαζί με στατιστικούς παραμετρικούς χάρτες για την ανάλυση των ιστών μεταξύ μιας ομάδας υγιούς πληθυσμού και μιας ομάδας που νοσεί από την υπό μελέτη ασθένεια. Η VBM εξάγει χαρακτηριστικά από την λευκή ουσία, την φαιά ουσία και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε κάθε voxel. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι συνήθως οι τιμές των voxel, η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση από SPM t-map εικόνες τα οποία μπορούν δυνητικά να ταξινομηθούν με μεθόδους μηχανικής μάθησης για την δημιουργία υποβοηθούμενης υπολογιστικά διάγνωσης (Computer aided diagnosis.)

2. Ανάλυση Ιατρικής Εικόνας

2.1 Ακτινομική (Radiomics)

Η “ομική τεχνολογία” (omic technologies) πρόκειται για τον επιστημονικό εκείνο τομέα της μοριακής βιολογίας που υιοθετεί μία πιο ολιστική μελέτη των χημικών μορίων που συνθέτουν το κύτταρο για αυτό και την διακρίνουμε στα πεδία που μελετούν το γονιδίωμα (genomics), το μεταγράψωμα (transcriptomics), το πρωτέωμα (proteomics) και τους μεταβολίτες (metabolomics). Με τον όρο ακτινομική (radiomics) αναφερόμαστε στη σύζευξη της μοριακής βιολογίας με την ακτινολογία σε μια προσπάθεια της επιστημονικής κοινότητας να μελετήσει τα φαινόμενα της ζωής και της νόσου στην ολότητά τους, από το γονοτυπικό έως και το φαινοτυπικό επίπεδο. Πρόκειται δηλαδή για τον επιστημονικό εκείνο κλάδο που χρησιμοποιεί πολλαπλούς προηγμένους αλγόριθμους που εφαρμόζονται ταυτόχρονα σε μια περιοχή ενδιαφέροντος και επεξεργάζονται στατιστικά με στόχο ο συνδυασμός των παραπάνω με κλινικά δεδομένα δυνητικά να μπορούσε να εκφράσει σημαντικές ιδιότητες των υπό μελέτη ιστών οι οποίες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν είτε προγνωστικά είτε θεραπευτικά είτε διαγνωστικά σε κάθε άνθρωπο ξεχωριστά στα πλαίσια του εξελισσόμενου κλάδου της εξατομικευμένης ιατρικής. Η ακτινομική ανάλυση εκμεταλλεύεται την εμπειρία ανάλυσης δεδομένων που αναπτύχθηκε από άλλους κλάδους εκτός της μοριακής βιολογίας, καθώς και από αναλύσεις μεγάλων βάσεων δεδομένων και έχει στόχο να παρέχει μια ποσοτική προσέγγιση για μια “ακτινολογική βιοψία”, η οποία θα μπορούσε να συσχετιστεί με την υποκείμενη βιολογία του υπό διερεύνηση ιστού ιδίως σε ανατομικές περιοχές όπου η κανονική βιοψία είναι δύσκολη. Η διαδικασία εξαγωγής ακτινομικών χαρακτηριστικών μπορεί να χωριστεί στα εξής βήματα: η απόκτηση και ανακατασκευή εικόνας, η τμηματοποίηση εικόνας (segmentation), η εξαγωγή χαρακτηριστικών και η ανάλυση και κατασκευή μοντέλων (εικόνα 8). Η παρούσα εργασία δεν πραγματεύεται την κατασκευή μοντέλων αλλά εστιάζει στην εξαγωγή των χαρακτηριστικών. Η ποιότητα των εξαγόμενων χαρακτηριστικών, η συσχέτισή τους με τα κλινικά δεδομένα καθώς και το μοντέλο που θα κατασκευαστεί από αυτά μπορούν να επηρεαστούν άμεσα από τον τρόπο απόκτησης της εικόνας καθώς και από την μετεπεξεργασία και κατάτμηση αυτής.



Εικόνα 8. Ροή εργασιών για κάθε μελέτη ακτινομικής (Zhang, 2019)

Ο στόχος των radiomics είναι η μετατροπή εικόνων σε εξορύξιμα δεδομένα, με υψηλή πιστότητα και υψηλή απόδοση. Στην κλινική πρακτική της ακτινολογίας, υπάρχει μεγάλη ποικιλία στις παραμέτρους απεικόνισης όπως η ανάλυση εικόνας (μέγεθος ρικελ, μέγεθος μήτρας και πάχος τομής), η θέση του ασθενούς και οι παραλλαγές από διαφορετικούς αλγόριθμους ανακατασκευής και πάχη τομών, τα οποία είναι διαφορετικά για κάθε προμηθευτή ιατρικών συσκευών και τομογράφων απεικόνισης. Αυτό το σύνολο προβλημάτων απεικόνισης μπορεί να δημιουργήσει δυσκολία στη σύγκριση των αποτελεσμάτων που λαμβάνονται μεταξύ ιδρυμάτων με διαφορετικά συστήματα απεικόνισης, στάδια νόσου και πληθυσμούς ασθενών. Επιπλέον, είναι μια πρόκληση ο εντοπισμός και η επιμέλεια μεγάλου αριθμού δεδομένων εικόνας με παρόμοιες κλινικές παραμέτρους. (Kumar, 2012)

2.2 Απόκτηση και επεξεργασία εικόνας

Η απόκτηση της εικόνας στην περίπτωση της μαγνητικής τομογραφίας προκύπτει από την εφαρμογή ακολουθίας RF και βαθμιδωτών παλμών (γνωστή ως παλμική ακολουθία) στον ασθενή μέσα στον μαγνητικό τομογράφο και την καταγραφή της αλληλεπίδρασης αυτής προς σχηματισμό της εικόνας. Η ένταση, η σειρά και η χρονική τοποθέτηση των βαθμιδωτών παλμών καθορίζουν την ανάλυση της εικόνας της μαγνητικής τομογραφίας ενώ η ένταση, η σειρά και η χρονική τοποθέτηση των RF παλμών καθορίζουν την αντίθεση της εικόνας που με τη σειρά της εξαρτάται από ενδογενείς παραμέτρους αντίθεσης που δεν μπορούν να μεταβληθούν καθώς αποτελούν εγγενή χαρακτηριστικά των ιστών του σώματος όπως ο χρόνος T1, T2, η πυκνότητα πρωτονίων, η ροή και ο σχετικός συντελεστής διάχυσης (ACD) και από εξωγενείς παράγοντες αντίθεσης που δύναται να μεταβληθούν όπως ο χρόνος TR, TE, TI, η γωνία εκτροπής (flip angle), ο παράγοντας επιτάχυνσης και ο συντελεστής b (b value).

Αντίθετα λοιπόν με την υπολογιστική τομογραφία (CT) όπου η ένταση του σήματος στην εικόνα μπορεί να συσχετιστεί με την πυκνότητα του απεικονιζόμενου ιστού, στην μαγνητική τομογραφία, η ένταση του σήματος προκύπτει από πολύπλοκη αλληλεπίδραση εγγενών ιδιοτήτων του ιστού για αυτό και δεν μπορούν να αντληθούν πληροφορίες σχετικά με τις φυσικές ιδιότητες του ιστού μόνο από τις εντάσεις σημάτων εικόνας MR. Ακόμη και κατά τη σάρωση του ίδιου ασθενούς στην ίδια θέση με τον ίδιο μαγνητικό τομογράφο, χρησιμοποιώντας το ίδιο πρωτόκολλο και παραμέτρους σάρωσης, η ένταση του σήματος μπορεί να αλλάξει (εικόνα 1.4), ενώ η αντίθεση των ιστών να παραμένει αναλλοίωτη (Anant Madabhushi, 2006). Υπάρχουν τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας όπως η απεικόνιση με τεχνική διάχυσης (DWI) και η δυναμική με χορήγηση σκιαγραφικού μέσου (DCE) που μπορούν να δώσουν ποσοτικές πληροφορίες φυσιολογίας των ιστών αλλά και που επίσης Η αξιοπιστία και η αναπαραγωγιμότητα τους παραμένουν εξαρτώμενες από τις παραμέτρους σάρωσης, είναι ευαίσθητες στην κίνηση ενώ η ποσοτικοποίηση εξαρτάται από τον k-χώρο και τις τιμές συντελεστή b (b value). Η DWI έχει προταθεί ως βιοδείκτης απεικόνισης καρκίνου και για αυτό γίνονται προσπάθειες ανάπτυξης πρωτοκόλλων εξασφάλισης ποιότητας με αναπαραγώγιμες παραμέτρους σάρωσης (R.Padhani, 2009). Ιδανικά όμως, οι

εικόνες μαγνητικής τομογραφίας για την εξόρυξη ακτινομικών χαρακτηριστικών πρέπει να έχουν το ίδιο FOV, την ίδια ένταση μαγνητικού πεδίου και το ίδιο πάχος τομής.

2.3 Κατάτμηση της εικόνας (segmentation)

Η κατάτμηση ή τμηματοποίηση μιας εικόνας αναφέρεται γενικά στη διαδικασία εκείνη κατά την οποία γίνεται οριοθέτηση κάποιων περιοχών ενδιαφέροντος της εικόνας αυτής σε διακριτά τμήματα που μπορούν να μελετηθούν ξεχωριστά και αποτελεί σημαντικό βήμα σε πολλές εφαρμογές επεξεργασίας ιατρικής εικόνας. Για οποιαδήποτε ακτινομική μελέτη, η τμηματοποίηση της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) σε δισδιάστατα (2D) ή του όγκου ενδιαφέροντος (VOI) σε τρισδιάστατα (3D) υποτμήματα της αρχικής εικόνας είναι το πρωταρχικό και σημαντικότερο στάδιο της διαδικασίας καθώς ο υπολογισμός των ακτινομικών χαρακτηριστικών θα περιοριστεί σε αυτές τις περιοχές ή όγκους και όχι στο σύνολο της αρχικής εικόνας. Η μεθοδολογία που θα ακολουθηθεί για την τμηματοποίηση της εικόνας είτε είναι αυτοματοποιημένη είτε χειροκίνητη είτε ημιαυτοματοποιημένη παραμένει αμφιλεγόμενη διαδικασία λόγω της υποκειμενικότητας του παρατηρητή στην χειροκίνητη περίπτωση και της μη ακριβούς επαναληψιμότητας της απεικόνισης μιας παθολογίας για την δημιουργία αξιόπιστων αλγορίθμων αυτόματης τμηματοποίησης. Η βέλτιστη επαναλήψιμη τμηματοποίηση θεωρείται πως μπορεί να επιτευχθεί στην περίπτωση που η αυτοματοποιημένη κατάτμηση ακολουθείται από χειροκίνητη από εξειδικευμένους παρατηρητές. Η ακρίβεια και η αναπαραγωγικότητα θεωρούνται τα σημαντικότερα ζητούμενα για την αξιολόγηση ενός αλγορίθμου αυτόματης τμηματοποίησης. Οι βασικές τεχνικές τμηματοποίησης περιλαμβάνουν την ανίχνευση ακμών (edge detection), την μορφολογική επεξεργασία (morphological processing), την κατωφλίωση (thresholding), την ανάπτυξη περιοχών (region growing) και την ομαδοποίηση (discretization) Μερικά από τα διαθέσιμα λογισμικά αυτόματης τμηματοποίησης που χρησιμοποιούνται συχνά σε ακτινομικές μελέτες είναι το 3D Slicer, το LifEx, το FreeSurfer κ.ά.

2.4 Επεξεργασία τμηματοποιημένης εικόνας

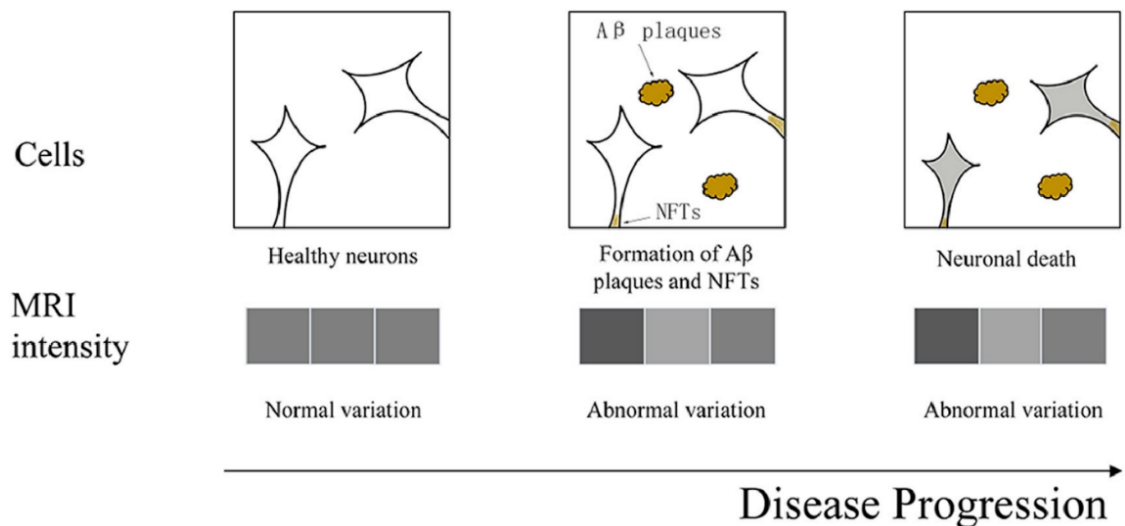
Σημαντικό βήμα μετά την κατάτμηση της εικόνας για την εξαγωγή ακτινομικών χαρακτηριστικών είναι η επεξεργασία της αποκτηθείσας εικόνας.

Η επεξεργασία αυτή πρόκειται για την απόπειρα ομογενοποίησης των εικόνων από τις οποίες θα εξορυχθούν τα ακτινομικά χαρακτηριστικά σε επίπεδο απόστασης των pixel μεταξύ τους, τις τιμές των τόνων του γκρι κ.ά., καθώς έχει αναδειχθεί η σπουδαιότητα της ομογενοποίησης των αρχικών εικόνων για την αξιοπιστία των ακτινομικών χαρακτηριστικών που θα εξαχθούν τελικά. (Barbara, 2019). Η επεξεργασία των εικόνων για την ιστροπική απόσταση των voxel (interpolation to isotropic voxel spacing) θεωρείται απαραίτητη για την αναπαραγωγικότητα των δεδομένων μεταξύ διαφορετικών σετ δεδομένων (Zwanenburg A, 2016). Η εκ νέου τμηματοποίηση του εύρους των τόνων του γκρι και το φιλτράρισμα ακραίων τιμών έντασης (κανονικοποίηση) εκτελούνται για την αφαίρεση pixel/voxel από την τμηματοποιημένη περιοχή που εμπίπτουν εκτός ενός καθορισμένου εύρους τόνων του γκρι ιδίως σε εικόνες υπολογιστικής τομογραφίας. Σε εικόνες μαγνητικής τομογραφίας εφαρμόζεται κυρίως το φιλτράρισμα ακραίων τιμών έντασης σήματος με την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο να είναι ο υπολογισμός του μέσου όρου (μ) και της τυπικής απόκλισης (σ) των τόνων του γκρι εντός της περιοχής ενδιαφέροντος και ο αποκλεισμός των τιμών του γκρι εκτός του εύρους $\mu \pm 3\sigma$ (Collewet G, 2004). Το τελευταίο βήμα επεξεργασίας εικόνας είναι η ομαδοποίηση των εντάσεων του σήματος της εικόνας μέσα στο ROI/VOI σε συγκεκριμένα διαστήματα εύρους και είναι εννοιολογικά ισοδύναμη με τη δημιουργία ενός ιστογράμματος. Αυτό το βήμα είναι απαραίτητο για να κάνει τον υπολογισμό των χαρακτηριστικών ευκολότερα διαχειρίσιμο.

2.5 Εξαγωγή χαρακτηριστικών- ανάλυση υφής εικόνας

Η εξαγωγή χαρακτηριστικών ακτινομικής βασίζεται στις τεχνικές ανάλυσης υφής εικόνας (texture analysis). Η ανάλυση της υφής μιας εικόνας αναφέρεται σε εργασίες από το 1973 (Haralick, 1973) (Galloway, 1974) και πρόκειται για την μεθοδολογία εκείνη που επιτρέπει την μαθηματική εντόπιση της χωρικής διακύμανσης των τόνων του γκρι των pixel σε μια εικόνα ενός ιστού. Τα χαρακτηριστικά υφής είναι ευαίσθητα στις διακυμάνσεις των παραμέτρων απόκτησης της εικόνας, π.χ., η υψηλή χωρική ανάλυση προκαλεί υψηλή ευαισθησία (Mayerhoefer et al., 2009).

Οι προηγμένες μέθοδοι νευροαπεικόνισης, όπως η απεικόνιση διάχυσης, η λειτουργική μαγνητική τομογραφία σε κατάσταση ηρεμίας και η μορφομετρική ανάλυση με βάση το voxel (VBM) είναι λιγότερο χρήσιμες για την ανίχνευση αλλαγών σήματος που δεν είναι ορατές στον ανθρώπινο οφθαλμό. Η ανάλυση υφής με μαγνητικό συντονισμό (MRTA), πρόκειται για μια εφαρμογή της ακτινομικής (radiomics) που μπορεί να ανιχνεύσει ανεπαίσθητες διακυμάνσεις σήματος και να παρέχει πληροφορίες λανθάνουσας εικόνας. Τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου Alzheimer σε πρώιμο στάδιο, όπως τα νευροϊνίδια (NFTs) που πρόκειται για συσσωματώματα υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης tau και το πεπτιδίο αμυλοειδούς-β (Aβ), δεν μπορούν να ανιχνευθούν με την ανάλυση εικόνας που παρέχεται στην τρέχουσα κλινική μαγνητική τομογραφία, αλλά οι συσσωρευμένες επιπτώσεις τους στον εγκεφαλικό ιστό μπορούν να δημιουργήσουν αλλαγές στην ένταση του σήματος των pixel της εικόνας οι οποίες μπορούν να σχηματίσουν ορισμένα μοτίβα υφής, τα οποία μπορεί να αποτυπωθούν με τεχνικές ανάλυσης υφής (TA). Στη νόσο Alzheimer για παράδειγμα, εναποθέσεις Aβ πεπτιδίου και NFT μπορεί να απεικονιστούν ως συγκεκριμένα μοτίβα υφής πριν τον νευρωνικό θάνατο (Εικ.9)



Εικόνα 9. Αναπαράσταση μεταβολών της υφής της εικόνας με την εξέλιξη της νόσου (Jia-HuiCai, 2020)

Μέθοδοι ανάλυσης υφής

Οι μέθοδοι ανάλυσης υφής μπορούν να ενταχθούν σε διάφορες κατηγορίες μεταξύ των οποίων οι στατιστικές (statistical) και οι δομικές (structural), ανάλογα με την προσέγγιση που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των σχέσεων μεταξύ των pixel. Η στατιστική ανάλυση υφής πρώτης τάξης (first order statistical texture analysis) χρησιμοποιεί ιδιότητες που ελέγχουν την κατανομή και τις σχέσεις των τόνων του γκρι στην εικόνα που αναπαριστούν την υφή. Η ανάλυση υφής πρώτης τάξης, γνωστό και ως ιστόγραμμα, εξάγει τις τιμές της έντασης των τόνων του γκρι εντός της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) και μπορεί να δημιουργηθεί με τον υπολογισμό της συχνότητας εμφάνισης του αριθμού των pixel σε κάθε τόνο του γκρι. Από το ιστόγραμμα που προκύπτει, μπορούν να προκύψουν πολλά χαρακτηριστικά πρώτης τάξης (Πίνακας 3). Στα χαρακτηριστικά πρώτης τάξης συγκαταλέγονται η μέση τιμή (Mean) η οποία εκφράζει την μέση τιμή των pixel εντός του ROI, η τυπική απόκλιση (Standard deviation) που μετρά πόσο αποκλίνει η τιμή των pixel από την μέση τιμή, η ασυμμετρία (skewness) που μετρά την ασυμμετρία του ιστογράμματος των εντάσεων των pixel μέσα σε μια περιοχή ενδιαφέροντος, η κυρτότητα (kurtosis) που είναι ενδεικτική για τα χαρακτηριστικά της κορυφής (πόσο ύψος, πόσο οξεία) της καμπύλης κανονικής κατανομής των τιμών των pixel, η εντροπία (entropy) που αναφέρεται στον αριθμό των διαφορετικών τόνων του γκρι των pixel μέσα σε μια περιοχή ενδιαφέροντος, εκφράζει δηλαδή την αταξία, η ενέργεια που αναφέρεται στην ομοιομορφία των τόνων του γκρι των pixel της εικόνας και η μέση τιμή των θετικών pixel που αναφέρεται στη μέση τιμή των pixel που έχουν θετικό πρόσημο στην τιμή της έντασής τους, που είναι δηλαδή φωτεινότερα από τη μέση τιμή της έντασης των pixel της εικόνας. Τα χαρακτηριστικά πρώτης τάξης συνοψίζονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3 Χαρακτηριστικά πρώτης τάξης (Jia-HuiCai, 2020)

Histogram Features	Qualitative Description
Mean	The average value of the pixels within the region of interest
Standard deviation (SD)	Measure of how much variation or dispersion exists from the average (mean value)
Skewness	Measures the asymmetry of the histogram of pixel intensities within a region of interest
Kurtosis	Indicates how tall and sharp the central peak is relative to the normal distribution curve
EntropyHIST	Refer to the number of different pixel intensities within a region of interest. Entropy is therefore a measure of disorder
EnergyHIST	Refer to the uniformity of an image
Mean of positive pixels (MPP)	Average of the pixels that have positive pixel intensities. Positive pixels are pixels that are brighter than the mean

Τα χαρακτηριστικά δεύτερης τάξης (second order statistical features) αφορούν την ανάλυση της χωρικής σχέσης ή της συνεμφάνισης των τόνων του γκρι των pixel. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την ανάλυση αυτών των χαρακτηριστικών με τις δύο πιο συχνές να είναι ο πίνακας συνεμφάνισης των τόνων του γκρι (gray level co-occurrence matrix -GLCM) και ο πίνακας μήκους διαδρομής των τόνων του γκρι (gray level run length matrix- GLRLM). Ο πίνακας συνεμφάνισης των τόνων του γκρι αναλύει την συχνότητα εμφάνισης κάθε πιθανού ζεύγους τόνων του γκρι γειτονικών εικονοστοιχείων σε μια καθορισμένη απόσταση και σε μια καθορισμένη διεύθυνση στο χώρο. Τα 2D χαρακτηριστικά GLCM συνήθως υπολογίζονται σε 4 διευθύνσεις 0° , 45° , 90° , και 135° ενώ τα 3D σε 13 διευθύνσεις (Πίνακας 4).

Τα χαρακτηριστικά GLRLM εκτιμούν τις χωρικές σχέσεις μεταξύ ομάδων εικονοστοιχείων με παρόμοιες τιμές τόνων του γκρι, δείχνουν δηλαδή το πλήθος των διαδοχικών pixel με έναν συγκεκριμένο τόνο του γκρι για μια συγκεκριμένη διεύθυνση (μήκος διαδρομής ενός τόνου του γκρι) και παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Οι δομικές κατηγορίες ανάλυσης υφής αναφέρονται ως χαρακτηριστικά υψηλότερης τάξης και καταγράφουν τις αλλαγές στους τόνους του γκρι μεταξύ ενός ορισμένου κεντρικού voxel και τα γειτονικά αυτού χρησιμοποιώντας μη παραμετρικούς αλγορίθμους όπως η ανάλυση fractals, οι συναρτήσεις minkowski, οι μετασχηματισμοί φίλτρων ακτινικών “κυμάτων” (wavelets) και λαπλασιανούς σχηματισμούς. Στα χαρακτηριστικά δεύτερης τάξης περιλαμβάνεται: η εντροπία (entropy GLCM) που μετράει την αταξία των σχέσεων των τόνων του γκρι μεταξύ των pixel σε μια περιοχή ενδιαφέροντος, η ενέργεια (energy GLCM) που μετράει την ομοιογένεια των σχέσεων των τόνων του γκρι των pixel σε μια περιοχή ενδιαφέροντος, η αντίθεση (contrast) που μετράει την ποσότητα των γειτονικών διακυμάνσεων των τόνων του γκρι μεταξύ των pixel της περιοχής ενδιαφέροντος, η συσχέτιση (correlation) που μετράει την πιθανή σχέση μεταξύ ενός pixel και της γειτονικής του περιοχής, η ομοιογένεια (homogeneity) που μετράει το πόσο κοντινή είναι η απόσταση της κατανομής των τόνων του γκρι στον πίνακα συνεμφάνισης κ.ά.

Πίνακας 4 Χαρακτηριστικά δεύτερης τάξης GLCM (Jia-HuiCai, 2020)

GLCM* Features	Qualitative Description
EntropyGLCM	Measures disorder of pixel intensity relationships within a region of interest
EnergyGLCM	Measures uniformity of pixel intensity relationships within a region of interest
Contrast	Measures the quantity of local variations within pixel intensity relationships within an image
Correlation	Measures a potential connection between a pixel and its local neighborhood of pixels, reflecting the image gray level correlation
Inverse different moment	Measures the smoothness (homogeneity) of the gray level distribution of the image
Homogeneity	Measure the closeness of distribution in the co-occurrence matrix to the matrix diagonal
Cluster shade	Measure asymmetry in gray-level values

*

GLCM, Gray-level Co-occurrence matrix.

Πίνακας 5 Χαρακτηριστικά GLRLM (Jia-HuiCai, 2020)

GLRLM* Features	Qualitative Description
Short run emphasis (SRE)	Emphasis on short runs
Long run emphasis (LRE)	Emphasis on long runs
Gray-level nonuniformity (GLN)	Degree of gray-level run dissimilarity
Run length nonuniformity (RLN)	Dissimilarity in length of runs
Run percentage (RP)	Distribution of runs
Low gray-level run emphasis (LGRE)	Emphasis on low gray-level values
High gray-level run emphasis (HGRE)	Emphasis on high gray-level values
High gray-level run emphasis (HGRE)	Emphasis on short runs with low gray-level values
Short run high gray-level emphasis (SRHGE)	Emphasis on short runs with high gray-level values

Μεθοδολογία

3.1 Βάση δεδομένων OASIS-2

Οι ακτινολογικές μελέτες για να μπορούν να θεωρηθούν επιτυχείς πρέπει να περιλαμβάνουν δεδομένα που πληρούν συγκεκριμένες ποιοτικές και ποσοτικές προϋποθέσεις. Στο διαδίκτυο υπάρχουν πλέον αρκετές ελεύθερα διαθέσιμες βάσεις δεδομένων που συγκεντρώνουν δεδομένα απεικονιστικών, δημογραφικών και κλινικών αποτελεσμάτων που έχουν συγκεντρωθεί με συγκεκριμένο πρωτόκολλο ώστε να διευκολύνουν την προσβασιμότητα ποιοτικών δεδομένων στην επιστημονική κοινότητα. Λόγω της πληθώρας των πρακτικών προκλήσεων που προκύπτουν στην εξαγωγή ακτινολογικών χαρακτηριστικών όπως η ανάγκη για μεγάλο αριθμό δεδομένων που έχουν αποκτηθεί με τις ίδιες απεικονιστικές παραμέτρους έχουν δημιουργηθεί κατευθυντήριες οδηγίες από το Image Biomarker Standardisation Initiative (ISBI) με στόχο την βελτίωση της αναπαραγωγιμότητας των ακτινολογικών μελετών τυποποιώντας την διαδικασία εξαγωγής βιοδεικτών εικόνας. Για την παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων OASIS-2 (Daniel S. Marcus, 2010). Το Open Access Series of Imaging Studies (OASIS) είναι ένα έργο που στοχεύει να καταστήσει ελεύθερα διαθέσιμα στην επιστημονική κοινότητα σύνολα δεδομένων νευροαπεικόνισης του εγκεφάλου για την προαγωγή της έρευνας πάνω στις άνοιες. Η εργασία της συλλογής δεδομένων OASIS συνεχίζεται και επεκτείνεται ακόμα, και αρχικά παρακολουθεί πάνω από 400 άτομα χωρίς AD και άτομα που έχουν αναπτύξει AD κατά τη διάρκεια όλης της ενήλικης ζωής με στόχο την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και της εξέλιξης της φυσιολογικής γήρανσης αντίστοιχα παρέχοντας ποιοτικά απεικονιστικά ανώνυμα δεδομένα με συνοδά κλινικά και δημογραφικά στοιχεία. Η συλλογή δεδομένων OASIS-2 πρόκειται για ένα δείγμα της αρχικής αυτής συλλογής δεδομένων και αποτελείται από μια διαχρονική μελέτη 150 ατόμων ηλικίας από 60 έως 96 ετών καθένα εκ των οποίων υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου πάνω από δύο φορές κατά τη διάρκεια της συλλογής δεδομένων.

Τα 64 άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη OASIS-2 είχαν χαρακτηριστεί από ελαφρώς ανοϊκοί ως σημαντικά ανοϊκοί χρησιμοποιώντας την κλίμακα Clinical Dementia Rating (CDR) όπου τα άτομα φυσιολογικής γήρανσης χαρακτηρίζονται ως CDR=0, τα άτομα που θεωρήθηκαν πως ανήκουν στο φάσμα “ελαφριάς” μορφής άνοιας ως CDR>0 και τα άτομα που έπασχαν από AD ως CDR=2 και 3. Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει 62 άντρες και 88 γυναίκες όλοι δεξιόχειρες με διαφορετικά μορφωτικά επίπεδα από τα οποία άτομα αποκλείσαμε 14 άτομα τα οποία ενώ στην αρχική τους απεικόνιση θεωρήθηκαν φυσιολογικής γήρανσης στην πορεία εμφάνισαν σημάδια νόσου Alzheimer (converted) καταλήγοντας σε 136 συνολικά άτομα. Όλοι οι συμμετέχοντες απεικονίστηκαν στον ίδιο μαγνητικό τομογράφο (Siemens Vision, Erlangen, Germany 1.5 Tesla) ενώ έγινε χρήση μαξιλαριών και θερμοπλαστικής μάσκας για τον περιορισμό των κινητικών τεχνικών σφαλμάτων του κεφαλιού και κάψουλας βιταμίνης E στην αριστερή μεριά της κεφαλής για να παρέχει σήμανση της σωστής ανατομικής μεριάς. Χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες παράμετροι και πρωτόκολλο απεικόνισης καθ’ όλη τη διάρκεια της μελέτης για να αποφευχθούν τυχόν διαφορές που αφορούν τον εξοπλισμό, συγκεκριμένα λήφθηκαν T1 βάρους Rapid Gradient Echo (MP-RAGE) ακολουθίες των οποίων οι παράμετροι τροποποιήθηκαν ανάλογα για την μέγιστη δυνατή αντίθεση μεταξύ λευκής και φαιάς ουσίας και παρουσιάζονται στον πίνακα 6. Για κάθε άτομο, το σύνολο των εικόνων που ελήφθησαν μετατράπηκαν σε 16-bit NiFTI1 format και διορθώθηκαν τα artifact κίνησης και χωρικής τοποθέτησης ώστε οι τελικές εικόνες να τοποθετηθούν στο ίδιο σύστημα συντεταγμένων και bounding box. Οι κατάλληλες εικόνες MP-RAGE μετατράπηκαν σε ιστροπικού voxel 1mm και διορθώθηκαν ως προς τις ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου. Όλες οι εικόνες εξετάστηκαν προσεκτικά για artifact κίνησης και αναδίπλωσης, παραμορφώσεις, artifact ηλεκτρονικού ήχου και χαμηλή αντίθεση. Το σύνολο των δεδομένων διαχωρίστηκε σε δύο κλάσεις με βάση την ύπαρξη ή όχι νόσου Alzheimer δηλαδή, ως κλάση 1 χαρακτηρίζεται το σύνολο των ατόμων με CDR=0 (πληθυσμός υγιούς γήρανσης) και ως κλάση 2 χαρακτηρίζεται το σύνολο των ατόμων με $0 < \text{CDR} \leq 2$ (άτομα με κάποιο στάδιο νόσου Alzheimer).

Πίνακας 6 Παράμετροι απεικόνισης του dataset OASIS-2 (Daniel S. Marcus, 2010)

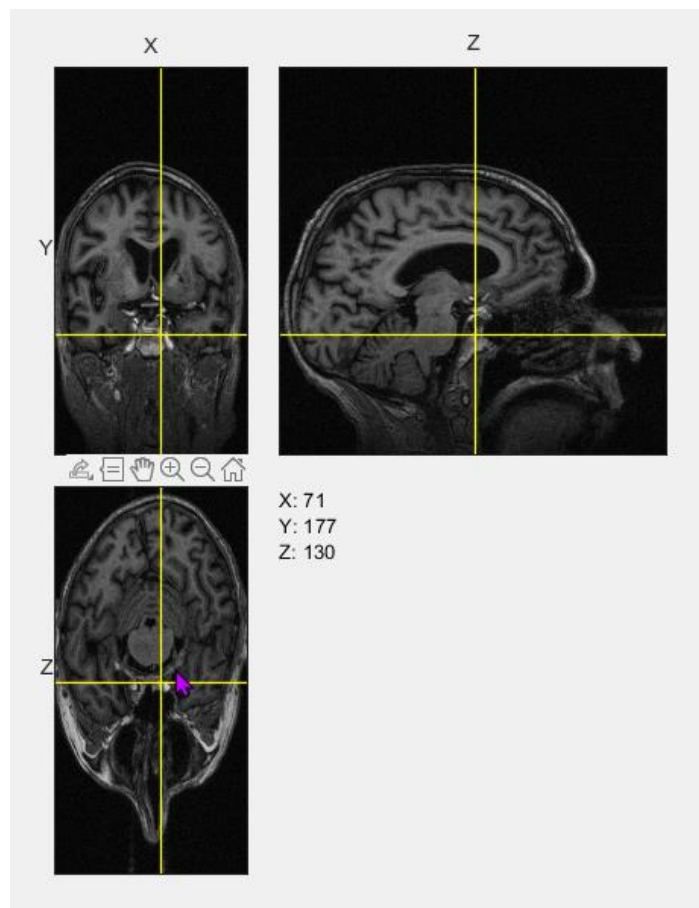
MR Image Acquisition Details

Sequence	MP-RAGE
TR (msec)	9.7
TE (msec)	4.0
Flip angle	10°
T1 (msec)	20
TD (msec)	200
Orientation	Sagittal
Thickness, gap (mm)	1.25, 0
Slice number	128
Resolution	256 × 256 (1 × 1 mm)

3.2 Περιγραφή περιοχής ενδιαφέροντος

Ως περιοχή ενδιαφέροντος (Region of Interest -ROI) ορίζεται ένα τμήμα ενός συνόλου δεδομένων (όπου σύνολο δεδομένων μπορεί να είναι και μια ιατρική εικόνα) το οποίο προσδιορίζεται για να εξυπηρετήσει έναν συγκεκριμένο σκοπό. Στην ιατρική απεικόνιση ως όρος χρησιμοποιείται για να οριοθετήσει το περίγραμμα ενός ανατομικού ή παθολογικού μέρους μιας εικόνας. Στην παρούσα εργασία ως περιοχή ενδιαφέροντος θεωρήθηκε ολόκληρος ο εγκέφαλος εκτός του εγκεφαλικού κρανίου έως το άνω τριτημόριο του προμήκη μυελού καθώς η νόσος Alzheimer προσβάλλει ολόκληρο το εγκεφαλικό παρέγχυμα, προκαλώντας ελάττωση του εγκεφαλικού όγκου και των επιμέρους εγκεφαλικών δομών όπως ο ιππόκαμπος. Λόγω της πληθώρας των εργασιών που έχουν αναδείξει τον ιππόκαμπο ως εξαιρετικά σημαντική περιοχή του εγκεφάλου στη νόσο Alzheimer λόγω της σχέσης του με τη μνήμη αλλά και λόγω της ατροφίας που φαίνεται να προκαλείται σε αυτόν σε άτομα που πάσχουν από AD, κρίθηκε σημαντική η περιγραφή της περιοχής ενδιαφέροντος σε στεφανιαίο επίπεδο για την καλύτερη δυνατή ανάδειξη της ατροφίας του ιππόκαμπου.

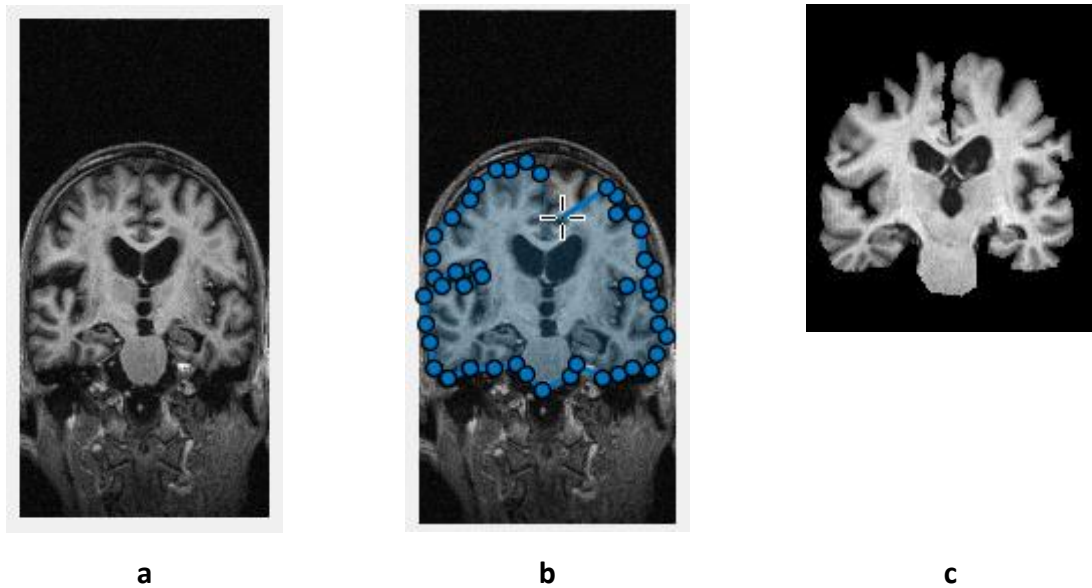
Έτσι από την παρουσίαση των T1 MP-RAGE εικόνων που παρέχονται από το OASIS-2 και στα 3 επίπεδα έγινε επιλογή σε κάθε άτομο, των τομών εκείνων που καλύτερα αναδείκνυαν την ιπποκάμπεια ατροφία στα άτομα της κλάσης 2, ενώ αντίστοιχες τομές καλύτερης ανάδειξης του ιππόκαμπου σε στεφανιαίο επίπεδο επιλέχθηκαν και στα υγιή άτομα της κλάσης 1 για λόγους ομοιομορφίας των δεδομένων (Εικ.10).



Εικόνα 10. 3D παρουσίαση των εικόνων για την επιλογή των καλύτερων τομών για την ανάδειξη της ατροφίας του ιππόκαμπου (MATLAB, 2022) (Daniel S. Marcus, 2010)

Μετά την επιλογή των καταλληλότερων τομών για την ανάδειξη της ιπποκάμπειας ατροφίας, δημιουργήθηκαν στιγμιότυπα της τομής σε στεφανιαίο επίπεδο για κάθε άτομο και των δύο κλάσεων (Εικ.11α). Στη συνέχεια έγινε χειροκίνητη περιγραφή του εγκεφαλικού παρεγχύματος εκτός του εγκεφαλικού κρανίου, των μηνίγγων και της βάσης του κρανίου έως το άνω τριτημόριο του προμήκη μυελού (Εικ.11b). Την τμηματοποιημένη εικόνα που προέκυψε διαδέχθηκε η δημιουργία bounding box για κάθε εικόνα για τον περιορισμό του

θορύβου όπως ορίζεται από το ISBI για την εξαγωγή αξιόπιστων, αναπαραγωγίμων χαρακτηριστικών ακτινομικής (Εικ.11c).



Εικόνα 11. α. Στιγμιότυπο της επιλεγθείσας τομής σε στεφανιαίο επίπεδο, β. Περιγραφή ROI, γ. Τμηματοποιημένη εικόνα του εγκεφάλου (MATLAB, 2022) (Daniel S. Marcus, 2010)

3.3. Εξαγωγή χαρακτηριστικών

Υπολογίστηκαν 17 χαρακτηριστικά πρώτης τάξης από το ιστόγραμμα της ROI: η μέση τιμή (mean intensity), η τυπική απόκλιση (intensity standard deviation), η ασυμμετρία (intensity skewness), η κυρτότητα (kurtosis), η διάμεση τιμή τόνων του γκρι στην περιοχή ενδιαφέροντος (median intensity), η μέγιστη τιμή τόνων του γκρι (maximum intensity), η ελάχιστη τιμή τόνων του γκρι (minimum intensity), η τιμή τόνων του γκρι 10^{ου} και 90^{ου} εκατοστημορίου (10th-90th intensity percentile), το διατεταρτημοριακό εύρος των τιμών των τόνων του γκρι (intensity interquartile range), το εύρος των τιμών των τόνων του γκρι (intensity range), η μέση απόκλιση με βάση τους τόνους του γκρι (intensity-based mean absolute deviation), η διάμεση απόκλιση με βάση τους τόνους του γκρι (intensity-based median absolute deviation), ο συντελεστής διακύμανσης με βάση τους τόνους του γκρι (intensity-based coefficient of variation), ο συντελεστής διασποράς τεταρτημορίου με βάση τους τόνους του γκρι (intensity-based quartile coefficient of dispersion), η ενέργεια με βάση

τους τόνους του γκρι (intensity-based energy), η εντροπία με βάση τους τόνους του γκρι (intensity-based entropy). Υπολογίστηκαν επίσης 8 χαρακτηριστικά δεύτερης τάξης από τον πίνακα συνεμφάνισης των τόνων του γκρι (gray level co-occurrence matrix): η μέση τιμή της αντίθεσης (mean contrast), το εύρος της αντίθεσης (range contrast), η μέση τιμή της συσχέτισης (mean correlation), το εύρος της συσχέτισης (range correlation), η μέση τιμή της ενέργειας (mean energy), το εύρος της ενέργειας (range energy), η μέση τιμή της ομοιογένειας (mean homogeneity) και το εύρος της ομοιογένειας (range homogeneity). Τα χαρακτηριστικά αυτά έχουν θεωρητικά περιγραφεί στο παράρτημα 2.5. Η παρουσίαση των εικόνων από το OASIS-2 και στα τρία επίπεδα, η επιλογή των κατάλληλων τομών, η χειροκίνητη περιγραφή της περιοχής ενδιαφέροντος και η εφαρμογή των απαραίτητων μαθηματικών αλγορίθμων για την εξαγωγή των παραπάνω χαρακτηριστικών έγινε με την δημιουργία κώδικα εξειδικευμένων συναρτήσεων του MATLAB Radiomics Toolbox, Image Processing Toolbox και του Statistics and Machine Learning Toolbox (MATLAB, 2022). Καθώς τα εναπομείναντα 136 άτομα υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου πάνω από μία φορά θεωρήθηκε σκόπιμο για την εξαγωγή των ακτινομικών χαρακτηριστικών να χρησιμοποιηθούν οι εικόνες εκείνες που είχαν προκύψει από την ανασύνθεση (άθροισμα) όλων των σαρώσεων για κάθε άτομο καθώς αυτές παρουσίαζαν την καλύτερη αντίθεση (contrast) και χωρική διακριτική ικανότητα (spatial resolution) (αναφέρεται ως 4 στην στήλη F του παρεχόμενου από το OASIS-2 demographics excel) (Daniel S. Marcus, 2010).

3.4. Στατιστικός έλεγχος

Κάθε χαρακτηριστικό ελέγχθηκε για το αν ακολουθεί κανονική κατανομή με το Lilliefors test. Το Lilliefors test επιστρέφει μια τιμή για την μηδενική υπόθεση H_0 (ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν σε Lilliefors test ακολουθούν κανονική κατανομή) και μια τιμή για την εναλλακτική υπόθεση H_1 (ότι τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή). Η τιμή που επιστρέφει το Lilliefors test (h) είναι είτε 1 αν το τεστ απορρίψει την μηδενική υπόθεση H_0 σε επίπεδο σημαντικότητας 1% (p value < 0.01) είτε 0 στην περίπτωση όπου δεν απορριφθεί η μηδενική υπόθεση H_0 .

Στις περιπτώσεις όπου το μελετώμενο χαρακτηριστικό δεν ακολουθούσε κανονική κατανομή, διενεργήθηκε έλεγχος υπόθεσης με το Wilcoxon test. Το τεστ αυτό ελέγχει την μηδενική υπόθεση H_0 ότι τα δεδομένα είναι δείγματα από συνεχείς κατανομές με ίσες διάμεσους και την εναλλακτική υπόθεση H_1 ότι τα δεδομένα είναι δείγματα από συνεχείς κατανομές με άνισες διάμεσους, υποδεικνύει δηλαδή κατά πόσο τα δείγματα υπό έλεγχο είναι ανεξάρτητα. Επιστρέφει ως αποτέλεσμα την τιμή $h=1$ στην περίπτωση απόρριψης της μηδενικής υπόθεσης και την τιμή $h=0$ στην περίπτωση αποδοχής της μηδενικής υπόθεσης σε επίπεδο σημαντικότητας 1%.

Στις περιπτώσεις όπου το μελετώμενο χαρακτηριστικό ακολουθούσε κανονική κατανομή, εφαρμόστηκε το Two sample student's t-test για το επίπεδο σημαντικότητας 1% .

. Αποτελέσματα

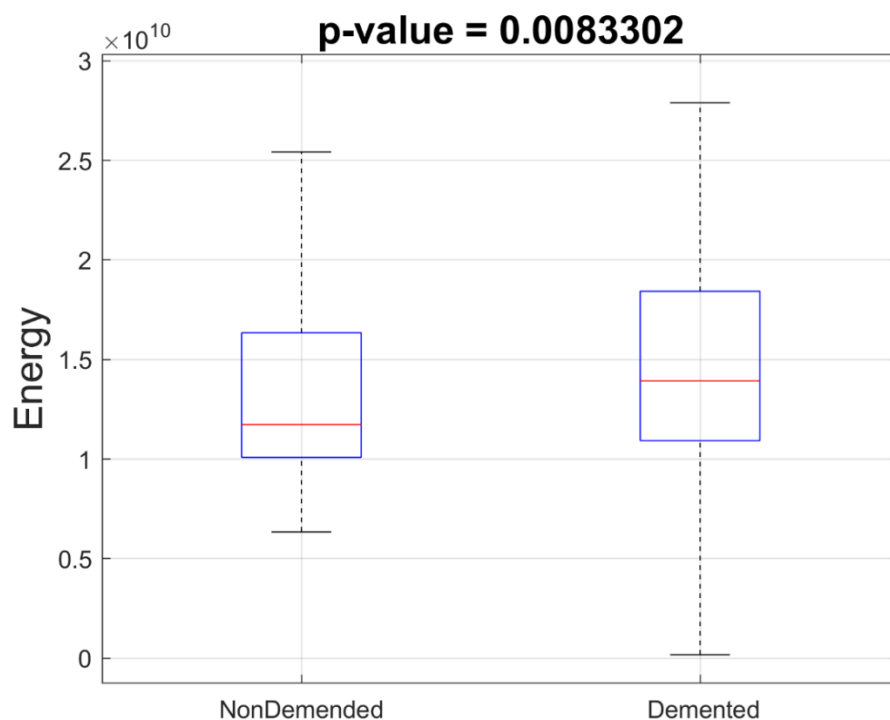
Τελικά συγκεντρώθηκαν 136 περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) από τις οποίες οι 72 ανήκαν στην κλάση 1 και 64 ανήκαν στην κλάση 2. Υπολογίστηκαν συνολικά 25 ακτινομικά χαρακτηριστικά από τα οποία 8 ήταν δεύτερης τάξης και 17 ήταν πρώτης τάξης. Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση των χαρακτηριστικών πρώτης και δεύτερης τάξης και για τις δύο κλάσεις συνοψίζονται στον πίνακα 7. Από τις στατιστικές δοκιμασίες προέκυψε ότι τα χαρακτηριστικά P10th και η ενέργεια παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0.01$).

Πίνακας 7 Αποτελέσματα χαρακτηριστικών κλάσης 1 & 2

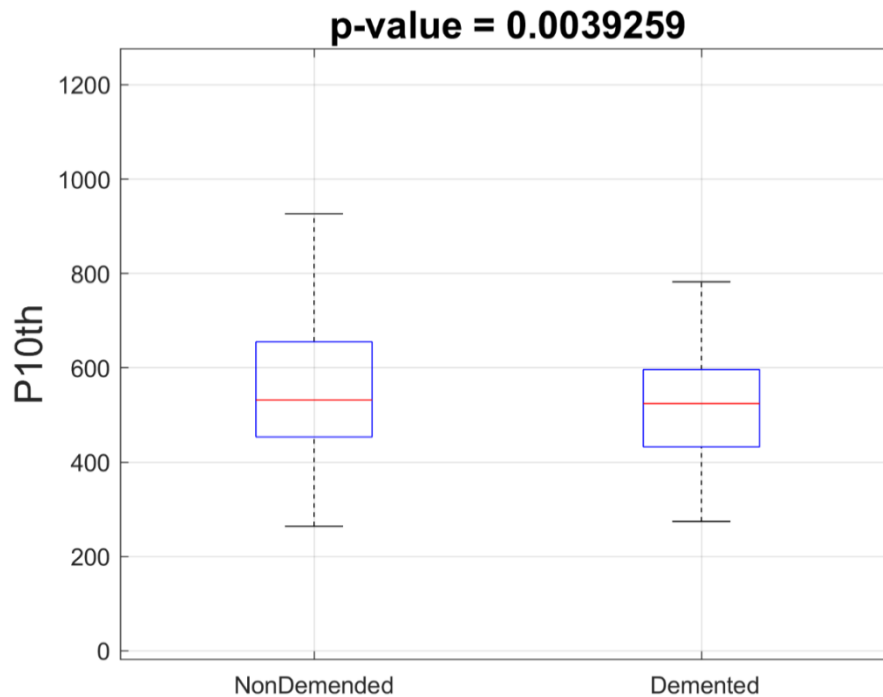
Χαρακτηριστικά κλάσης 1	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Mean Intensity	1183	240
Intensity Standard Deviation	415	82
Intensity Skewness	-0.59	0.16
Intensity Kurtosis	2.52	0.39
Median Intensity	1253	252
Minimum intensity	97	39
10th Intensity Percentile	551	177
90 th Intensity Percentile	1665	321
Maximum Intensity	2011	375
Intensity Interquartile Range	614	131
Intensity Range	1914	349
Intensity-based Mean Absolute Deviation	344	69
Intensity-based Median Absolute Deviation	297	64
Intensity-based Coefficient of Variation	0.35	0.04
Intensity-based Coefficient of Dispersion	0.25	0.04
Intensity-based Energy	1.36e+10	5.6e+09
Intensity-based Entropy	0.90	0.04
Contrast Mean	0.79	0.08
Contrast Range	0.36	0.05
Correlation Mean	0.92	0.01
Correlation Range	0.04	0.004
Energy Mean	0.13	0.02
Energy Range	0.01	0.002
Homogeneity Mean	0.81	0.01
Homogeneity Range	0.05	0.01

Χαρακτηριστικά κλάσης 2	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Mean Intensity	1229	248
Intensity Standard Deviation	453	97
Intensity Skewness	-0.55	0.13
Intensity Kurtosis	2.41	0.21
Median Intensity	1309	268
Minimum Intensity	110	40
10th Intensity Percentile	518	139
90 th Intensity Percentile	1757	351
Maximum Intensity	2128	421
Intensity Interquartile Range	672	154
Intensity Range	2019	393
Intensity-based Mean Absolute Deviation	377	83
Intensity-based Median Absolute Deviation	321	72
Intensity-based Coefficient of Variation	0.37	0.03
Intensity-based Coefficient of Dispersion	0.27	0.03
Intensity-based Energy	1.46e+10	5.08e+09
Intensity-based Entropy	0.90	0.04
Contrast Mean	0.798	0.09
Contrast Range	0.37	0.05
Correlation Mean	0.92	0.01
Correlation Range	0.04	0.005
Energy Mean	0.12	0.02
Energy Range	0.01	0.001
Homogeneity Mean	0.81	0.01
Homogeneity Range	0.05	0.01

Μετά την εξαγωγή των χαρακτηριστικών και την διενέργεια των στατιστικών ελέγχων που έχουν περιγραφεί παραπάνω, τα αποτελέσματα συνοψίζονται στα παρακάτω θηκογράμματα (boxplots) που σαν γραφική απεικόνιση περιλαμβάνουν μια σειρά παρατηρήσεων του δείγματος των αποτελεσμάτων στους δύο πληθυσμούς υπό μελέτη: την μικρότερη παρατήρηση του πρώτου τεταρτημόριου, της διαμέσου και του τρίτου τεταρτημόριου καθώς και της μεγαλύτερης παρατήρησης με στόχο την ανάδειξη του μεγέθους της διασποράς και της ασυμμετρίας των δεδομένων. Τα χαρακτηριστικά που φάνηκε πως είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ήταν το χαρακτηριστικό 10^ο εκατοστημόριο και το χαρακτηριστικό ενέργεια (εικόνα 12 και 13). Καθώς το χαρακτηριστικό της ενέργειας εκφράζει την ομοιογένεια των τόνων του γκρι και το χαρακτηριστικό 10^ο εκατοστημόριο την ελάχιστη τιμή των τόνων του γκρι, από τα θηκογράμματα συμπεραίνεται ότι το 90% του υπό μελέτη πληθυσμού με νόσο Alzheimer έχει συνολικά pixel με τόνους του γκρι πιο φωτεινούς, μεγαλύτερης έντασης σε σχέση με τον μέσο όρο των τιμών των pixel και με μεγαλύτερη ανομοιομορφία.



Εικόνα 12. Boxplot του χαρακτηριστικού Energy



Εικόνα 13. Boxplot του χαρακτηριστικού P10th

Τα αποτελέσματα αυτά συμπληρώνουν το ένα το άλλο εκφράζοντας με διαφορετικούς τρόπους ότι στον πληθυσμό φυσιολογικής γήρανσης που μελετήσαμε, παρατηρούνται χαμηλότερης έντασης και υψηλής ομοιομορφίας τόνοι του γκρι των ρixel ενώ στον πληθυσμό με νόσο Alzheimer παρατηρείται σημαντικός βαθμός αταξίας στην κατανομή των τόνων του γκρι με μεγαλύτερη ένταση σήματος σε αυτούς, γεγονός που παθοφυσιολογικά μπορεί να εξηγηθεί λόγω των εναποθέσεων των NFT και Αβ πεπτιδίων στο εγκεφαλικό παρέγχυμα που μπορούν να δημιουργήσουν διαφορετικής έντασης ρixel όπως έχει αναλυτικά περιγραφεί παραπάνω. Σημαντικό βαθμό στην εξαγωγή των συγκεκριμένων αποτελεσμάτων παίζει και η εγκεφαλική ατροφία που παρατηρείται στα άτομα με νόσο Alzheimer καθώς ο μικρότερος εγκεφαλικός όγκος καταλαμβάνει και λιγότερα ρixel, αυξάνοντας τα ρixel χαμηλότερου σήματος στον “κενό” χώρο εντός της κρανιακής κοιλότητας περιορίζοντας την κλίμακα των τόνων του γκρι παραπάνω.

Υπάρχουν πληθώρα εργασιών που έχουν αναδείξει ότι τα χαρακτηριστικά υφής και σήματος μπορούν να αποτελέσουν ισχυρούς βιοδείκτες της νόσου και ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συστήματα υπολογιστικά υποβοηθούμενης διάγνωσης με επιτυχία Alzheimer (Jo, 2019); (Wen, 2019); (Wolz, 2011) (Feng, 2018); (Hucheng Zhou, 2018), (Q, 2020); (Anuj Singh, 2022)).

Καθώς τα μη επιβλεπόμενα συστήματα μηχανικής μάθησης όταν σε αυτά δίνονται δεδομένα πολλαπλών παθολογιών φαίνεται πως υστερούν ακόμα σε ακρίβεια και επαναληψιμότητα υπάρχει ακόμα μεγάλο περιθώριο βελτίωσης και ερευνητικών μελετών γύρω από τα ακτινομικά χαρακτηριστικά στη νόσο Alzheimer και την κατασκευή συστημάτων μηχανικής μάθησης που θα μπορούν αξιόπιστα να συμβάλλουν στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου και τη δημιουργία εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Περιορισμοί - Μελλοντικές Προοπτικές

Πραγματοποιήθηκε μέλετη της βάσης δεδομένων του OASIS-2 σχετικά με τους δείκτες νευροαπεικόνισης της νόσου Alzheimer που έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές ερευνητικές εργασίες (Shanmuga Skandh Vinayak E, 2020) (Cristina L. Saratxaga, 2021). Το OASIS (Open Access Series of Imaging Studies) είναι μια πολύ γνωστή πρωτοβουλία που παρέχει σύνολα δεδομένων νευροαπεικόνισης ευρέως διαθέσιμα για ερευνητικούς σκοπούς σε τρία μη συμπληρωματικά, διαφορετικά σύνολα που μπορούν εύκολα να χρησιμοποιηθούν από την επιστημονική κοινότητα. Το OASIS-2 (παρουσιάστηκε το 2010) είναι μια διαχρονική συλλογή 150 ατόμων που σαρώθηκαν σε διαφορετικές επισκέψεις στην οποία παρέχονται σαρώσεις και υπολογισμοί ολόκληρου του χωρίς να είναι διαθέσιμη η κατάτμηση των εικόνων για την αφαίρεση και την κατάτμηση του κρανίου που σημαίνει πως η κατάτμηση έπρεπε να γίνει χειροκίνητα για αυτό και επιλέχθηκε η συγκεκριμένη συλλογή δεδομένων που είχε τον μικρότερο δυνατό αριθμό ατόμων καθώς η χειροκίνητη κατάτμηση είναι εξαιρετικά χρονοβόρα παρόλη την αξιοπιστία της.

Τα δεδομένα της συγκεκριμένης συλλογής επεξεργάστηκαν σε δύο διαστάσεις περιορίζοντας το δυνατό εύρος πληροφορίας συγκριτικά με την δυνατότητα τρισδιάστατης επεξεργασίας.

Υπολογίστηκαν κάποια από τα χαρακτηριστικά 2^{ης} τάξης όπως από τον πίνακα συνεμφάνισης τόνων του γκρι σε σχέση με την πληθώρα ακτινομικών χαρακτηριστικών που θα μπορούσαν να έχουν υπολογιστεί αφήνοντας χώρο για την ανάδειξη περισσότερων χαρακτηριστικών.

Έχουν επίσης γίνει εργασίες που αφορούν την μελέτη των ακτινομικών χαρακτηριστικών αποκλειστικά στην κατατμημένη περιοχή του υπόκαμπου (Yang Du1, 2022). Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επικύρωση της ταξινόμησης υγιούς πληθυσμού και ατόμων με νόσο Alzheimer σε συστήματα αναγνώρισης προτύπων μηχανικής μάθησης.

Αναγνώριση

Data were provided by OASIS: Longitudinal: Principal Investigators: D. Marcus, R. Buckner, J. Csernansky, J. Morris; P50 AG05681, P01 AG03991, P01 AG026276, R01 AG021910, P20 MH071616, U24 RR021382.

OASIS-2, Longitudinal: <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21407>

Μέρος της διπλωματικής εργασίας έχει παρουσιαστεί με e-poster στο 1^ο Πανελλήνιο συνέδριο Ιατρικής Φυσικής 23-25 Σεπτεμβρίου 2022.

Αναφορές – Πηγές

A S Fleisher, 2008 . Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology*.

Alistair Burns, S. I., 2009. Alzheimer's disease.

Anant Madabhushi, J. K. U., 2006. New methods of MR image intensity standardization via generalized scale. *Medical Physics*.

Available at:

<https://th.bing.com/th/id/R.740b04ca6fe0c86145f6b85e0d4f5275?rik=A3i%2fmPpJXcO3wQ&riu=http%3a%2f%2fmrmaster.com%2fanatomy%2fcoronal+brain%2fMRI+brain+coronal+cross+sectional+anatomy+image+17.jpg&ehk=ZUkfwBQf%2f%2fyIRY8y%2fxsmbI24qA8mCDzU%2bkevQE2xwXc%3d&>

Anuj Singh, R. K. A. K. T., 2022. Prediction of Alzheimer’s Using Random Forest with Radiomic Features. *Computer Systems Science and Engineering* .

Association, A., 2022. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and dementia: the journal of the alzheimer's association*.

Barbara, 2019. Influence of image processing on the robustness of radiomic features derived from magnetic resonance imaging - a phantom study.

Baumgart M, S. H. C. M. F. S. K. H. J. H., 2015. ummary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective.

B, W., 2019. Influence of image processing on the robustness of radiomic features derived from magnetic resonance imaging - a phantom study.

Collewet G, S. M. M. F., 2004. Influence of MRI acquisition protocols and image intensity normalization methods on texture classification. *Magnetic Resonance Imaging* .

Cristina L. Saratxaga, I. M., 2021. MRI Deep Learning-Based Solution for Alzheimer’s Disease Prediction. *Journal of Personalized Medicine*.

Daniel S. Marcus, A. F. F. J. G. C. J. C. M. R. L. B., 2010. Open Access Series of Imaging Studies: Longitudinal MRI Data in Nondemented and Demented Older Adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(22), pp. 2677-2684.

- D, B., 2019. Influence of image processing on the robustness of radiomic features derived from magnetic resonance imaging - a phantom study.
- Dixon RMBK, B. M. S. P. S. A., 2002. Longitudinal quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus in AD.
- Feng, F., 2018. Radiomic Features of Hippocampal Subregions in Alzheimer's Disease and Amnestic Mild Cognitive Impairment.
- Galloway, M., 1974. Texture Analysis Using Gray Level Run Lengths. *COMPUTER GRAPHICS AND IMAGE PROCESSING*, Τόμος 4, pp. 172-179.
- Haralick, R. M., 1973. *Textural Features for Image Classification*. USA: Institute of Electrical and Electronics Engineers.
- Hodges, J., 2013. *DSM-5*. 5th επιμ. Washington: American Psychiatric Publishing.
- Hucheng Zhou, J. J. L. M. W. H. Z. C. Z., 2018. Dual-Model Radiomic Biomarkers Predict Development of Mild Cognitive Impairment Progression to Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*.
- J Ashburner 1, K. J. F., 2000 . Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*.
- Jia-HuiCai, Y. H.-L., 2020. Magnetic Resonance Texture Analysis in Alzheimer's disease. *Academic Radiology*, 27(12), pp. 1774-1783.
- Jo, T., 2019. Deep Learning in Alzheimer's Disease: Diagnostic Classification and Prognostic Prediction Using Neuroimaging Data.
- Julia Kivistö, H. S. a. M. P., 2014. *Advanced Brain Neuroimaging Topics in Health and Disease - Methods and Applications*. s.l.:s.n.
- K. Oishi, M. M. M. A. C. L. S. M., 2011. DTI analyses and clinical applications in Alzheimer's disease.. *Journal of Alzheimer's disease* .
- Keith A. Johnson, N. C. F. R. A. S. a. W. E. K., 2012. Brain Imaging in Alzheimer Disease.
- Khan, M. M., 2016. ALZHEIMER DISEASE: A REVIEW. *WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES*.
- Kumar, V., 2012. Radiomics: the process and the challenges.
- Kun Wang, M. L. L. W. L. T. X. Z. K. L. J., 2007. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: A resting-state fMRI study.
- Luciano de Gois Vasconcelos, S. M. D. B. P. J. a. O. F. A. B., 2009. Diffusion tensor imaging for Alzheimer's disease: A review of concepts and potential clinical applicability.

- Marianne Chapleau, L. I. D. S.-M. a. G. D. R., 2022. *The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review*. s.l.:s.n.
- MATLAB, 2022. *R2022a Version*. Massachusetts: The MathWorks Inc..
- McKhann, G. M., 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.
- Michèle Roméo, L. G., 2012. *History of Biomarkers*. s.l.:s.n.
- Mistur, R., 2009. Current Challenges for the Early Detection of Alzheimer's Disease: Brain Imaging and CSF Studies.
- Olshansky, S. C. B. A. C. C., 1993. The aging of the human species. *Sci Am*, 4(268), pp. 46-52.
- Q, F., 2020. MRI Radiomics Classification and Prediction in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Review..
- R.George, j. C. I., χ.χ. *mrmaster.com*.
- R.Padhani, A., 2009. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Cancer Biomarker: Consensus and Recommendations. *Neoplasia*, 11(2), pp. 102-125.
- S.Snell, R., 2012. *Clinical Anatomy by Regions*. 9th ed. Washington: Lippincott Williams&Wilkins.
- Shanmuga Skandh Vinayak E, S. A. N. K. A., 2020. Dementia Prediction on OASIS Dataset using Supervised and Ensemble Learning Techniques. *International Journal of Engineering and Advanced Technology (IJEAT)*.
- SL Risacher, B. L. S. W. M. K. B. M. P. L. B. D. H. J. J. W. A. S. P., 2010. Longitudinal MRI atrophy biomarkers: Relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiol Aging*.
- Varghese T, S. R. J. J. M. P., 2013. *ncbi.nlm.nih.gov*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243931/>
- Varghese, T., 2013. A review of neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease.
- Wen, J. E. T., 2019. Convolutional Neural Networks for Classification of Alzheimer's Disease: Overview and Reproducible Evaluation. *Medical Image Analysis*.
- Wolz, R., 2011. Multi-Method Analysis of MRI Images in Early Diagnostics of Alzheimer's Disease.
- Yang Du1, 2. S. Z. Y. F. Q. Q. L. Z. W. W. Y. T. a. X. L., 2022. Radiomic Features of the Hippocampus for Diagnosing Early-Onset and Late-Onset Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*.

Zhang, L., 2019. Radiomic Nomogram: Pretreatment Evaluation of Local Recurrence in Nasopharyngeal Carcinoma based on MR Imaging.

Zwanenburg A, L. S. V. M., 2016. Image biomarker standardisation initiative.
