



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Ανάπτυξη Τεχνικών Επεξεργασίας Δεδομένων
Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού για τον
Προσδιορισμό Δικτύων Λειτουργικής
Συνδεσιμότητας σε Ασθενή και Υγιή Πληθυσμό**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Κωνσταντίνος Π. Μπρόμης

Αθήνα, Δεκέμβριος 2017



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Ανάπτυξη Τεχνικών Επεξεργασίας Δεδομένων
Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού για τον
Προσδιορισμό Δικτύων Λειτουργικής
Συνδεσιμότητας σε Ασθενή και Υγιή Πληθυσμό**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Κωνσταντίνος Π. Μπρόμης

Συμβουλευτική Επιτροπή : Γεώργιος Κ. Ματσόπουλος, Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Νικόλαος Κ. Ουζούνογλου, Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Ειρήνη Σ. Καρανάσιου, Αν. Καθηγήτρια Σ.Σ.Ε.

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την 31^η Μήνα Έτος.

.....
Γ. Ματσόπουλος
Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Ν. Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Ε. Καρανάσιου
Αν Καθηγήτρια Σ.Σ.Ε.

.....
Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Κ. Πολιτόπουλος
Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Ε. Βεντούρας
Καθηγητής Τ.Ε.Ι. Αθηνών

.....
Β. Κουλουλίας
Αν. Καθηγητής ΕΚΠΑ

Αθήνα, Δεκέμβριος 2017

.....

Κωνσταντίνος Π. Μπρόμης

Διδάκτωρ Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Κωνσταντίνος Π. Μπρόμης, 2017.
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Σε όλους όσοι συνέβαλαν για να φτάσω ως εδώ.

Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποτελεί η διερεύνηση λειτουργικών μεταβολών σε περιοχές και σε δίκτυα του εγκεφάλου που σχετίζονται με γνωστικές (γνωσιακές) καθώς και κινητικές λειτουργίες σε ασθενείς με Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα (ΜΚΠ) μετά από χημειοθεραπεία και πριν τη θεραπεία με Προφυλακτική Κρανιακή Ακτινοβολία (ΠΚΑ), στοχεύοντας στον εντοπισμό του νευρικού κυκλώματος που συμμετέχει στις εν λόγω γνωστικές λειτουργίες. Στο πλαίσιο αυτό, εκπονήθηκαν δύο πειράματα με χρήση της τεχνικής Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI): α) πείραμα με βάση ερέθισμα που προκλήθηκε από χτύπημα των δακτύλων του χεριού με τον αντίχειρα καθώς και β) πείραμα σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state fMRI / rs-fMRI).

Στα δεδομένα που προέρχονται από το πείραμα με ερέθισμα που προκλήθηκε από χτύπημα των δακτύλων του χεριού με τον αντίχειρα, εφαρμόστηκαν προηγμένες τεχνικές προεπεξεργασίας και στατιστικής ανάλυσης εικόνων fMRI. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε προεπεξεργασία των δεδομένων τόσο ως προς το χρόνο όσο και ως προς το χώρο στοχεύοντας στην απομάκρυνση τεχνικών σφαλμάτων ώστε να είναι εφικτή η ακριβής λήψη αποτελεσμάτων κατά τη στατιστική ανάλυση. Από τις προεπεξεργασμένες fMRI εικόνες εξήχθησαν στη συνέχεια οι χρονοσειρές των τρισδιάστατων εικονοστοιχείων (voxel), οι οποίες μοντελοποιήθηκαν στη συνέχεια κάνοντας χρήση του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου με στόχο τη δημιουργία των χαρτών ενεργοποίησης. Οι χάρτες ενεργοποίησης παρουσιάζουν την ενεργοποίηση και την αιμοδυναμική απόκριση του εγκεφάλου μετά από ερέθισμα κατά τη λήψη των λειτουργικών απεικονίσεων. Τα αποτελέσματα του πειράματος από ερέθισμα δεν κατέδειξαν λειτουργική διαφοροποίηση στον κινητικό φλοιό στους ασθενείς με ΜΚΠ αποδεικνύοντας ότι πιθανόν η συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου δεν επηρεάζεται από τις τοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας.

Στα δεδομένα που προέρχονται από το πείραμα σε κατάσταση ηρεμίας, πραγματοποιήθηκε αρχικά προεπεξεργασία, όπως και στο πρώτο πείραμα. Για την εξαγωγή των δικτύων του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται εφαρμόστηκαν τρεις διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις με στόχο την καταγραφή διαφοροποιήσεων στη λειτουργική συνδεσιμότητα του

εγκεφάλου ασθενών με ΜΚΠ. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε η Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών (ΑΑΣ) στοχεύοντας στην εύρεση ενός συνόλου από στατιστικά ανεξάρτητους χωρικούς χάρτες (λειτουργικά δίκτυα εγκεφάλου) μαζί με τις αντίστοιχες χρονοσειρές τους. Επιπροσθέτως, εφαρμόστηκαν οι μέθοδοι της Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους και της Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους όπου εξήχθησαν χάρτες λειτουργικής συνδεσιμότητας που εκφράζουν τη χρονική συσχέτιση των περιοχών του εγκεφάλου που συνιστούν το κάθε δίκτυο που εξερευνήθηκε. Τα αποτελέσματα από το πείραμα σε κατάσταση ηρεμίας κατέδειξαν λειτουργικές διαφοροποιήσεις για τους ασθενείς με ΜΚΠ σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τις γνωστικές λειτουργίες.

Στη συνέχεια, και για τα δεδομένα του πειράματος ηρεμίας, αναπτύχθηκε και εφαρμόστηκε αλγόριθμος βασισμένος στη θεωρία των γράφων στοχεύοντας στον καθορισμό των τοπολογικών ιδιοτήτων μικρού κόσμου που διέπει η σχέση μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου. Όλα τα fMRI δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας μετασχηματίστηκαν σε δομές γράφων όπου κάθε κόμβος αναπαριστά ένα εγκεφαλικό δίκτυο και η συνδεσιμότητα μεταξύ των κόμβων αναπαριστά την ομοιότητα στην ενεργοποίηση αυτών των δικτύων. Κάθε γράφος μπορεί στη συνέχεια να συνοψιστεί με τις ιδιότητες συνδεσιμότητας του. Στην παρούσα μελέτη, εξερευνήθηκε ένας μεγάλος αριθμός μετρικών γράφων όπως το μέσο μήκος διαδρομής, η πυκνότητα γραφήματος, ο συντελεστής ομαδοποίησης και η μικροκοσμικότητα (small-worldness) των γράφων. Παράλληλα, προτείνεται μια εναλλακτική προσέγγιση υπολογισμού της μικροκοσμικότητας των δικτύων, η οποία χαρακτηρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τα δίκτυα μικρού κόσμου σε σχέση με την καθιερωμένη προσέγγιση. Ο αλγόριθμος εφαρμόστηκε στα fMRI δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας της παρούσας εργασίας όπου δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών εξεταζόμενων. Και οι δύο ομάδες εμφάνισαν χαρακτηριστικά μικροκοσμικότητας, με τους υγιείς να εμφανίζουν ιδιότητες δικτύων που είναι πιο κοντά σε αυτό του κανονικού πλέγματος (δηλ. υψηλότερο συντελεστή ομαδοποίησης), ενώ οι ασθενείς εμφάνισαν ιδιότητες που είναι πιο κοντά σε αυτό ενός τυχαίου γράφου (δηλ. μικρότερο μήκος μονοπατιού).

Λέξεις κλειδιά: λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, πείραμα με βάση ερέθισμα, πείραμα σε κατάσταση ηρεμίας, λειτουργική συνδεσιμότητα, δίκτυα εγκεφάλου,

μικροκοσμικότητα, θεωρία γράφων, ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών, χάρτες ενεργοποίησης
μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα.

Abstract

The main scope of the present PhD thesis is to investigate functional changes in brain areas and functional networks that are associated with cognitive and motor functions in patients with Small Cell Lung Cancer (SCLC) after chemotherapy and before treatment with Prophylactic Cranial Irradiation (PCI) aiming to identify the underlying functional brain alterations following lung cancer chemotherapy treatment. In this context, two experiments were conducted using functional Magnetic Resonance (fMRI) technique: (a) a finger-tapping task and (b) resting-state fMRI / rs-fMRI recordings.

Advanced preprocessing and statistical analysis techniques were applied in the task-based fMRI data. Specifically, data were preprocessed both in time and space in order to remove artefacts that may affect the following statistical analysis. After preprocessing, the timeseries of all voxels of the brain were extracted and modeled using the General Linear Model (GLM) in order to create the activation maps. The activation maps represent the activation and the hemodynamic response following a particular task. Results did not demonstrate any functional changes in the motor cortex of the brain of the SCLC patients compared to controls, demonstrating that this particular brain area is not affected by the toxic effects of chemotherapy.

As in the first experiment, resting-state fMRI data were initially preprocessed. Three different methodological approaches were applied in order to extract the functional brain networks of interest and to explore brain functional connectivity alterations in SCLC patients. Particularly, Independent Component Analysis (ICA) was implemented in order to extract a set of statistically independent spatial maps (brain networks) along with their timeseries. Additionally, Seed-based Correlation Analysis and ROI-to-ROI Analysis were applied to demonstrate functional connectivity maps that express the temporal correlation of the brain regions that constitute the brain networks of interest. Results from both analyses revealed brain functional connectivity alterations in SCLC patients in brain regions associated with cognitive and motor functions.

Additionally, a graph theory based algorithm was developed and applied in the resting-state fMRI data aiming at determining the small world topological properties that govern the

relationship between the brain networks. Resting-state fMRI data were transformed into a graphical structure where each node represents a brain network and the connectivity between nodes represents the similarity in the activity of these networks. Each graph can then be summarized by its connectivity properties. In the present study, a variety of graph-theory connectivity metrics such as the average path length, the graph density, the clustering coefficient and the small-worldness were explored. Alongside, an alternative approach of calculating the small-worldness is proposed, which characterizes more accurately the small world brain networks compared to the established approach. After applying the algorithm to the resting state fMRI data of the present study, no statistically significant alterations were observed between the SCLC group and the controls. Both groups exhibited small world characteristics with the controls displaying network properties that are closer to that of a lattice network (i.e. higher clustering coefficient), while patients exhibited properties that are closer to that of a random network (i.e. shorter average path length).

Keywords: functional magnetic resonance imaging, task-based fMRI, resting state fMRI, functional connectivity, brain networks, small-worldness, graph theory, independent component analysis, activation maps, small cell lung cancer.

Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί επιστέγασμα της ερευνητικής μου δραστηριότητας στο εργαστήριο του Τομέα Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας Υλικών του ΕΜΠ. Στην τετραετή πορεία μου είχα την τιμή και την ευκαιρία να συνεργαστώ με ανθρώπους που αποτέλεσαν τον ακρογωνιαίο λίθο στην προσπάθεια μου να εκπονίσω το παρόν ερευνητικό έργο, τους οποίους θα ήθελα, σε αυτό το σημείο, να ευχαριστήσω για τη συνεχή στήριξη και καθοδήγηση τους.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου Δρ. Γεώργιο Ματσόπουλο, Αν. Καθηγητή ΕΜΠ, ο οποίος με στήριξε και με καθοδήγησε καθόλη τη διάρκεια της έρευνας μου δημιουργώντας καθημερινά τις κατάλληλες συνθήκες ώστε να μου παρέχονται όλα τα εφόδια για την εκπόνηση του διδακτορικού μου. Αξιοσημειώτη είναι η θετική του ενέργεια η οποία αποτέλεσε και αποτελεί πηγή έμπνευσης για τον τρόπο που πρέπει να σκέφτομαι και να πορεύομαι στη ζωή μου. Αυτό είναι το πιο σημαντικό που μπορεί να κερδίσει ένας υποψήφιος διδάκτορας, να γίνεται καλύτερος ερευνητής και ταυτόχρονα καλύτερος άνθρωπος και αυτό δεν θα μπορούσα να το πετύχω χωρίς τη συμβολή του καθηγητή μου. Ένα μεγάλο “ευχαριστώ” οφείλω στη δεύτερη επιβλέπουσα στην ερευνητική μου πορεία την Δρ. Ειρήνη Καρανάσιου, Αν. Καθηγήτρια ΣΣΕ, η οποία με τον υπέροχο χαρακτήρα της και τις γνώσεις της με στήριξε υλικά και ψυχολογικά καθόλη τη διάρκεια της έρευνας μου. Νιώθω ιδιαίτερα τυχερός που συνεργάστηκα μαζί της και εύχομαι η συνεργασία μας να συνεχιστεί και στα επόμενα βήματα της ερευνητικής μου πορείας. Θερμές ευχαριστίες στον Δρ. Νικόλαο Ουζούνoglou, Καθηγητή ΕΜΠ για την άψογη συνεργασία και εμπιστοσύνη που μου έδειξε. Τέλος, δε θα μπορούσα να παραλείψω τον Δρ. Βασίλειο Κουλουλία, Αν. Καθηγητή ΕΚΠΑ για την άψογη συνεργασία μας στο ερευνητικό έργο που παρουσιάζεται στην παρούσα διατριβή, καθώς και τους Δρ. Ερρίκο Βεντούρα, Καθηγητή ΤΕΙ Αθηνών και Δρ. Κωνσταντίνο Πολιτόπουλο, Αν. Καθηγητή ΕΜΠ, οι οποίοι δέχτηκαν να αποτελέσουν μέλη της επταμελούς επιτροπής μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στους γονείς μου Παναγιώτη και Ελένη που όπως έκαναν πάντα έτσι και κατά τη διάρκεια του διδακτορικού μου βρίσκονταν στο πλευρό μου να μου δίνουν δύναμη και να με συμβουλεύουν. Παράλληλα, θέλω να ευχαριστήσω την αδερφή μου Βασιλική από τα βάθη της καρδιάς μου γιατί αποτέλεσε τον πιο σημαντικό άνθρωπο στην προσπάθεια

μου καθόλη τη διάρκεια αυτών των ετών με την αμέριστη στήριξη της, τις συμβουλές της και την ώθηση που μου έδινε καθημερινά για να εκπληρώσω τους στόχους και τα όνειρα μου. Επίσης, ευχαριστώ το θείο και τη θεία μου Πάυλο και Ελένη όπως και τις ξαδερφούλες μου Δήμητρα και Σίλεια καθώς και τη γιαγιά Βασιλική για την μεγάλη τους αγάπη και στήριξη.

Η συνέχεια είναι αφιερωμένη στους αγαπημένους μου φίλους. Αρχικά, θέλω να ευχαριστήσω τη Μαριέλα γιατί αποτέλεσε έναν από τους ανθρώπους που με στήριξε σε όλες τις πτυχές της ζωής μου με όλη της την αγάπη και την ανιδιοτέλεια που την εκφράζει. Επίσης να ευχαριστήσω τους στενούς μου φίλους Αντώνη, Δημήτρη Ανεστίδη, Δημήτρη Πολύζο και Θωμά για όλες τις όμορφες στιγμές που έχουμε περάσει αυτά τα χρόνια καθώς και τον Γρηγόρη και Λάμπρο που παρότι μένουν στην Αγγλία, η βοήθεια τους και οι συζητήσεις μας εκμηδένιζαν αυτή την απόσταση. Θέλω να ευχαριστήσω από καρδιάς τον φίλο και συνάδελφο Κώστα Γκιάτη για την υπέροχη συνεργασία μας τα τελευταία χρόνια καθώς και για το γεγονός ότι συνέβαλε μέσα από τις συζητήσεις μας και το έργο μας να αγαπήσω ακόμη περισσότερο το αντικείμενο μου και να σκέφτομαι καθημερινά τρόπους για να το εξελίξω. Επίσης να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα παιδιά του εργαστηρίου τη Δέσποινα, το Μανόλη, τον Πέτρο για τις όμορφες στιγμές που περάσαμε όλα αυτά τα χρόνια και ξέρω ότι θα τις κουβαλάω μαζί μου συνεχώς καθώς και τον Παναγιώτη, Ανδρέα και Αντώνη για τις εποικοδομητικές μας συζητήσεις. Τέλος, να ευχαριστήσω τη Σιμόνη για τη στήριξη της τα πρώτα χρόνια της διδακτορικής μου έρευνας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη	vii
Ευχαριστίες	xii
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	xvi
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	xxi
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1 Σκοπός διδακτορικής διατριβής	1
1.2 Περιεχόμενα Διδακτορικής Διατριβής	4
2. ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	7
2.1. Εισαγωγή	7
2.2 Αιτιολογία και Επιδημιολογία	7
2.3 Παρουσίαση	8
2.4 Στάδια και Πρόγνωση	9
2.5 Ενδεδειγμένες τεχνικές θεραπείας	12
2.5.1 Ασθένεια εκτεταμένου σταδίου	13
2.5.2 Ασθένεια περιορισμένου σταδίου	16
2.6 Επιπτώσεις στον εγκέφαλο	18
2.6.1 Προφυλακτική Κρανιακή Ακτινοβολία	18
2.6.2 Καρκίνος και χημειοθεραπεία	20
2.7 Συμπεράσματα	22
Βιβλιογραφία	23
3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ	32
3.1 ΣΥΝΤΟΜΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ	32
3.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ	34
3.2.1 BOLD Ακολουθίες	34
3.2.2 Διαδικασία λήψης εικόνας στο fMRI	38
3.2.4 Σχεδιασμός πειράματος fMRI	40
3.2.5 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα του fMRI	48
3.2.6 Χωρική και χρονική ανάλυση της fMRI	48
3.2.7 Εφαρμογές της μεθόδου fMRI	49
Βιβλιογραφία	52
4. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ fMRI	55
4.1 Ποιοτικός Έλεγχος	56
4.2 Διόρθωση Συγχρονισμού Τομών	57
4.3 Διόρθωση Κίνησης	59
4.4 Χωρική Εξομάλυνση	61
4.5 Χρονική Εξομάλυνση	62
4.6 Εξαγωγή εγκεφάλου	63
4.7 Χωρική Κανονικοποίηση	64
4.8 Ανασκόπηση βημάτων προεπεξεργασίας	67
Βιβλιογραφία	68

5. ΜΕΛΕΤΗ ΕΥΡΕΣΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΙΣ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΚΠ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	70
5.1 Εισαγωγή.....	70
5.2 Λήψη δεδομένων.....	73
5.3 Μεθοδολογία ανάλυσης.....	74
5.3.1 Προεπεξεργασία δεδομένων.....	74
5.3.2 Στατιστική ανάλυση δεδομένων.....	75
5.4 Αποτελέσματα.....	91
5.5 Συμπεράσματα.....	91
Βιβλιογραφία.....	93
6. ΜΕΛΕΤΗ ΕΥΡΕΣΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΚΠ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	97
6.1 Εισαγωγή.....	96
6.2 Λήψη δεδομένων.....	98
6.3 Προεπεξεργασία δεδομένων.....	99
6.4 Μέθοδος Ανάλυσης Ανεξάρτητων Συνιστωσών.....	100
6.4.1 Μοντέλο ΑΑΣ.....	101
6.4.2 Προεπεξεργασία της μεθόδου ΑΑΣ.....	103
6.4.3 Μηχανισμός αλγορίθμου ΑΑΣ – Μεγιστοποίηση μη γκαουσιανισμού.....	107
6.4.4 Εφαρμογή της μεθόδου ΑΑΣ σε επίπεδο ομάδας.....	110
6.4.5 Αποτελέσματα.....	115
6.5 Μέθοδος Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους.....	118
6.5.1 Αποτελέσματα.....	126
6.6 Μέθοδος Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους.....	130
6.6.1 Αποτελέσματα.....	132
6.7 Συμπεράσματα.....	141
Βιβλιογραφία.....	147
7. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΜΙΚΡΟΚΟΣΜΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΔΙΚΤΥΑ ΗΡΕΜΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ.....	152
7.1 Εισαγωγή.....	151
7.2 Μεθοδολογική προσέγγιση.....	152
7.2.1 Προεπεξεργασία.....	153
7.2.2 Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών.....	153
7.2.3 Κατασκευή Πινάκων Λειτουργικής Συνδεσιμότητας Δικτύων.....	154
7.2.4 Κατασκευή Γράφων.....	155
7.2.5 Τοπολογικές ιδιότητες γράφων.....	157
7.2.6 Κατασκευή Αλγορίθμου Εύρεσης Μικροκοσμικότητας.....	166
7.3 Αποτελέσματα.....	169
7.4 Συμπεράσματα.....	172
Βιβλιογραφία.....	176
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ.....	180
8.1 Συμπεράσματα.....	179
8.2 Μελλοντικές Προοπτικές.....	182
Βιβλιογραφία.....	184
Παράρτημα.....	185
Διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων.....	185
Family-wise error rate correction.....	186
False Discovery Rate διόρθωση.....	190
Βιβλιογραφία.....	195
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ.....	198

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 2.1 Ακτινολογική απεικόνιση ΜΚΠ κατά την παρουσίαση και μετά από θεραπεία σε ασθενή που παρουσιάζει δύσπνοια και ανώτερο σύνδρομο της κοίλης φλέβας.....	11
Σχήμα 2.2 Απλοποιημένος αλγόριθμος για τη διαχείριση του ΜΚΠ.....	13
Σχήμα 3.1 Συνολική Μαγνήτιση M , ισοχρωματικές M_c και γωνιακή ταχύτητα Larmor ω_0 από μικροσκοπική σε μακροσκοπική κλίμακα.....	33
Σχήμα 3.2. Σχηματισμός σήματος fMRI	35
Σχήμα 3.3 Καμπύλη αντίδρασης BOLD	37
Σχήμα 3.4 Χρονοσειρά ενός εικονοστοιχείου βασισμένη σε προκαθορισμένο fMRI μοντέλο	39
Σχήμα 3.5 Οι άξονες X, Z ορίζουν μια στεφανιαία (Coronal) τομή, οι X, Y ορίζουν μια εγκάρσια τομή (Axial) και οι Y, Z ορίζουν μια οβελιαία (Sagittal) τομή	40
Σχήμα 3.6 Σχεδιασμός μπλοκ στον χρόνο.....	42
Σχήμα 3.7 Σχεδιασμός σε γεγονότα στον χρόνο.....	43
Σχήμα 3.8 Resting-state λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου. Τα πλήρη ονόματα βρίσκονται στην ενότητα Συνοτομογραφίες.....	46
Σχήμα 3.9 Παράδειγμα από το συνδυασμό της απεικόνισης fMRI και DTI ενημερώνοντας μια χειρουργική προσέγγιση ενός άντρα ηλικίας 60 ετών με καρκίνο του πνεύμονα ο οποίος ακολουθείται και με έναν όγκο στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου του	51
Σχήμα 4.1 Βασικά βήματα προεπεξεργασίας.....	56
Σχήμα 4.2 Διόρθωση λήψης χρόνου τομών	58
Σχήμα 4.3 Γκαουσιανό φίλτρο	62
Σχήμα 4.4 Τρεις όψεις ενός τυπικού πλέγματος επιφάνειας εγκεφάλου	63
Σχήμα 4.5 Εξαγωγή εγκεφάλου	64
Σχήμα 4.6 Χωρική κανονικοποίηση κατά MNI152. (α) Πρότυπο MNI, (β) T1-weighted, (γ) fMRI	65
Σχήμα 4.7 Υπολογισμός Συνάρτησης Κόστους μέσω του αλγορίθμου BBR	66
Σχήμα 4.8 Χωρική κανονικοποίηση από το λειτουργικό χώρο στον κανονικό. Χρησιμοποιήθηκε σαν ενδιάμεση εικόνα ο ανατομικός χώρος. Η σωστή κανονικοποίηση κρίνεται κατα κύριο λόγο στα όρια των οστών και στο μεσολόβιο.....	67
Σχήμα 5.1 Συνέλιξη του πίνακα σχεδιασμού του πειράματος με την συνάρτηση HRF. Πάνω: block-design Κάτω: event-related.....	81
Σχήμα 5.2 Διπλή-γάμμα HRF.....	81
Σχήμα 5.3 Ο πίνακας σχεδιασμού ενός υποκειμένου που χρησιμοποιήθηκε στο πρώτο στάδιο της ανάλυσης.....	82
Σχήμα 5.4 T και Z κατανομές.....	86
Σχήμα 5.5 (α): two-tailed με $p = 0.05$, (β): θετικό one-tailed με $p = 0.05$, (γ): αρνητικό one-tailed με $p = 0.05$	87

Σχήμα 5.6 Στατιστικός χάρτης σε επίπεδο εξεταζόμενου όπου εντοπίζονται ενεργοποιημένες περιοχές με βάση ερέθισμα που προέκυψε από χτύπημα δακτύλων του χεριού με τον αντίχειρα..	87
Σχήμα 5.7 Ο πίνακας σχεδιασμού που χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση σε επίπεδο ομάδων για τα δεδομένα από το finger-tapping πείραμα. Ο ίδιος πίνακας σχεδιασμού χρησιμοποιήθηκε και για το αριστερό και για το δεξί finger-tapping πείραμα.....	90
Σχήμα 5.8 Αριστερά: Τα εικονοστοιχεία που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημαντικότητα (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για την ομάδα ελέγχου για το αριστερό finger-tapping πείραμα. Δεξιά: Τα εικονοστοιχεία που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημαντικότητα για την ομάδα ασθενών για το αριστερό finger-tapping πείραμα. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση, δηλαδή το αριστερό ημισφαίριο, όπως φαίνεται στην εικόνα, συμβολίζει το δεξί ημισφαίριο των υποκειμένων και αντίστοιχα το δεξί ημισφαίριο της εικόνας συμβολίζει το αριστερό ημισφαίριο των υποκειμένων.....	91
Σχήμα 5.9 Αριστερά: Τα εικονοστοιχεία που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημαντικότητα (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για την ομάδα ελέγχου για το δεξί finger-tapping πείραμα. Δεξιά: Τα εικονοστοιχεία που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημαντικότητα για την ομάδα ασθενών για το δεξί finger-tapping πείραμα. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.....	91
Σχήμα 6.1 Σχηματική αναπαράσταση των μεθοδολογικών προσεγγίσεων λειτουργικής συνδεσιμότητας που εφαρμόστηκαν στο πείραμα.....	98
Σχήμα 6.2 Χωρική ICA. Τα δεδομένα αποσυντίθενται σε ένα σύνολο χωρικά ανεξάρτητων χαρτών με τις αντίστοιχες χρονοσειρές τους.....	103
Σχήμα 6.3 Διάγραμμα προβολής δύο αποσυσχετισμένων συνιστωσών στο χώρο.....	106
Σχήμα 6.4 Διάγραμμα προβολής δύο ανεξάρτητων συνιστωσών στο χώρο. Παρατηρείται ανάκτηση των αρχικών συνιστωσών μέσω της μείωσης της ομοιότητας σε γκαουσιανή κατανομή.	107
Σχήμα 6.5 Διάγραμμα ροής ανάλυσης διπλής παλινδρόμησης.....	112
Σχήμα 6.6 Εξαγωγή χωρικών χαρτών του κάθε υποκειμένου από τη συνιστώσα ενδιαφέροντος όλων των ομάδων. Το σχήμα αναπαριστά το αποτέλεσμα του σταδίου 2 της ανάλυσης διπλής παλινδρόμησης στο ΔΠΛ.....	113
Σχήμα 6.7 Η συνιστώσα ΔΠΛ για τις δύο ομάδες. Επάνω: ομάδα υγιών. Κάτω: ομάδα ασθενών. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 4.5$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.....	115
Σχήμα 6.8 Η συνιστώσα ΔΠ για τις δύο ομάδες. Επάνω: ομάδα υγιών. Κάτω: ομάδα ασθενών. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 4.5$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.....	116
Σχήμα 6.9 Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς στο ΔΠΛ.....	117
Σχήμα 6.10 Στατιστικά σημαντική χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς στο ΔΠ.....	118
Σχήμα 6.11 Ο στατιστικός χάρτης του ΔΠΛ για την ομάδα των υγιών υποκειμένων. Εμφανίζονται οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχέτιση με τον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου (περιοχή-σπόρος).....	121

Σχήμα 6.12 Ο στατιστικός χάρτης του ΔΠΛ για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Εμφανίζονται οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχέτιση με τον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου (περιοχή-σπόρος).....	122
Σχήμα 6.13 Ο στατιστικός χάρτης του ΔΠ για την ομάδα των υγιών υποκειμένων. Εμφανίζονται οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχέτιση με την ενδοβρεγματική σχισμή (περιοχή-σπόρος).	123
Σχήμα 6.14 Ο στατιστικός χάρτης του ΔΠ για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Εμφανίζονται οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχέτιση με την ενδοβρεγματική σχισμή (περιοχή-σπόρος).	124
Σχήμα 6.15 Ο στατιστικός χάρτης του ΑΚΔ για την ομάδα των υγιών υποκειμένων. Εμφανίζονται οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχέτιση με τον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό (περιοχή-σπόρος).....	125
Σχήμα 6.16 Ο στατιστικός χάρτης του ΑΚΔ για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Εμφανίζονται οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχέτιση με τον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό (περιοχή-σπόρος).....	126
Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς για το ΔΠΛ (εικονοστοιχείο $p_{uncorrected} \leq .01$; συστάδα $pFDR \leq .0.5$). Το κόκκινο χρώμα υποδεικνύει συστάδα με μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα για την ομάδα των ασθενών.....	128
Σχήμα 6.18 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς για το ΔΠ (εικονοστοιχείο $p_{uncorrected} \leq .01$; συστάδα $pFDR \leq .0.5$). Το κόκκινο χρώμα υποδεικνύει συστάδα με μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα για την ομάδα των ασθενών.....	129
Σχήμα 6.19 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς για το ΑΚΔ (εικονοστοιχείο $p_{uncorrected} \leq .01$; συστάδα $pFDR \leq .0.5$). Το κόκκινο χρώμα υποδεικνύει συστάδα με μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα για την ομάδα των ασθενών.....	130
Σχήμα 6.20 Χάρτης λειτουργικής συνδεσιμότητας από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για το ΔΠΛ ($pFDR \leq .05$) για την ομάδα των υγιών. Οι μαύρες σφαίρες αντιπροσωπεύουν τον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου (περιοχή-σπόρος). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των συνδέσεων.....	132
Σχήμα 6.21 Χάρτης λειτουργικής συνδεσιμότητας από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για το ΔΠΛ ($pFDR \leq .05$) για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Οι μαύρες σφαίρες αντιπροσωπεύουν τον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου (περιοχή-σπόρος). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των συνδέσεων.....	133
Σχήμα 6.22 Χάρτης λειτουργικής συνδεσιμότητας από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για το ΔΠ ($pFDR \leq .05$) για την ομάδα των υγιών. Οι μαύρες σφαίρες αντιπροσωπεύουν την ενδοβρεγματική σχισμή (περιοχή-σπόρος). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των συνδέσεων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των συνδέσεων σύμφωνα με την χρωματική μπάρα.....	134
Σχήμα 6.23 Χάρτης λειτουργικής συνδεσιμότητας από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για το ΔΠ ($pFDR \leq .05$) για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Οι μαύρες σφαίρες αντιπροσωπεύουν την ενδοβρεγματική σχισμή (περιοχή-σπόρος). Το πάχος των γραμμών	

αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των συνδέσεων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των συνδέσεων σύμφωνα με την χρωματική μπάρα.....	135
Σχήμα 6.24 Χάρτης λειτουργικής συνδεσιμότητας από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για το ΑΚΔ ($pFDR \leq .05$) για την ομάδα των υγιών. Οι μαύρες σφαίρες αντιπροσωπεύουν τον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό (περιοχή-σπόρος). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των συνδέσεων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των συνδέσεων σύμφωνα με την χρωματική μπάρα.....	136
Σχήμα 6.25 Χάρτης λειτουργικής συνδεσιμότητας από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για το ΑΚΔ ($pFDR \leq .05$) για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Οι μαύρες σφαίρες αντιπροσωπεύουν τον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό (περιοχή-σπόρος). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των συνδέσεων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των συνδέσεων σύμφωνα με την χρωματική μπάρα.....	137
Σχήμα 6.26 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στο ΔΠΛ για τους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς ($pFDR \leq .05$). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των διαφορών των δύο ομάδων σύμφωνα με τη χρωματική μπάρα.....	139
Σχήμα 6.27 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στο ΔΠ για τους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς ($pFDR \leq .05$). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των διαφορών των δύο ομάδων σύμφωνα με τη χρωματική μπάρα.....	140
Σχήμα 6.28 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στο ΑΚΔ για τους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς ($pFDR \leq .05$). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των διαφορών των δύο ομάδων σύμφωνα με τη χρωματική μπάρα.....	141
Σχήμα 6.29 Στατιστικά σημαντικά μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα στην περιοχή του πρόσθιου νησιωτικού φλοιού.....	146
Σχήμα 7.1 Διάγραμμα ροής μεθοδολογίας ανάλυσης μετρικών γράφων στα δεδομένα fMRI.....	153
Σχήμα 7.2 Υπολογισμός γεωδαισιακής απόστασης. Η απόσταση μεταξύ του Α και του C υπολογίζεται ως απόσταση πολλαπλής διαδρομής από το Α μέσω του Β στο C, αντί της άμεσης διαδρομής από το Α στο C. Αυτό εξαλείφει την υπόθεση ότι τα σημεία καταλαμβάνουν γραμμικό χώρο όταν χρησιμοποιείται η Ευκλείδεια απόσταση ϵ	156
Σχήμα 7.3 Γράφος που αναπαριστά τη συνδεσιμότητα μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου σε έναν ασθενή με ΜΚΠ. Οι κόμβοι (δίκτυα εγκεφάλου) που βρίσκονται πιο κοντά μεταξύ τους, επιδεικνύουν υψηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα. Ο χάρτης αυτός παρήχθη από τον επαναυπολογισμό του πίνακα συνδεσιμότητας χρησιμοποιώντας τη γεοδεσική απόσταση. Τα πλήρη ονομάτα των δικτύων βρίσκονται στην ενότητα Συντομογραφίες.....	157
Σχήμα 7.4 Πάράδειγμα υπολογισμού πυρηνοποίησης.....	163
Σχήμα 7.5 α. Κανονικό πλέγμα, β. Τοπολογία μικρού κόσμου, γ. Τυχαίο δίκτυο.....	164

Σχήμα 7.6 Σχηματική αναπαράσταση εύρεσης της μέγιστης τιμής του συντελεστή ομαδοποίησης του κανονικού πλέγματος. $A_{ij}(in)$: πίνακας αρχικού γράφου, $A_{ij}(opt)$: πίνακας τρέχοντος κανονικού πλέγματος, $A_{ij}(latt)$: τελικός πίνακας κανονικού πλέγματος.....	169
Σχήμα 7.7 Δίκτυα ηρεμίας όπως εξήχθησαν από τη μέθοδο ΑΑΣ. Τα πλήρη ονόματα των δικτύων βρίσκονται στην ενότητα Συντομογραφίες.....	170
Παράρτημα Σχήμα 1. Κατανομή μέγιστης στατιστικής τιμής γκαουσιανού τυχαίου πεδίου.....	187
Παράρτημα Σχήμα 2. Εικονογράφηση του χαρακτηριστικού Euler X_z για διαφορετικά κατώφλια z . Η αριστερή εικόνα δείχνει το τυχαίο πεδίο και οι υπόλοιπες εικόνες δείχνουν τα σύνολα των συμπαγών όγκων για διαφορετικά κατώφλια. Το X_z στη δεύτερη εικόνα από αριστερά υπολογίζει τους συμπαγείς όγκους μείον τις "τρύπες". Για υψηλότερα κατώφλια δεν υπάρχουν πλέον "τρύπες" και το X_z απλά υπολογίζει τον αριθμό των συμπαγών όγκων.....	188
Παράρτημα Σχήμα 3 Γκαουσιανό τυχαίο πεδίο μέγιστης τιμής για την πρόβλεψη της αναμενόμενης τιμής $E(X_z)$	190
Παράρτημα Σχήμα 4 Γράφημα που αναπαριστά τις p -τιμές κατά αύξουσα σειρά.....	192
Παράρτημα Σχήμα 5 Γράφημα που αναπαριστά το μεγαλύτερο $p(i)$ που αντιστοιχεί στην τελευταία μπλέ κουκίδα κάτω από την κόκκινη γραμμή.....	194

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

<i>Πίνακας 5.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων.....</i>	<i>73</i>
<i>Πίνακας 6.1 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους.....</i>	<i>128</i>
<i>Πίνακας 6.2. Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους.....</i>	<i>139</i>
<i>Πίνακας 7.1. Τοπολογικές ιδιότητες υγιών υποκειμένων.....</i>	<i>172</i>
<i>Πίνακας 7.2. Τοπολογικές ιδιότητες ασθενών με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία.....</i>	<i>173</i>
<i>Πίνακας 7.3. Σύγκριση αποτελεσμάτων του αλγορίθμου της παρούσας έρευνας με τον αλγόριθμο των Sporns και Zwi και του Telesford.....</i>	<i>176</i>

ΟΡΟΛΟΓΙΑ

A

ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών – independent component analysis
ανάλυση συχετισμού βασισμένη σε σπόρους – seed-based correlation analysis
ανάλυση συχετισμού βασισμένη σε κόμβους – region of interest analysis
αρχικό βύθισμα – initial dip
απλή γραμμική παλινδρόμηση – simple linear regression
αμφίπλευρη ενδοβρεγματική σχισμή – intraparietal sulcus
αξονική διάχυση – axial diffusivity
αισθητηριοκινητικό δίκτυο – somatosensory network
απεικόνιση τανυστή διάχυσης – diffusion tensor imaging
αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη – deoxygenated hemoglobin
ακουστικό δίκτυο – auditory network

Γ

γενικό γραμμικό μοντέλο – general linear model
γωνία εκτροπής – flip angle
γεωδαισιακή απόσταση – geodesic distance
γλωσσικό δίκτυο – language network

B

βαθμός κατανομής – degree distribution
βιοδείκτης – biomarker
βασικά γάγγλια – basal ganglia
βασικός κινητικός φλοιός – primary motor cortex
βασικός σωματοαισθητικός φλοιός – primary somatosensory cortex
βρεγματικός λοβός – parietal lobule

Δ

δομική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού – structural magnetic resonance imaging
διόρθωση συγχρονισμού τομών – slice timing correction
διόρθωση κίνησης – motion correction
δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας – default mode network
δίκτυο προσοχής – task-positive network
δίκτυο εκτελεστικής λειτουργίας – executive control network
δίκτυο πρόσθιας νήσου – anterior insula network
δίκτυο εκτελεστικού ελέγχου – executive control network
δίκτυο μέσου οπτικού – medial visual network
δίκτυο πρόσθιας νήσου – anterior insula network
δίκτυο βασικών γαγγλίων – basal ganglia network

E

εικονοστοιχείο – voxel
εκτεταμένο στάδιο – extensive stage
εκτροπή χαμηλών συχνοτήτων – low frequency drifts
εξαγωγή εγκεφάλου – brain extraction
επικεφαλίδα – header
εναλλακτική υπόθεση – alternative hypothesis
ενδορρινικός φλοιός – entorhinal cortex

H

ηλεκτροεγκεφαλογράφημα – electroencephalography
ήπια γνωστική εξασθένηση – mild cognitive impairment

K

κανονικό πλέγμα – lattice network
κλασματική ανισοτροπία – fractional anisotropy
κατώτερος βρεγματικός φλοιός – inferior parietal lobule
κύρια ανάλυση συνιστωσών – principal component analysis
κροταφική έλικα – temporal gyrus κεντρικότητα
ενδιαμεσότητα – betweenness centrality
κεντρικότητα εγγύτητας – closeness centrality
κεντρικότητα πυρηνοποίησης – coreness centrality

M

Μικροκυτταρικός καρκίνος πνευμονα – small cell lung cancer
μικροκοσμικότητα – smallworldness
μέσο μήκος μονοπατιού – average path length
μεταδιεγερτική αρνητική καμπύλη – post-stimulus undershoot
μετωπιαία οπτικά πεδία – frontal eye fields
μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης – autoregressive model
μέγιστη πιθανοφάνεια – maximum likelihood
μηδενική υπόθεση – null hypothesis

Z

ζωνοπερατό φιλτράρισμα – bandpass filtering

I

ινιακός φλοιός – occipital cortex
ινιακό οπτικό δίκτυο – occipital visual network

Λ

λευκή ουσία – white matter
λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού – functional magnetic resonance imaging
λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού σε κατάσταση ηρεμίας – resting state fMRI
λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού με βάση ερέθισμα – task-based fMRI
λόγος σήματος προς το θόρυβο – signal to noise ratio

N

νησιωτικός φλοιός – insula cortex

μη παραμετρική μέθοδος μετάθεσης – permutation testing
μετωπιαίος πόλος – frontal pole
μετωπιαίο δίκτυο – frontal cortical network
μαγνητοεγκεφαλογράφημα – magnetoencephalography

O

ομάδα ελέγχου – control group
οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη – oxygenated hemoglobin
οπίσθιος υπερμεσολόβιος φλοιός – posterior cingulate cortex

Π

προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία – prophylactic cranial irradiation
περιορισμένο στάδιο – limited stage
πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός – nuclear magnetic resonance
πλευρικός κροταφικός φλοιός – lateral temporal cortex
προσφηνοειδές λοβίο – precuneus
προμετωπιαίος φλοιός – prefrontal cortex
προκινητικός φλοιός – premotor cortex
πεδίο προβολής – field of view
πείραμα κτυπήματος δακτύλων χεριού με αντίχειρα – finger tapping task
πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση – multiple linear regression
πίνακας σχεδιασμού – design matrix
παρεγκεφαλίτιδα – cerebellum
πρωτοταγής ακουστικός φλοιός – primary auditory cortex
περιοχή ενδιαφέροντος – region of interest
πολυμεταβλητή ανάλυση προτύπου – multivariate pattern analysis
παραϊπποκάμπια έλικα – parahippocampal gyrus
πλευρικό οπτικό δίκτυο – lateral visual network
παρεγκεφαλιδικό δίκτυο – cerebellum network
παρεμβολή – interpolation

Σ

συντελεστής ομαδοποίησης – clustering coefficient
συνάρτηση αιμοδυναμικής απόκρισης – hemodynamic response function

T

τυχαίος γράφος – random network
τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων – positron emission tomography

σχεδιασμός σε γεγονότα – event-related design

σχεδιασμός σε μπλοκ – block design

συμπληρωματική κινητική περιοχή – supplementary motor area

τομογραφία εκπομπής φωτονίων – single photon emission computed tomography

τριγωνικό τμήμα κατώτερης μετωπικής έλικας – pars triangularis of inferior frontal gyrus

Υ

ύψος κορυφής – height

υψηλερατό φιλτράρισμα – high pass filtering

υπερμεσολόβια έλικα – cingulate gyrus

Φ

φαία ουσία – gray matter

φλοιονωτιαία οδός – corticospinal tract

Χ

χρόνος κορυφής – peak time

χωρική εξομάλυνση – spatial smoothing

χρονική εξομάλυνση – temporal filtering

χαμηλοπερατό φιλτράρισμα – low pass filtering

χρόνος επανάληψης – repetition time (TR)

χρόνος ηχούς – echo time (TE)

Ψ

ψευδώς θετικά – false positives

ψευδώς αρνητικά – false negatives

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

A

Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών – ΑΑΣ

Αισθητηριοκινητικό Δίκτυο – ΑΚΔ

Ακουστικό Δίκτυο - ΑΔ

Δ

Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας – ΔΠΛ

Δίκτυο Προσοχής – ΔΠ

Δίκτυο Εκτελεστικής Λειτουργίας – ΔΕΛ

Δίκτυο Εκτελεστικού Ελέγχου – ΔΕΕ

Δίκτυο Μέσου Οπτικού – ΔΜΟ

Δίκτυο Πρόσθιας Νήσου – ΔΠΝ

Δίκτυο Βασικών Γαγγλίων – ΔΒΓ

Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας
– ΔΕΠ-Υ

I

Ινιακό Οπτικό Δίκτυο – ΙΟΔ

M

Μικροκυτταρικός Καρκίνος Πνεύμονα – ΜΚΠ

Μαγνητοεγκεφαλογράφημα – ΜΕΓ

Μετωπιαίο Δίκτυο – ΜΔ

T

Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων – ΤΕΠ

Τομογραφία Εκπομπής Φωτονίων – ΤΕΦ

Γ

Γενικό Γραμμικό Μοντέλο – ΓΓΜ

Γλωσσικό Δίκτυο – ΓΔ

H

Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα – ΗΕΓ

K

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα – ΚΝΣ

Κύρια Ανάλυση Συνιστωσών – ΚΑΣ

Π

Προφυλακτική Κρανιακή Ακτινοβολία – ΠΚΑ

Πλευρικό Οπτικό Δίκτυο – ΠΟΔ

Παρεγκεφαλιδικό Δίκτυο – ΠΔ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Σκοπός διδακτορικής διατριβής

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ) αποτελεί μια επιθετική μορφή καρκίνου του πνεύμονα με κλινικά, παθολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά που είναι ξεχωριστά από εκείνα του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου. Χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη και πρώιμη μεταστατική εξάπλωση σε περιφερειακούς λεμφαδένες και μακρινά σημεία. Για το λόγο αυτόν κρίνεται απαραίτητη η άμεση θεραπεία με χημειοθεραπεία καθώς και με προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία (ΠΚΑ) ώστε να προληφθούν μεταστάσεις στον εγκέφαλο.

Παρολαυτά, έρευνες έχουν επισημάνει την αρνητική επίδραση τόσο της ΠΚΑ όσο και της χημειοθεραπείας σε διάφορες γνωστικές λειτουργίες όπως η εκτελεστική λειτουργία, η γλωσσική απόδοση, η μνήμη και η κινητική λειτουργία. Επιπροσθέτως, ένας μικρός αριθμός έως τώρα ερευνών στο ΜΚΠ, χρησιμοποιώντας τεχνικές δομικής νευροαπεικόνισης (δομική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού, Απεικόνιση Τανυστή Διάχυσης) έχουν αναφέρει δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία. Οι αλλαγές αυτές συνίστανται σε έναν πρόωρο εκφυλισμό της φαιάς καθώς και της λευκής ουσίας. Παρόμοια αποτελέσματα εξήχθησαν από μια πρόσφατη έρευνα που κατέδειξε μεταβολές στη φαιά και στη λευκή ουσία μετά από τη θεραπεία με ΠΚΑ δείχνοντας έτσι ότι η χημειοθεραπεία καθώς και η ΠΚΑ σχετίζονται με δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο συγκεκριμένα στον πληθυσμό με ΜΚΠ.

Μέχρι σήμερα, ο ΜΚΠ δεν έχει μελετηθεί συστηματικά με χρήση της μεθόδου της Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging) ώστε να μελετηθούν οι λειτουργικές απομειώσεις που έχουν αναφερθεί βιβλιογραφικά σε προηγούμενες νευροψυχολογικές αξιολογήσεις ασθενών με ΜΚΠ. Όλες οι έρευνες που έχουν συνταχθεί με χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου αφορούν αποκλειστικά ασθενείς με καρκίνο του μαστού πριν και μετά από επικουρική χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών κατέδειξαν ένα σταθερό μοτίβο υπο-ενεργοποιήσεων σε περιοχές του εγκεφάλου που

σχετίζονται με γνωστικές λειτουργίες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά από χημειοθεραπεία, δείχνοντας την αρνητική επίδραση της χημειοθεραπείας σε βασικές λειτουργίες του εγκεφάλου.

Το αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής εστιάζει στη μελέτη πιθανών λειτουργικών διαφοροποιήσεων σε περιοχές και σε δίκτυα του εγκεφάλου που σχετίζονται με γνωστικές καθώς και κινητικές λειτουργίες σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία και πριν τη θεραπεία με ΠΚΑ με στόχο τον εντοπισμό του νευρικού κυκλώματος που συμμετέχει στις γνωστικές διαταραχές που έχουν αναφερθεί βιβλιογραφικά. Για την επίτευξη του σκοπού αυτού, εκπονήθηκαν δύο πειράματα με χρήση της τεχνικής Απεικόνισης Λειτουργικού Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI): α) πείραμα με βάση ερέθισμα που προκλήθηκε από χτύπημα των δακτύλων του χεριού με τον αντίχειρα καθώς και β) πείραμα σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state fMRI / rs-fMRI).

Και για τα δύο πειράματα, πραγματοποιήθηκε προεπεξεργασία των δεδομένων με στόχο την απομάκρυνση τεχνικών σφαλμάτων. Για το πείραμα με βάση το ερέθισμα, μετά το πέρας της προεπεξεργασίας εξήχθησαν οι χρονοσειρές των τρισδιάστατων εικονοστοιχείων οι οποίες εν συνεχεία μοντελοποιήθηκαν κάνοντας χρήση του Γενικού Γραμμικού Μοντέλου (ΓΓΜ) με στόχο τη δημιουργία των χαρτών ενεργοποίησης. Τα αποτελέσματα δεν κατέδειξαν λειτουργική διαφοροποίηση στον κινητικό φλοιό στους ασθενείς με ΜΚΠ αποδεικνύοντας ότι η συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου πιθανόν δεν επηρεάζεται από τις τοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας.

Για το πείραμα σε κατάσταση ηρεμίας εφαρμόστηκαν τρεις διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις με στόχο την καταγραφή διαφοροποιήσεων στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου ασθενών με ΜΚΠ. Οι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν είναι η Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών (ΑΑΣ), η Ανάλυση Συνδεσιμότητας Βασισμένη σε Σπόρους και η Ανάλυση Συνδεσιμότητας Βασισμένη σε Κόμβους. Εξετάστηκαν τρία δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας, το Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (ΔΠΛ), το Δίκτυο Προσοχής (ΔΠ) και το Αισθητηριοκινητικό Δίκτυο (ΑΚΔ), τα οποία υποστηρίζουν σημαντικές γνωστικές και κινητικές διεργασίες. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέδειξαν αλλοιώσεις στη λειτουργική

συνδεσιμότητα εντός και των τριών δικτύων ενδιαφέροντος δείχνοντας την αρνητική επίδραση της χημειοθεραπείας σε ένα ευρύ φάσμα περιοχών που σχετίζονται με γνωστικές διεργασίες στον πληθυσμό με ΜΚΠ.

Τέλος, αναπτύχθηκε αλγόριθμος που έχει ως στόχο τον καθορισμό διαφόρων τοπολογικών ιδιοτήτων που διέπει η σχέση μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου. Εφαρμόζοντας τη μέθοδο ΑΑΣ στα fMRI δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας του προηγούμενου πειράματος, εξήχθησαν δεκαέξι δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας. Αφού εξετάστηκε η συσχέτιση τους, στη συνέχεια μετασχηματίστηκαν σε δομές γράφων όπου κάθε κόμβος αναπαριστά ένα εγκεφαλικό δίκτυο και η συνδεσιμότητα μεταξύ των κόμβων αναπαριστά την ομοιότητα στην ενεργοποίηση αυτών των δικτύων. Παράλληλα, προτείνεται μια εναλλακτική προσέγγιση υπολογισμού της μικροκοσμικότητας των δικτύων, η οποία χαρακτηρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τα δίκτυα μικρού κόσμου σε σχέση με την καθιερωμένη προσέγγιση. Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή του αλγορίθμου στα δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας της παρούσας εργασίας δεν κατέδειξαν κάποια διαφοροποίηση στις τοπολογικές ιδιότητες μεταξύ των ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών υποκειμένων. Και οι δύο ομάδες εμφάνισαν χαρακτηριστικά μικροκοσμικότητας, με τους υγιείς να εμφανίζουν ιδιότητες δικτύων που είναι πιο κοντά σε αυτό κανονικού πλέγματος (δηλ. υψηλότερο συντελεστή ομαδοποίησης), ενώ οι ασθενείς εμφάνισαν ιδιότητες που είναι πιο κοντά σε αυτό ενός τυχαίου γράφου (δηλ. μικρότερο μήκος μονοπατιού). Ο παρόν αλγόριθμος μπορεί επίσης να εφαρμοστεί για την εύρεση των τοπολογικών ιδιοτήτων εντός του κάθε δικτύου του εγκεφάλου καθώς και να εξετάσει διαφορές στις τοπολογικές ιδιότητες σε διάφορες διαταραχές του εγκεφάλου.

Από όσο γνωρίζουμε βιβλιογραφικά, η συγκεκριμένη έρευνα αποτελεί την πρώτη απόπειρα που έχει εστιάσει στη διερεύνηση λειτουργικών και τοπολογικών μεταβολών σε περιοχές και δίκτυα του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΜΚΠ με χρήση της τεχνικής fMRI.

1.2 Περιεχόμενα Διδακτορικής Διατριβής

Στα πλαίσια της διδακτορικής διατριβής χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές επεξεργασίας και ανάλυσης εικόνων fMRI μετά από πείραμα με χτύπημα δακτύλων και σε κατάσταση ηρεμίας σε ασθενείς με ΜΚΠ.

Στο Κεφάλαιο 2 γίνεται μια εκτενής αναφορά στο ΜΚΠ, στα στάδια και στην πρόγνωση της νόσου καθώς και στις ενδεδειγμένες τεχνικές θεραπείας του. Επιπλέον, παρουσιάζονται μελέτες που αφορούν στις επιπτώσεις που επιφέρει η ΠΚΑ και η χημειοθεραπεία στις γνωστικές διεργασίες και στη δομή του εγκεφάλου των ασθενών με ΜΚΠ.

Στο Κεφάλαιο 3 παρουσιάζονται οι βασικές αρχές της τεχνικής της Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI). Αναλυτικότερα, παρουσιάζεται η τεχνική λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, το σήμα που αναπαριστά τη ροή του αίματος (Blood Oxygen Level Dependent - BOLD σήμα), ο τρόπος με τον οποίο γίνεται η λήψη των fMRI εικόνων, οι διαφορετικοί σχεδιασμοί πειραμάτων fMRI, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της συγκεκριμένης μεθόδου καθώς και οι εφαρμογές της στην έρευνα και στην κλινική πράξη κατά τον προεγχειρητικό σχεδιασμό καθώς και κατά τη διαδικασία της διάγνωσης ασθενειών.

Στο Κεφάλαιο 4 παρουσιάζεται η προτεινόμενη μεθοδολογία για την προεπεξεργασία των εικόνων fMRI. Συγκεκριμένα, γίνεται διεξοδική ανάλυση των βημάτων της προεπεξεργασίας που περιλαμβάνουν τη διόρθωση του χρόνου λήψης των τομών, τη διόρθωση της κίνησης, την εξαγωγή του εγκεφάλου ώστε στο επόμενο βήμα να πραγματοποιηθεί χωρική κανονικοποίηση και τέλος τη χωρική και χρονική εξομάλυνση. Τα βήματα της προεπεξεργασίας αφορούν και τα δύο πειράματα fMRI (με βάση ερέθισμα που προκλήθηκε από χτύπημα των δακτύλων του χεριού με τον αντίχειρα και πείραμα σε κατάσταση ηρεμίας).

Στο Κεφάλαιο 5 παρουσιάζεται η μελέτη από το πείραμα με ερέθισμα που προκλήθηκε από το χτύπημα δακτύλων του χεριού με τον αντίχειρα. Στόχος του πειράματος αυτού είναι η εύρεση πιθανόν λειτουργικών μεταβολών στην περιοχή του εγκεφάλου που σχετίζεται με την κίνηση

(κινητικός φλοιός) σε ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με υγιείς εξεταζόμενους. Η μεθοδολογία της ανάλυσης περιλαμβάνει την προεπεξεργασία και την στατιστική ανάλυση των δεδομένων. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζονται συνοπτικά τα βήματα της προεπεξεργασίας (Κεφάλαιο 4) και στη συνέχεια αναλύεται το ΓΓΜ και τα στατιστικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται στη παρούσα μελέτη για την εξαγωγή των χαρτών ενεργοποίησης με βάση το δοθέν πείραμα. Τέλος, παρουσιάζονται και εξηγούνται τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής.

Στο Κεφάλαιο 6 παρουσιάζεται ο σχεδιασμός πειράματος του fMRI σε κατάσταση ηρεμίας για την εύρεση μεταβολών στη λειτουργική συνδεσιμότητα σε δίκτυα του εγκεφάλου που σχετίζονται με γνωστικές και κινητικές λειτουργίες σε ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με υγιείς εξεταζόμενους. Αρχικά, παρουσιάζονται συνοπτικά τα βήματα προεπεξεργασίας των δεδομένων (Κεφάλαιο 4). Στη συνέχεια, παρουσιάζονται αναλυτικά οι τρεις μεθοδολογικές προσεγγίσεις που εφαρμόστηκαν για την εξαγωγή των δικτύων ενδιαφέροντος καθώς και οι μέθοδοι στατιστικής ανάλυσης ώστε να πραγματοποιηθούν συγκρίσεις στη λειτουργική συνδεσιμότητα εντός των δικτύων μεταξύ των ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών υποκειμένων. Επιπροσθέτως, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που δείχνουν με πίνακες και στατιστικούς χάρτες λειτουργικής συνδεσιμότητας τα δίκτυα ενδιαφέροντος, καθώς και τις μεταβολές που προέκυψαν στη λειτουργική συνδεσιμότητα εντός των δικτύων στη σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων.

Στο Κεφάλαιο 7, παρουσιάζεται η ανάπτυξη και η εφαρμογή αλγορίθμου βασισμένος στη θεωρία των γράφων στοχεύοντας στον καθορισμό διαφόρων τοπολογικών ιδιοτήτων μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΜΚΠ κάνοντας χρήση της μεθόδου fMRI σε κατάσταση ηρεμίας. Το πρώτο βήμα περιλαμβάνει την προεπεξεργασία των δεδομένων ώστε να αποφευχθεί ο θόρυβος που υπάρχει στο σήμα. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας την μέθοδο ΑΑΣ (Κεφάλαιο 6) εξήχθησαν δεκάεξι δίκτυα του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας. Εφαρμόζοντας το πρώτο στάδιο της μεθόδου διπλής παλινδρόμησης εξήχθησαν οι χρονοσειρές των δικτύων και υπολογίστηκε η συσχέτιση τους. Το επόμενο βήμα ήταν η μετατροπή των δεδομένων σε δομές γράφων όπου οι κόμβοι του γράφου αναπαριστούν τις χρονοσειρές των δικτύων που εξήχθησαν στο προηγούμενο βήμα. Η λειτουργική συνδεσιμότητα μετρήθηκε κάνοντας χρήση διαφόρων τοπολογικών ιδιοτήτων όπως ο βαθμός κατανομής, η πυκνότητα γραφήματος, το

μέσο μήκος μονοπατιού, ο συντελεστής ομαδοποίησης. Παράλληλα, αναπτύχθηκε μια εναλλακτική προσέγγιση υπολογισμού της μικροκοσμικότητας των δικτύων, η οποία χαρακτηρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τα δίκτυα μικρού κόσμου σε σχέση με τις υπάρχουσες προσεγγίσεις. Τέλος, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα μετά την εφαρμόγηση του αλγορίθμου στα δεδομένα της παρούσας εργασίας. Ο παρόν αλγόριθμός μπορεί να εφαρμοστεί επίσης στον υπολογισμό των τοπολογικών ιδιοτήτων εντός των δικτύων του εγκεφάλου όπως και σε διάφορες διαταραχές του εγκεφάλου ως δείκτης διαχωρισμού και εξέλιξης των διαφόρων διαταραχών.

Τέλος, στο Κεφάλαιο 8, παρουσιάζονται τα βασικά αποτελέσματα της ανάλυσης των δεδομένων fMRI όπως παρουσιάστηκαν διεξοδικά στα προηγούμενα κεφάλαια ενώ πραγματοποιούνται κατάλληλες αναφορές για μελλοντικές επεκτάσεις τόσο στην έρευνα των γνωστικών διαταραχών που σχετίζονται με τον πληθυσμό με ΜΚΠ όσο και στις τεχνικές και εφαρμογές που παρουσιάστηκαν στην παρούσα διδακτορική διατριβή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

2.1. Εισαγωγή

Ο ΜΚΠ αποτελεί μια επιθετική μορφή καρκίνου του πνεύμονα με κλινικά, παθολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά που είναι ξεχωριστά από εκείνα του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου. Χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη και πρόωμη μεταστατική εξάπλωση σε περιφερειακούς λεμφαδένες και μακρινά σημεία. Η κλινική αντιμετώπιση του ΜΚΠ συχνά περιπλέκεται από την επιθετικότητα της νόσου, με πολλούς ασθενείς να εμφανίζουν συμπτώματα εξασθένησης της ογκώδους ενδοθωρακικής νόσου και/ή εκτεταμένες μεταστάσεις. Η υψηλή επικράτηση της βαριάς χρήσης καπνού σε ασθενείς με ΜΚΠ οδηγεί επίσης σε σημαντικές συννοσηρότητες που μπορούν να μειώσουν περαιτέρω την κατάσταση απόδοσης και να περιορίσουν την παροχή βέλτιστης θεραπείας. Παρόλο που ο ΜΚΠ τυπικά παρουσιάζει υψηλό βαθμό ανταπόκρισης στην αρχική θεραπεία, η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών υποβάλλεται σε υποτροπή και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα παραμένουν φτωχά.

2.2 Αιτιολογία και Επιδημιολογία

Η αρχική αιτία του ΜΚΠ είναι το κάπνισμα, με περισσότερους από το 95% των ασθενών να είναι καπνιστές ή πρώην καπνιστές [1]. Μόνο μερικές άλλες επαγγελματικές ή περιβαλλοντικές συνθήκες έχουν συνδεθεί με μια συγκεκριμένη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του ΜΚΠ, συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης σε χλωρομεθυλαιθέρες (που χρησιμοποιούνται στη χημική βιομηχανία) και των υψηλών επιπέδων ραδονίου [2].

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η συχνότητα εμφάνισης ΜΚΠ έχει μειωθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, παράλληλα με την μείωση του καπνίσματος στους πληθυσμούς. Το συνολικό ποσοστό επίπτωσης έφτασε τα 11/100.000 άτομα-έτη στην δεκαετία του 1980 και έπειτα μειώθηκε σε 8-

9/100.000 άτομα-έτη έως το 2002 [3,4]. Ο λόγος επίπτωσης των ανδρών:γυναικών μειώθηκε κατά πολύ από 2.6:1 το 1973 σε 1:1 το 2002, λόγω τόσο της μειωμένης επίπτωσης στους άνδρες όσο και της συνεχώς αυξανόμενης επίπτωσης στις γυναίκες. Η συχνότητα εμφάνισης του ΜΚΠ ως ποσοστό όλων των κρουσμάτων καρκίνου του πνεύμονα μειώθηκε επίσης, με την αναλογία εμφάνισης να κυμαίνεται μεταξύ 17% και 20% στα τέλη της δεκαετίας του 1980, αλλά μειώθηκε στο 13% με 15% όλων των περιπτώσεων μέχρι το 2002 [3,4]. Δυστυχώς, παρά τη μείωση της εμφάνισης του, ο ΜΚΠ παραμένει ένα σημαντικό θέμα της δημόσιας υγείας, κατατάσσοντας τον στην έβδομη πιο κοινή αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η συνολική πρόγνωση των ασθενών με ΜΚΠ έχει παρουσιάσει ελάχιστες αλλαγές τις τελευταίες δεκαετίες. Μια σύγκριση των αποτελεσμάτων με βάση τον πληθυσμό από το 1973 μέχρι το 1982 και το 1993 έως το 2002 έδειξε ότι τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης 2 και 5 ετών αυξήθηκαν μόνο από 9.3 σε 13.8% και 4.3 έως 6.3% αντίστοιχα [4].

2.3 Παρουσίαση

Οι Watson και Berg [5] ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν τα ξεχωριστά κλινικά χαρακτηριστικά του ΜΚΠ, ειδικά την κεντρική και ογκώδη θέση στην ακτινογραφία του θώρακα, την τάση για πρόωμη διάδοση, τα υψηλά αρχικά ποσοστά ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία και την συχνότητα των μεταστάσεων κατά την αυτοψία. Οι ασθενείς είναι συνήθως άνδρες ηλικίας άνω των 70 ετών με βαρύ ιστορικό καπνίσματος και έχουν διάφορες πνευμονικές, καρδιαγγειακές και μεταβολικές συννοσηρότητες [6]. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι ταχεία, με την γενική διάρκεια πριν την εμφάνισή τους να κυμαίνεται από 8-12 εβδομάδες. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι ο βήχας, η δύσπνοια, η αιμόπτυση που προκαλείται από την τοπική ενδοπνευμονική ανάπτυξη του όγκου, τα συμπτώματα που οφείλονται στην ενδοθωρακική εξάπλωση στο θωρακικό τοίχωμα, ο πόνος, η κόπωση, η ανορεξία καθώς και νευρολογικές καταστάσεις που οφείλονται στη μακρινή εξάπλωση και στα παρανεοπλαστικά σύνδρομα [7,8]. Οι συνήθεις μεταστατικές θέσεις εντοπίζονται κυρίως στον εγκέφαλο, στο ήπαρ, στα επινεφρίδια, στα οστά και στο μυελό των οστών.

Ο ΜΚΠ είναι η συχνότερη αιτία παρανεοπλαστικών συνδρόμων. Αυτά τα σύνδρομα πρέπει να αποκλείονται ενεργά κάθε φορά που ένας ασθενής παρουσιάζει κάποιο από τα συσχετιζόμενα χαρακτηριστικά τους. Τα συνηθέστερα ενδοκρινικά σύνδρομα είναι το σύνδρομο της ακατάλληλης αντιδιουρήσεως [9,10] και το σύνδρομο Cushing [11,12]. Οι δερματολογικές ανωμαλίες που σχετίζονται συγκεκριμένα με το ΜΚΠ περιλαμβάνουν την επίκτητη τύλωση, “ζεφλουδισμένες” παλάμες και υποτροπιάζον γυροειδές ερύθημα [7]. Σπάνιες εκδηλώσεις αποτελούν η δερματομυοσίτιδα, η υπεργλυκαιμία, η υπογλυκαιμία, η υπερασβεστιαμία και η γυναικομαστία. Ο ΜΚΠ προκαλεί διάφορες αποκρίσεις αντισωμάτων ορού. Μεταξύ αυτών, τα νευρολογικά σύνδρομα είναι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος λόγω της δημιουργίας αυτοαντισωμάτων και T λεμφοκυττάρων ειδικά για κοινούς επίτοπους στον όγκο και στοιχεία του νευρικού συστήματος [13]. Αυτά τα σύνδρομα μπορούν να προηγηθούν της διάγνωσης του ΜΚΠ κατά μερικούς μήνες. Το σύνδρομο Lambert-Eaton είναι μια νόσος της νευρομυϊκής σύνδεσης και προκαλείται από αντισώματα που κατευθύνονται έναντι των διαύλων ασβεστίου τύπου P/Q στον προσυναπτικό νευρικό τερματικό που εκφράζονται από κύτταρα του ΜΚΠ. Αυτή η επιπλοκή υποδηλώνει ότι η αιτία του συνδρόμου αυτού είναι η αυτοανοσοποίηση από τον όγκο.

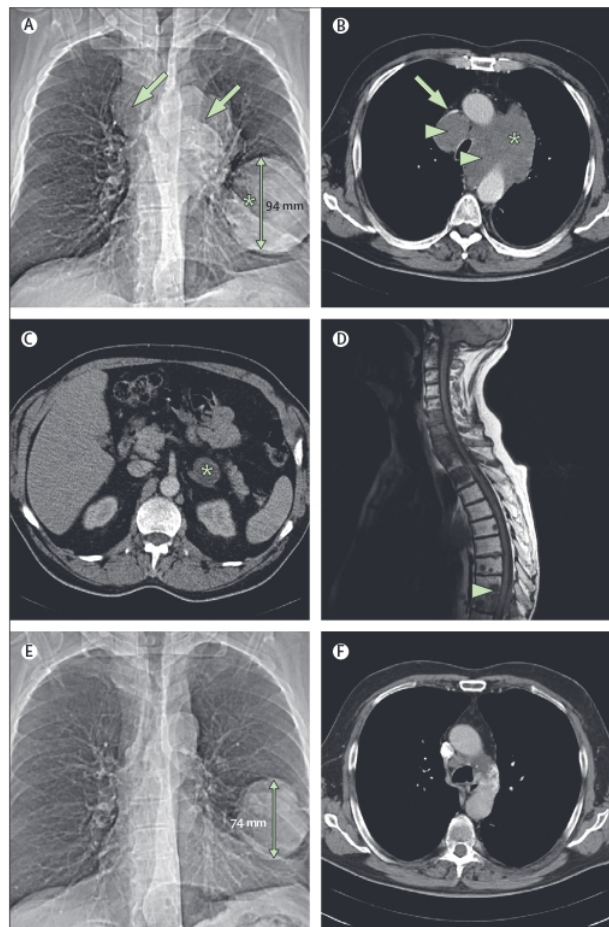
2.4 Στάδια και Πρόγνωση

Η επιθετική πρόωμη τοπική και μακρινή εξάπλωση του ΜΚΠ οδήγησε το 1957 την Ομάδα Μελέτης για την Ασφάλεια Πευμονοπαθών (Veterans Administration Lung Study Group) να δημιουργήσει ένα διχοτομικό σύστημα σταδιοποίησης. Το περιορισμένο στάδιο (limited stage) χαρακτηρίστηκε από έναν όγκο που περιβάλλεται σε μια συγκεκριμένη πύλη ακτινοβολίας. Όλα τα άλλα στάδια διάδοσης της ασθένειας ταξινομήθηκαν ως εκτεταμένο στάδιο (extensive stage) [14]. Πενήντα χρόνια αργότερα, η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Καρκίνου του Πνεύμονα συνέστησε να χρησιμοποιηθεί το σύστημα ταξινόμησης TNM για τον ΜΚΠ καθώς και για τον μη ΜΚΠ [15]. Η συγκεκριμένη σύσταση βασίστηκε σε μια αναδρομική ανάλυση από δεδομένα από 8.000 ασθενείς με ΜΚΠ, τα οποία έδειξαν σημαντικά χειρότερα επίπεδα επιβίωσης σε ασθενείς με καρκίνο περιορισμένου σταδίου και εμπλοκή των μεσοθωρακικών λεμφαδένων (TNM στάδιο III) απ’ ότι για εκείνους που δεν εμπλέκονται με λεμφαδένες (στάδιο I) ή με εμπλοκή λεμφαδένων N1 (στάδιο II) [16]. Η ενδιάμεση πρόγνωση αποδόθηκε σε ασθενείς με

υπεζωκοτική υπέρταση, μεταξύ των ασθενών στο στάδιο III και εκείνων με αιματογενή εξάπλωση (στάδιο IV). Συνεπώς, οι ασθενείς με κυτταρολογικά αρνητικές ροές έχουν πλέον ταξινομηθεί ως πάσχοντες από ασθένεια σταδίου III. Παρόλο που η απλότητα της, καθιστά την ταξινόμηση, βασισμένη στην Ομάδα Μελέτης για την Ασφάλεια Πνευμονοπαθών, ελκυστική για χρήση στην πρακτική ρουτίνα, οι κλινικοί ιατροί ενθαρρύνονται ωστόσο να χρησιμοποιούν την σταδιοποίηση του TNM. Αυτή η ταξινόμηση μπορεί εύκολα να μετατραπεί σε ταξινόμηση περιορισμένου σταδίου (TNM στάδια I-III) καθώς και εκτεταμένου σταδίου (TNM στάδιο IV).

Η πρόγνωση του ΜΚΠ είναι φτωχή. Η μέση επιβίωση χωρίς θεραπεία έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 2 έως 4 μήνες. Ο πιο αναπαραγωγίμος προγνωστικός παράγοντας είναι η έκταση της ασθένειας. Όμως, έχουν εντοπιστεί και μερικοί άλλοι προγνωστικοί παράγοντες όπως: η κατάσταση απόδοσης, το φύλο και κάποιες συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις δείχνουν κάποια αξία [17–22]. Δεν υπάρχουν ιστολογικά ή μοριακά χαρακτηριστικά τα οποία να είναι χρήσιμα στην πρόγνωση. Έχουν επικυρωθεί αρκετοί αλγόριθμοι για την πρόβλεψη της επιβίωσης [17–22]. Ωστόσο, η μεμονωμένη αξία αυτών των εργαλείων παραμένει φτωχή. Τα παρανεοπλαστικά σύνδρομα παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς με ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου από ότι σε ασθενείς με εκτεταμένο στάδιο ασθένειας, αλλά η παρουσία τους δεν είναι σαφώς προγνωστικά ευνοϊκή [23–26].

Καθώς η έκταση της ασθένειας αποτελεί τον κύριο προγνωστικό παράγοντα, τα στάδια της ασθένειας στοχεύουν να προσδιορίσουν εάν ο όγκος έχει μετασταθεί (Σχήμα 2.1). Ο αριθμός και η σειρά σταδιοποίησης θα πρέπει να καθοδηγείται από τα σημάδια και τα συμπτώματα του ασθενούς κατά την παρουσίαση, από τις πιο πιθανές θέσεις μεταστατικής εμπλοκής στη διάγνωση καθώς και από τη διαθεσιμότητα και ακρίβεια των διαγνωστικών εξετάσεων. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών εμφανίζουν κλινικά εμφανείς μεταστάσεις. Ακόμη και σε ασθενείς των οποίων το ιστορικό και η κλινική εξέταση υποδηλώνουν ότι η ασθένεια περιορίζεται στο ημιθωρακικό, θα πρέπει να προγραμματιστεί πλήρης αξιολόγηση καθώς η αναγνώριση απόκρυφων διαδόσεων αποδεσμεύει τους ασθενείς από περιττή ακτινοθεραπεία στο στήθος.



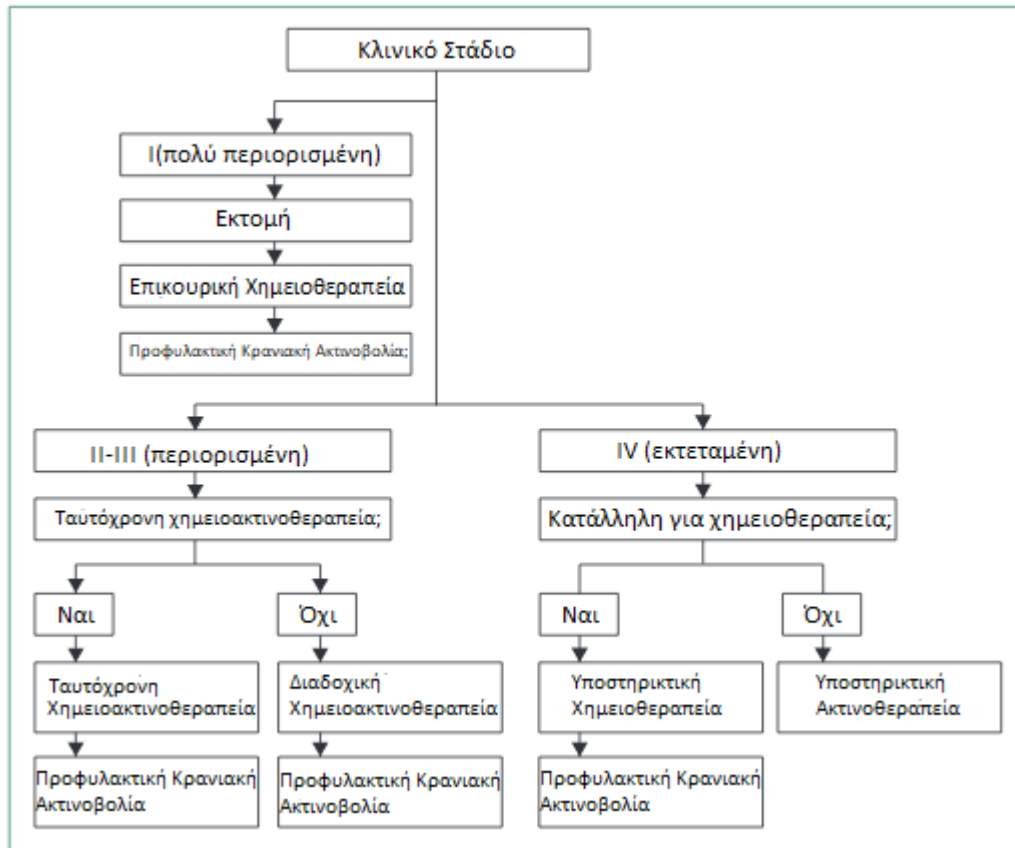
Σχήμα 2.1 Ακτινολογική απεικόνιση ΜΚΠ κατά την παρουσίαση και μετά από θεραπεία σε ασθενή που παρουσιάζει δύσπνοια και ανώτερο σύνδρομο της κοίλης φλέβας [27]. Α) Η ακτινογραφία έδειξε όγκο αριστερού κάτω λοβού (αστερίσκος) με διευρυμένους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες (βέλη), Β) Η ανώτερη φλέβα και η ταχεία συμπίεστηκαν (βέλος), πολλαπλοί λεμφαδένες διευρύνθηκαν στον παρα-αορτικό (αστερίσκος), Γ) Παρατηρείται αριστερή μετάσταση των επινεφριδίων (αστερίσκος), Δ) Η μαγνητική τομογραφία έδειξε διάχυτες μετασχηματισμένες μεταστάσεις με συμπίεση της σπονδυλικής στήλης στα επίπεδα T9-T10 (βέλος), Ε) Στην ακτινογραφία και, ΣΤ) Στην αξονική τομογραφία, με συρρίκνωση 20% στον πρωτογενή όγκο και μείωση του μεγέθους των λεμφαδένων των μεσοπνευμόνων.

Λόγω της ταχείας ανάπτυξης όγκων ΜΚΠ, η σταδιοποίηση θα πρέπει να γίνεται γρήγορα και να περιλαμβάνει τουλάχιστον πλήρες ιστορικό, φυσική εξέταση, ακτινογραφία θώρακος, πλήρη μέτρηση του αίματος, τέστ ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, ανάλυση γαλακτικής δεϋδρογενάσης και συγκεντρώσεις νατρίου καθώς και αξονική τομογραφία ενισχυμένης αντίθεσης του θώρακα και της άνω κοιλίας. Η σπινθηρογραφία των οστών είναι προαιρετική.

Αξονική ή μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου με ενδοφλέβια αντίθεση συνιστάται σε ασθενείς που θα ακολουθήσουν θεραπεία με χημειο-ακτινοβολία [28], ή καθίστανται υποχρεωτικές [29,30] ώστε να εξαιρεθούν ασυμπτωματικές μεταστάσεις στον εγκέφαλο.

2.5 Ενδεδειγμένες τεχνικές θεραπείας

Οι πρώτες θεραπείες για το ΜΚΠ ήταν η μουστάρδα αζώτου [31], η χειρουργική επέμβαση (που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1948), η ριζική ακτινοθεραπεία [32], και η κυκλοφωσφαμίδη. Η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη ευνόησε σημαντικά την επιβίωση [33]. Στα μέσα της δεκαετίας του 1970, η πιθανότητα θεραπείας φαινόταν εφικτή καθώς αναπτύχθηκαν νέα φάρμακα και κατέστη δυνατή η συνδυαστική χημειοθεραπεία κάτι το οποίο οδήγησε σε καλύτερα αποτελέσματα από ό,τι οι μονοθεραπευτικές αγωγές [34]. Αν και δεν προέκυψε χημειοθεραπεία, η συνδυασμένη χημειοθεραπεία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος για όλα τα στάδια του ΜΚΠ [35]. Η μέση επιβίωση για ασθενείς με ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου είναι επί του παρόντος 15-20 μήνες, με το 20%-40% να επιβιώνει 2 χρόνια, ενώ για τους ασθενείς με ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου, οι τιμές είναι 8-13 μήνες και 5% αντίστοιχα [36]. Από τα μέσα της δεκαετίας του 1980, οι αυξήσεις στην επιβίωση έχουν επιβραδυνθεί [37] παρόλο που η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και η ακτινοθεραπεία έχουν αποδώσει ευεργετικά αποτελέσματα. Ένας απλοποιημένος αλγόριθμος της θεραπείας του ΜΚΠ δίνεται στο Σχήμα 2.2.



Σχήμα 2.2 Απλοποιημένος αλγόριθμος για τη διαχείριση του ΜΚΠ [27].

Η ταυτοποίηση των καλύτερων συνδυασμών φαρμάκων και ο προγραμματισμός αποτέλεσε το επίκεντρο πολλών ερευνών τα τελευταία 30 χρόνια. Η θεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη σε συνδυασμό με την κυκλοφωσφάμιδη και την βινκριστίνη αποτέλεσε την βασική θεραπεία κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970 [38] ακολουθούμενη από σχήματα που περιέχουν την ετοποσίδη [34]. Τα σχήματα με βάση την σισπλατίνη αποτέλεσαν τη θεραπεία πρώτης γραμμής τη δεκαετία του 1980 [39,40].

2.5.1 Ασθένεια εκτεταμένου σταδίου

Ο ΜΚΠ χαρακτηρίζεται από χημειοευαισθησία, και συνεπώς η χημειοθεραπεία μπορεί να παράγει ταχείες αντιδράσεις προσφέροντας μερικές φορές εντυπωσιακές βελτιώσεις στα

συμπτώματα και τα αποτελέσματα. Η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι επίσης χρήσιμη σε ασθενείς με χαμηλή κατάσταση επίδοσης [41], σε αντίθεση με την κατάσταση του μη ΜΚΠ, αν και υπάρχει κίνδυνος σοβαρών τοξικών επιδράσεων.

Ως επιλογή της θεραπείας πρώτης γραμμής στο ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου παραμένουν οι τέσσερις έως έξι κύκλοι ετοποσίδης σε συνδυασμό με ένα άλας πλατίνης (σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη). Σε δύο μετα-αναλύσεις ένας τέτοιος συνδυασμός ήταν καλύτερος από άλλες συνδυασμένες θεραπείες [42,43], αν και μια τρίτη ανάλυση δεν υποστήριζε τα αποτελέσματα αυτά [44]. Οι διαφορές στο σχεδιασμό εξηγούν πιθανώς την απόκλιση αυτή. Και οι τρεις αναλύσεις περιελάμβαναν ασθενείς με ΜΚΠ εκτεταμένου και περιορισμένου σταδίου, αλλά μία εξ αυτών δεν εμπεριείχε δοκιμές που να περιλαμβάνουν κάποιο σχήμα που να περιέχει καρβοπλατίνη [42], και σε μία ακόμη τα σχήματα μελέτης έπρεπε να περιλαμβάνουν ετοποσίδη, σισπλατίνη ή και τα δύο καθώς και το ίδιο φάρμακο ή φάρμακα έπρεπε να παραλειφθούν επίσης από τις ομάδες ελέγχου (control groups) [43]. Η τρίτη μετα-ανάλυση περιελάμβανε δοκιμές που συνέκριναν οποιοδήποτε παράγοντα με βάση την πλατίνα σε οποιαδήποτε δόση ή για οποιοδήποτε αριθμό κύκλων σε σύγκριση με οποιοδήποτε άλλο σχήμα χημειοθεραπείας [44]. Ωστόσο, η αντικατάσταση της σισπλατίνης με καρβοπλατίνη με στόχο την αποφυγή των παρενεργειών της πρώτης είναι απίθανο να έχει συμβάλει στην απόκλιση μεταξύ των μετα-αναλύσεων διότι η επιβίωση δε μεταβλήθηκε, ακόμη και με τη χρήση χωρισμένων δόσεων και των δύο φαρμάκων [45]. Πολλοί κλινικοί ιατροί θεωρούν ήδη την καρβοπλατίνη ως αποδεκτή επιλογή για το ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου, όταν η ανεκτικότητα πλήρους δόσης ετοποσίδης με σισπλατίνη προκαλεί ανησυχία [28]. Σε μία ανασκόπηση [44], οι τοξικές επιδράσεις αυξήθηκαν με σχήματα που εμπεριείχαν πλατίνα, μολονότι οι επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθούν λόγω έλλειψης δεδομένων. Ωστόσο, δεν αναμένονται σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα της ποιότητας ζωής μεταξύ μιας θεραπείας με ανθρακυκλίνη και πλατίνα, και η χρήση σύγχρονων αντιεμετικών και μεταγγίσεων θα είναι πιθανώς σε θέση να αντισταθμίσει αυτές τις τοξικές επιδράσεις.

Σε μια συγκεντρώτικη μετα-ανάλυση έξι δοκιμών στις οποίες συμμετείχαν 1476 ασιάτες και καυκάσιοι ασθενείς με ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου, ο συνδυασμός σχημάτων ιρινοτεκάνης και πλατίνας συνδυάστηκε με υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης και καλύτερη συνολική επιβίωση

από ότι ο συνδυασμός ετοποσίδης με σισπλατίνη [46]. Τα σχήματα που περιείχαν ιρινοτεκάνη οδήγησαν σε λιγότερο σοβαρή εκδήλωση αναιμίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, αλλά πιο σοβαρές εκδηλώσεις εμετού και διάρροιας από αυτά που περιείχαν ετοποσίδη και σισπλατίνη. Η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία ήταν παρόμοια. Είναι αμφισβητήσιμο εάν τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης ισχύουν για τους καυκάσιους καθώς τα ποσοστά των τοξικών επιδράσεων και του θανάτου ήταν χαμηλότερα στις ασιατικές δοκιμές από ότι στις ευρωπαϊκές ή αμερικάνικες [47–50].

Οι στρατηγικές που έχουν βασιστεί στην εναλλαγή μη διασταυρούμενων ανθεκτικών φαρμάκων και η αυξημένη συνολική δόση καθώς και η ένταση της δόσης έχουν αποτύχει. Οι προσεγγίσεις αυτές δεν συνιστώνται εκτός κλινικών δοκιμών [51]. Προκαταρκτικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η προσθήκη θωρακικής ακτινοθεραπείας στη χημειοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς με ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου, οι οποίοι έχουν πλήρη απόκριση εκτός του θώρακα και τουλάχιστον μερική απόκριση στο θώρακα μετά από τρεις κύκλους ετοποσίδης και σισπλατίνης [52]. Ωστόσο, το συγκεκριμένο εύρημα προέρχεται από μία μονοκεντρική δοκιμή ενώ τα αποτελέσματα από δύο μεγαλύτερες πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες δοκιμές από Ολλανδία (CREST) και ΗΠΑ (NCT01055197) αναμένονται.

Η άμεση ακτινοθεραπεία ολόκληρου του εγκεφάλου ενδείκνυται σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις και ενδοκρανιακή υπέρταση. Σε ορισμένες δοκιμές, η ακτινοθεραπεία ολόκληρου του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΜΚΠ καθώς και σε ασθενείς με μη ΜΚΠ σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο νευρολογικών τοξικών επιδράσεων αλλά ταυτόχρονα να αυξάνει τα ποσοστά ανταπόκρισης και να επιμηκύνει τον χρόνο στην εξέλιξη της μετάστασης στον εγκέφαλο [53–56]. Η αύξηση αυτή των τοξικών επιδράσεων πιθανότατα σχετίζεται με τη χρήση ανθρακυκλίνων καθώς και των υψηλών δόσεων ακτινοβολίας. Βάση αυτών των στοιχείων, η ακτινοθεραπεία ολόκληρου του εγκεφάλου πρέπει να ξεκινά μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις, χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση κυτταροτοξικής θεραπείας.

2.5.2 Ασθένεια περιορισμένου σταδίου

Παρόλο που ο ΜΚΠ θεωρείται μια συστηματική ασθένεια, οι τοπικές θεραπείες μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο σε ορισμένους ασθενείς με ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου. Η άμεση χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για άτομα που έχουν τεκμηριωμένους με βιοψία T1N0M0 όγκους, αλλά μόνο όταν έχει επιβεβαιωθεί αρνητικότητα κόμβου (καρκίνος ο οποίος δεν έχει εξαπλωθεί στους κοντινούς λεμφαδένες) μέσω ενδοσκοπικής υπερηχογραφίας. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν συνήθως ένα πνευμονικό οζίδιο, η φύση του οποίου μπορεί να εξακριβωθεί μόνο μετά την εκτομή. Ο ρόλος της χειρουργικής μετεγχειρητικής πρόγνωσης δεν έχει ποτέ διερευνηθεί σε μεγάλο βαθμό κυρίως επειδή οι περισσότεροι ασθενείς με μη μεταστατικό ΜΚΠ παρουσιάζονται με μη-εγχειρήσιμους όγκους σταδίου III. Τρεις δοκιμές δύο φάσεων μεμονωμένα της χειρουργικής επέμβασης ή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία στο θώρακα δεν έδειξαν κανένα πλεονέκτημα επιβίωσης συγκριτικά με τη ραδιοθεραπεία από μόνη της [32,57]. Ωστόσο, η ανασκόπηση των δεδομένων από τις μελέτες αυτές δείχνει ότι η χρησιμότητα της χειρουργικής επέμβασης υποεκτιμήθηκε επειδή η εκτομή δεν ήταν πλήρης σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν χειρουργική επέμβαση [32,57]. Οι αναδρομικές αναφορές υποδεικνύουν ότι η χειρουργική επέμβαση οδήγησε σε καλό τοπικό έλεγχο καθώς και ευνοϊκή μακροχρόνια επιβίωση σε ασθενείς με ΜΚΠ σταδίου I-III [58,59]. Συνίσταται επικουρική χημειοθεραπεία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, ακολουθούμενη από ΠΚΑ. Η προσέγγιση αυτή αποφέρει ποσοστά επιβίωσης 5 ετών έως και 57% [60].

Οι μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με την ακτινοβολία στο στήθος βελτιώνει την επιβίωση [61,62]. Μια βελτίωση της τάξης του 5.4% στην απόλυτη επιβίωση στα 3 χρόνια παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία στο στήθος μετά από επαγωγική χημειοθεραπεία, σε σύγκριση με εκείνη των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Ωστόσο, το ποσοστό επιβίωσης 5 ετών παρέμεινε απογοητευτικά χαμηλό στο 10%-15%. Μεταξύ των αγωγών χημειοθεραπείας ορισμένοι είχαν καλύτερα αποτελέσματα από άλλους. Για παράδειγμα, η επιβίωση ήταν σημαντικά καλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν ετοποσίδη και σισπλατίνη σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκε ένα σχήμα κυκλοφωσφαμίδης, ετοποσίδης και βινκριστίνης [40]. Σε μια μικρή, τυχαιοποιημένη μελέτη, η ακτινοθεραπεία στο στήθος σε συνδυασμό με σισπλατίνη αντί της καρβοπλατίνης, μόνη της και

σε συνδυασμό με την ετοποσίδη, οδήγησε σε παρόμοια επιβίωση [63]. Νέα φάρμακα που προστίθενται στην ετοποσίδη και τη σισπλατίνη ή εξετάζονται ως νέα σχήματα δεν έχουν βελτιώσει τα αποτελέσματα [64,65].

Τα δεδομένα σχετικά με τη βέλτιστη δόση ακτινοθεραπείας προέρχονται κυρίως από αναδρομικές και επερχόμενες μελέτες της φάσης 2. Τα αποτελέσματα από μη τυχαιοποιημένες μελέτες ασθενών που λαμβάνουν διαδοχικά ή εναλλασσόμενα προγράμματα χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας υποδεικνύουν αξιοσημείωτη αύξηση στον τοπικό έλεγχο όταν η δόση αυξάνεται από 35 σε 40 Gy και ένα πιθανό περαιτέρω κέρδος με 50 Gy [66].

Το αν η κλιμάκωση της δόσης σε υψηλότερο ποσό από 45-50 Gy είναι ευεργερτική σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία παραμένει ασαφής. Η τρέχουσα τυπική δοσολογία μιας δόσης των 45 Gy που χορηγείται σε κλάσματα 1.5 Gy δύο φορές ημερησίως για διάστημα 30 ημερών συγκρίνεται με δοσολογίες υψηλότερης δόσης σε δύο δοκιμές φάσης 3, μία στις ΗΠΑ (NCT00433563) και μία στην Ευρώπη (NCT00632853).

Ο ορισμός των στοχευμένων όγκων είναι σημαντικός για να διατηρηθούν στο ελάχιστο η ακτινοβολία των φυσιολογικών ιστών και οι παρενέργειες. Στον μη ΜΚΠ, η ακτινοβολία του μεσοθωρακίου έχει σταδιακά αντικατασταθεί από τη θεραπεία που περιορίζεται στους μεσοθωρακικούς κόμβους που αναγνωρίζονται από την αξονική τομογραφία ή την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση του ραδιοφαρμάκου F-18 φθόριο-δεοξυ-γλυκόζη (FDG-PET). Ωστόσο, υπάρχουν ελάχιστα αποδεικτικά στοιχεία για τη στήριξη αυτής της προσέγγισης στο ΜΚΠ.

Έχουν γίνει πολλές μελέτες φάσης 3 που διερευνούν την βέλτιστη χρονική στιγμή που θα πρέπει να γίνει η ακτινοβολία στο θώρακα [67,68]. Σε 5 χρόνια, η επιβίωση ήταν σημαντικά υψηλότερη όταν χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία στο στήθος εντός 30 ημερών από την έναρξη της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη, παρά όταν ξεκίνησε μετά από 30 ημέρες (20% έναντι 14%). Σε μια βασική μελέτη φάσης 3, η μείωση της διάρκειας της ακτινοθεραπείας αύξησε επίσης την επιβίωση [69]. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ταυτόχρονη ετοποσίδη και σισπλατίνη. Οξεία οισοφαγίτιδα βαθμού 3 αναφέρθηκε σε 56 (27%) από 211 ασθενείς που έλαβαν

επιταχυνόμενη ακτινοθεραπεία και σε 22 (11%) από 206 που έλαβαν μη επιταχυνόμενη ακτινοθεραπεία. Σε αυτή τη δοκιμή, χρησιμοποιήθηκε εκλεκτική μεσοθωρακική ακτινοθεραπεία. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι οι τοξικές επιδράσεις στους πνεύμονες δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Αναγνωρίστηκε μια χρονική αλληλεπίδραση μεταξύ της ακτινοβολίας στο θώρακα και της χημειοθεραπείας και ως εκ τούτου, η επιταχυνόμενη διαδικασία επαναπληθυσμού θεωρήθηκε ότι ενεργοποιείται από την πρώτη δόση οποιουδήποτε αποτελεσματικού κυτταροτοξικού παράγοντα [70]. Συνεπώς, για να επιτευχθεί ο τοπικός έλεγχος του όγκου, το τελευταίο κλωνογόνο του όγκου θα πρέπει να θανατωθεί μέχρι τη λήξη της ακτινοθεραπείας. Μια μετα-ανάλυση έδειξε καλύτερη μακροπρόθεσμη επιβίωση εάν ο χρόνος από την έναρξη έως το τέλος της ακτινοθεραπείας ήταν μικρότερος από 30 ημέρες. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με την υπόθεση ότι ο επιταχυνόμενος πολλαπλασιασμός των κλωνικών κυττάρων του όγκου προκαλείται από την ακτινοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία ή αμφότερα.

Συνοπτικά, για το ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου, τα τρέχοντα στοιχεία υποστηρίζουν την έγκαιρη 45 Gy με ταυτόχρονη χορήγηση ετοποσίδης και σισπλατίνης σε συστηματικές δόσεις. Εάν για λόγους διαθεσιμότητας δεν είναι δυνατή η παροχή αυτής της θεραπείας, η ακτινοθεραπεία θώρακα θα πρέπει να ακολουθεί τη χημειοθεραπεία.

2.6 Επιπτώσεις στον εγκέφαλο

2.6.1 Προφυλακτική Κρανιακή Ακτινοβολία

Το ποσοστό ανταπόκρισης και η μέση επιβίωση μετά από ακτινοθεραπεία ολόκληρου του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΜΚΠ με υποτροπή μόνο στον εγκέφαλο είναι 50% και 4-5 μήνες αντίστοιχα [71]. Διάφορες μελέτες έχουν διεξαχθεί για τη διερεύνηση της χρησιμότητας της ΠΚΑ κατά την εμπλοκή του εγκεφάλου σε ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου. Η ΠΚΑ θα μπορούσε πράγματι να σκοτώσει μικρούς όγκους με χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, έχοντας σαν αποτέλεσμα την αύξηση της μακροχρόνιας επιβίωσης εάν ελέγχεται όλος ο εξωκраниακός

καρκίνος. Σε μία ενημερωμένη έκδοση μιας μετα-ανάλυσης μελετών που περιελάμβαναν ασθενείς με ραδιογραφικώς επιβεβαιωμένη ύφεση, η προσθήκη της ΠΚΑ συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερη-τριών ετών-επιβίωση από ότι χωρίς τη χρήση της (21% έναντι 15%, $p = 0.01$) [72]. Επιπλέον η επιβίωση χωρίς την ασθένεια ήταν υψηλότερη και η συχνότητα εμφάνισης μεταγενέστερων εγκεφαλικών μεταστάσεων ήταν χαμηλότερη για ασθενείς που έλαβαν ΠΚΑ. Παράλληλα, παρατηρήθηκε μια σημαντική τάση για την επίδραση στην παρεμπόδιση εγκεφαλικών μεταστάσεων που φαινόταν να αυξάνεται με τη μείωση του χρόνου μεταξύ της θεραπείας και της ακτινοβολίας, αν και ο σχετικός κίνδυνος του θανάτου δε μεταβλήθηκε.

Η ακτινολογική αξιολόγηση της απόκρισης μετά από ακτινοθεραπεία είναι εμφανώς ανακριβής επειδή οι αλλαγές δεν μπορούν να διακριθούν από τον ενεργό όγκο [66]. Επομένως, στις τρέχουσες δοκιμές φάσης 3, προσφέρεται στους ασθενείς χωρίς προοδευτική νόσο η ΠΚΑ (NCT00433453 και NCT00632853). Έπειτα από αυτή τη μετα-ανάλυση, μια δόση των 25 Gy που χορηγήθηκε σε κλάσματα 2.5 Gy μια φορά ημερησίως για 10 ημέρες έγινε πρότυπο. Σε μια μεγάλη δοκιμή φάσης 3, ασθενείς με ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου σε ύφεση μετά από χημειοθεραπεία έλαβαν με τυχαίο τρόπο αυτό το πρότυπο ή υψηλότερη δόση ακτινοβολίας της τάξης των 36 Gy [73]. Δεν παρατηρήθηκε κάποιο όφελος επιβίωσης με την υψηλότερη δόση ενώ αυξήθηκε ο κίνδυνος νευροτοξικών επιδράσεων [74]. Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων, συνιστάται αυτή η τυποποιημένη αγωγή.

Σε ασθενείς με ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου (στάδιο IV), εμφανίζονται συμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις σε ποσοστό έως και 50% και συνεπώς η χρήση της ΠΚΑ φαίνεται δικαιολογημένη. Σε μια δοκιμή φάσης 3, οι ασθενείς που έλαβαν ΠΚΑ είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικών εγκεφαλικών μεταστάσεων σε ένα χρόνο από αυτούς που δεν έλαβαν (15% έναντι 41%) και η ενός έτους επιβίωση ήταν σχεδόν διπλάσια (27% έναντι 13%) [75].

Μικρή έρευνα έχει πραγματοποιηθεί σχετικά με τις νευροτοξικές επιδράσεις της ΠΚΑ [102-104]. Οι νευρογνωστικές εξετάσεις πριν από την ακτινοβολία έχουν δείξει εξασθενημένη γνωστική λειτουργία στο 47% των ασθενών [76-78]. Κάποια παροδική και πρόιμη πτώση έχει παρατηρηθεί στην εκτελεστική λειτουργία και στη γλωσσική απόδοση μετά την χρήση της ΠΚΑ

[76–78]. Θα πρέπει να αποφεύγονται μεγάλα ημερήσια κλάσματα δόσης ακτινοβολίας καθώς και ταυτόχρονη χημειοθεραπεία. Επιπλέον, ανταγωνιστικοί παράγοντες κινδύνου για νευρογνωστική παρακμή (π.χ. ψυχικό στρες, παρανεοπλασματικά σύνδρομα, θρόμβωση μικρού αγγείου του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και προδιάθεση σχετιζόμενη με την ηλικία) πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν από τη χορήγηση [79].

Συνολικά, θα πρέπει να προγραμματιστεί ΠΚΑ για όλους τους ασθενείς με ΜΚΠ χωρίς όμως την ύπαρξη κάποιας συννοσηρότητας και χωρίς εξέλιξη της νόσου μετά από την επαγωγική θεραπεία. Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με σοβαρές ιατρικές συννοσηρότητες, κακή κατάσταση απόδοσης ή διαταραγμένη νευρογνωστική λειτουργία.

2.6.2 Καρκίνος και χημειοθεραπεία

2.6.2.1 Νευρογνωστική αξιολόγηση ασθενών με ΜΚΠ

Όπως αναφέρθηκε στην Ενότητα 2.6.1 υπάρχει ένας μικρός αριθμός δημοσιευμένων ερευνών που επισημαίνουν την αρνητική επίδραση της ΠΚΑ σε διάφορες γνωστικές λειτουργίες όπως η εκτελεστική λειτουργία, η γλωσσική απόδοση, η μνήμη και ο προσανατολισμός [76–78]. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες βασισμένες σε νευρογνωστικές εκτιμήσεις που υποστηρίζουν την ύπαρξη γνωστικών δυσλειτουργιών πριν τη χρήση της ΠΚΑ, αμέσως μετά από τη θεραπεία με χημειοθεραπεία [80–84]. Συγκεκριμένα, μια παλαιότερη μελέτη [80] εξέτασε ασθενείς με ΜΚΠ πριν την ΠΚΑ και βρήκε ότι το 83% των ασθενών (25/30) είχαν προϋπάρχουσες γνωστικές διαταραχές. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη εργασία δε μπόρεσε να καθοριστεί εάν αυτές οι δυσλειτουργίες σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία ή προέρχονται από τον καρκίνο τον ίδιο. Το συγκεκριμένο ερώτημα έγινε προσπάθεια να απαντηθεί από μια μεταγενέστερη εργασία [81] όπου εξετάστηκε η γνωστική λειτουργία των ασθενών πριν και μετά τη θεραπευτική αγωγή με χημειοθεραπεία. Οι ερευνητές βρήκαν ότι το 70%-80% των ασθενών με ΜΚΠ έχουν έλλειμματα μνήμης, πάνω από το 38% παρουσίασαν δυσλειτουργίες σε εκτελεστικές λειτουργίες και περίπου το ένα τρίτο είχε πρόβλημα προσανατολισμού. Παρόλαυτα, η σύγκριση των επιδόσεων τους πριν και μετά τη χημειοθεραπεία δεν αποκάλυψε κάποια διαφορά, δείχνοντας έτσι σαν

πιθανή αιτία των γνωστικών αυτών λειτουργιών τον καρκίνο. Παρόμοια αποτελέσματα αποκαλύφθηκαν και σε προσφάτες μελέτες στο ΜΚΠ. Συγκεκριμένα, η Simo και οι συνεργάτες της [82–84] εντόπισαν νευρογνωστικές δυσλειτουργίες σε ασθενείς με ΜΚΠ (ευελιξία στην ομιλία, ταχύτητα επεξεργασίας), δείχνοντας τη χημειοθεραπεία σαν τον βασικό παράγοντα ύπαρξης αυτών των δυσλειτουργιών. Συνοπτικά, υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός εργασιών που επισημαίνει ότι οι γνωστικές δυσλειτουργίες προυπάρχουν της ΠΚΑ, είτε λόγω της χημειοθεραπείας που έχει προηγηθεί είτε από τον ίδιο τον καρκίνο.

2.6.2.2 Δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο σε ασθενείς με καρκίνο

Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες που χρησιμοποιούν τεχνικές νευροαπεικόνισης (Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού) έχουν αναφέρει δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία. Οι αλλαγές αυτές συνίστανται σε έναν πρόωρο εκφυλισμό της φαιάς και της λευκής ουσίας [85–89] με μερικές μελέτες να εντοπίζουν επίμονες δομικές αλλοιώσεις σε μεγαλύτερα διαστήματα [85,86,90–93]. Επιπροσθέτως, μια εκτεταμένη μείωση του όγκου της λευκής ουσίας έχει περιγραφεί σε ασθενείς με καρκίνο πριν από τη χημειοθεραπεία [94]. Η μείωση αυτή της λευκής ουσίας έχει υποστηριχτεί από αρκετές νευροψυχολογικές μελέτες που περιγράφουν μια χαμηλότερη γνωστική απόδοση σε ένα υποσύνολο ασθενών πριν από τη θεραπεία [95,96] υποδηλώνοντας ότι ο ίδιος ο καρκίνος μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στη γνωστική επεξεργασία.

Μέχρι σήμερα, η πλειοψηφία των ερευνών στη θεραπεία και στις σχετιζόμενες με τον καρκίνο γνωστικές αλλαγές έχουν επικεντρωθεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Οι γνωστικές επιδράσεις στους μη μικροκυτταρικούς καθώς και στους μικροκυτταρικούς καρκίνους του πνεύμονα, δεν έχουν μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό, πιθανώς λόγω του γεγονότος ότι ο καρκίνος του πνεύμονα σχετίζεται με βραχύτερη επιβίωση, με διάφορες συννοσηρότητες ενώ για τον ΜΚΠ απαιτούνται πρόσθετες θεραπείες όπως η ΠΚΑ. Μια πρόσφατη μελέτη [82], εξερεύνησε δομικές αλλοιώσεις του εγκεφάλου που προκύπτουν μετά από χημειοθεραπεία σε καρκίνο του πνεύμονα. Ασθενείς με ΜΚΠ ένα μήνα μετά τη χημειοθεραπεία συγκρίθηκαν με ασθενείς με μη ΜΚΠ πριν από τη χημειοθεραπεία και με μια ομάδα υγιών. Η σύγκριση αφορούσε στην πυκνότητα της φαιάς ουσίας και στην ακεραιότητα της λευκής ουσίας χρησιμοποιώντας την

μέθοδο της δομικής μαγνητικής τομογραφίας μαζί με νευροψυχολογική αξιολόγηση. Η έρευνα αυτή κατέδειξε ότι διαφορές στην φαιά και στην λευκή ουσία στις διμερείς περιοχές του εγκεφάλου που ενσωματώνουν το μεταιχμιακό σύστημα παρουσιάζονται στους ασθενείς με ΜΚΠ πριν και μετά τη χημειοθεραπεία δείχνοντας έτσι ότι τόσο ο καρκίνος όσο και η θεραπεία του μπορεί να σχετίζονται με την ανάπτυξη τοξικότητας στο ΚΝΣ.

Η ίδια ομάδα ερευνητών [83] ένα χρόνο μετά μελέτησε τις τοξικές επιδράσεις καθώς και μεταβολές στη φαιά και στη λευκή ουσία που οφείλονται στην ΠΚΑ σε ασθενείς με ΜΚΠ οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα καθώς και σε ΠΚΑ. Τα ευρήματα αυτής της έρευνας, αποκάλυψαν ότι η ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ παρουσίασε γνωστική επιδείνωση τρεις μήνες μετά τη θεραπεία με ΠΚΑ σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου όπως ο νησιωτικός φλοιός, ο κερκοφόρος πυρήνας και η άνω κροταφική έλικα και στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου σε σύγκριση με υγιείς εξεταζόμενους. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε μείωση στη φαιά ουσία με τη πάροδο του χρόνου στις προαναφερθείσες περιοχές καθώς και στη δεξιά παραϊπποκάμπια έλικα και στον υπόκαμπο. Όσον αφορά τις μικροδομικές μεταβολές στη λευκή ουσία, οι ασθενείς με ΜΚΠ έδειξαν λιγότερη κλασματική ανισοτροπία (fractional anisotropy) σε ολόκληρη την περιοχή του μεσολοβίου με την πάροδο του χρόνου. Τα συγκεκριμένα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και η θεραπεία με βάση την ΠΚΑ σχετίζονται με δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο συγκεκριμένα στον πληθυσμό με ΜΚΠ.

2.7 Συμπεράσματα

Ο ΜΚΠ παραμένει μια δύσκολη στην αντιμετώπιση της νόσος για την έρευνα και τη θεραπεία. Στον ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου, νέοι συνδυασμοί φαρμάκων έχουν κάνει ελάχιστη διαφορά στην επιβίωση. Στους ασθενείς με ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου η μακροχρόνια επιβίωση έχει βελτιωθεί με την καλή ενσωμάτωση της χημειοθεραπείας και με την έγκαιρη εισαγωγή της ΠΚΑ.

Ωστόσο, υπάρχουν υποδείξεις ότι τόσο η χημειοθεραπεία όσο και η ΠΚΑ σχετίζονται με την ανάπτυξη τοξικότητας στο ΚΝΣ. Ένας σημαντικός αριθμός νευροψυχολογικών μελετών έχει επισημάνει την ύπαρξη γνωστικών δυσλειτουργιών σε ασθενείς με ΜΚΠ τόσο μετά τη χημειοθεραπεία όσο και μετά την ΠΚΑ. Οι έρευνες συνεχίστηκαν και σε επίπεδο εξέτασης της δομής του εγκεφάλου των ασθενών με ΜΚΠ. Οι ερευνητές χρησιμοποιώντας την μέθοδο της δομικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού παρατήρησαν αλλοιώσεις που αφορούν την πυκνότητα της φαιάς ουσίας και την ακεραιότητα της λευκής ουσίας σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία καθώς και μετά από ΠΚΑ.

Βιβλιογραφία

- [1] B. Pesch *et al.*, “Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies,” *Int. J. Cancer*, vol. 131, no. 5, pp. 1210–1219, Sep. 2012.
- [2] A. Churg, “Lung cancer cell type and occupational exposure,” *Marcel Dekker N. Y.*, pp. 413–436, 1994.
- [3] R. Govindan *et al.*, “Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 28, pp. 4539–4544, Oct. 2006.
- [4] S. Navada, P. Lai, A. G. Schwartz, and G. P. Kalemkerian, “Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 18_suppl, pp. 7082–7082, Jun. 2006.
- [5] W. L. Watson and J. W. Berg, “Oat cell lung cancer,” *Cancer*, vol. 15, pp. 759–768, Aug. 1962.
- [6] D. De Ruysscher *et al.*, “Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 20, no. 1, pp. 98–102, Jan. 2009.
- [7] “Principles_and_Practice_of_Lung_Cancer_4th_Edition.pdf.” [Online]. Available: http://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/37003131/Principles_and_Practice_of_Lung_Cancer_4th_Edition.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1498237649&Signature=C%2FflrJl6Qf79OaszBnLRmZldhIQw%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DPrinciples_and_Practice_of_Lung_Cancer.pdf#page=383.

- [8] L. D. Wilson, F. C. Detterbeck, and J. Yahalom, "Superior Vena Cava Syndrome with Malignant Causes," *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, no. 18, pp. 1862–1869, May 2007.
- [9] D. H. Ellison and T. Berl, "The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, no. 20, pp. 2064–2072, May 2007.
- [10] J. P. Chute, E. Taylor, J. Williams, F. Kaye, D. Venzon, and B. E. Johnson, "A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy," *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 12, no. 3 Pt 1, pp. 888–896, Feb. 2006.
- [11] M. Terzolo *et al.*, "Ectopic ACTH Syndrome: Molecular bases and clinical heterogeneity," *Ann. Oncol.*, vol. 12, no. suppl_2, pp. S83–S87, Jan. 2001.
- [12] M. Boscaro and G. Arnaldi, "Approach to the patient with possible Cushing's syndrome," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 9, pp. 3121–3131, Sep. 2009.
- [13] R. B. Darnell and J. B. Posner, "Paraneoplastic syndromes involving the nervous system," *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, no. 16, pp. 1543–1554, Oct. 2003.
- [14] M. Zelen, "Keynote address on biostatistics and data retrieval," *Cancer Chemother. Rep. [3]*, vol. 4, no. 2, pp. 31–42, Mar. 1973.
- [15] P. Goldstraw, *IASLC staging handbook in thoracic oncology*, 1st Edition. Orange Park (FL): Editorial Rx Press, 2009.
- [16] F. A. Shepherd *et al.*, "The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer," *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer*, vol. 2, no. 12, pp. 1067–1077, Dec. 2007.
- [17] K. S. Albain, J. J. Crowley, M. LeBlanc, and R. B. Livingston, "Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 9, pp. 1563–1574, Sep. 1990.
- [18] U. Sagman *et al.*, "Small-cell carcinoma of the lung: derivation of a prognostic staging system," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 9, no. 9, pp. 1639–1649, Sep. 1991.
- [19] T. Cerny, V. Blair, H. Anderson, V. Bramwell, and N. Thatcher, "Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients," *Int. J. Cancer*, vol. 39, no. 2, pp. 146–149, Feb. 1987.
- [20] M. Paesmans *et al.*, "Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years," *Cancer*, vol. 89, no. 3, pp. 523–533, Aug. 2000.

- [21] J.-P. Sculier, K. Chansky, J. J. Crowley, J. Van Meerbeeck, P. Goldstraw, and International Staging Committee and Participating Institutions, “The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition,” *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer*, vol. 3, no. 5, pp. 457–466, May 2008.
- [22] N. R. Foster *et al.*, “Prognostic factors differ by tumor stage for Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis of North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) Trials,” *Cancer*, vol. 115, no. 12, pp. 2721–2731, Jun. 2009.
- [23] P. Maddison, J. Newsom-Davis, K. R. Mills, and R. L. Souhami, “Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 353, no. 9147, pp. 117–118, Jan. 1999.
- [24] P. W. Wirtz *et al.*, “P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer,” *J. Neuroimmunol.*, vol. 164, no. 1–2, pp. 161–165, Jul. 2005.
- [25] P. Maddison and B. Lang, “Paraneoplastic neurological autoimmunity and survival in small-cell lung cancer,” *J. Neuroimmunol.*, vol. 201–202, pp. 159–162, Sep. 2008.
- [26] S. E. Monstad *et al.*, “Hu and voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies related to the prognosis of small-cell lung cancer,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 5, pp. 795–800, Mar. 2004.
- [27] J. P. van Meerbeeck, D. A. Fennell, and D. K. De Ruysscher, “Small-cell lung cancer,” *The Lancet*, vol. 378, no. 9804, pp. 1741–1755, Nov. 2011.
- [28] M. Sørensen, M. Pijls-Johannesma, E. Felip, and ESMO Guidelines Working Group, “Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 21 Suppl 5, pp. v120-125, May 2010.
- [29] G. R. Simon, A. Turrisi, and American College of Chest Physicians, “Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition),” *Chest*, vol. 132, no. 3 Suppl, p. 324S–339S, Sep. 2007.
- [30] “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.” [Online]. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [31] D. A. Karnofsky, W. H. Abelmann, L. F. Craver, and J. H. Burchenal, “The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma,” *Cancer*, vol. 1, no. 4, pp. 634–656, Nov. 1948.
- [32] “Comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus. First report to the Medical Research Council by

the working-party on the evaluation of different methods of therapy in carcinoma of the bronchus,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 2, no. 7471, pp. 979–986, Nov. 1966.

- [33] R. A. Green, E. Humphrey, H. Close, and M. E. Patno, “Alkylating agents in bronchogenic carcinoma,” *Am. J. Med.*, vol. 46, no. 4, pp. 516–525, Apr. 1969.
- [34] S. Lowenbraun, A. Bartolucci, R. V. Smalley, M. Lynn, S. Krauss, and J. R. Durant, “The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma,” *Cancer*, vol. 44, no. 2, pp. 406–413, Aug. 1979.
- [35] M. Pelayo Alvarez, O. Gallego Rubio, X. Bonfill Cosp, and Y. Agra Varela, “Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD001990, Oct. 2009.
- [36] B. E. Lally, J. J. Urbanic, A. W. Blackstock, A. A. Miller, and M. C. Perry, “Small cell lung cancer: have we made any progress over the last 25 years?,” *The Oncologist*, vol. 12, no. 9, pp. 1096–1104, Sep. 2007.
- [37] I. Oze *et al.*, “Twenty-Seven Years of Phase III Trials for Patients with Extensive Disease Small-Cell Lung Cancer: Disappointing Results,” *PLOS ONE*, vol. 4, no. 11, p. e7835, Nov. 2009.
- [38] E. J. Seifter and D. C. Ihde, “Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research,” *Semin. Oncol.*, vol. 15, no. 3, pp. 278–299, Jun. 1988.
- [39] W. K. Evans, F. A. Shepherd, R. Feld, D. Osoba, P. Dang, and G. Deboer, “VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 3, no. 11, pp. 1471–1477, Nov. 1985.
- [40] S. Sundstrøm *et al.*, “Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years’ follow-up,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 24, pp. 4665–4672, Dec. 2002.
- [41] K. F. Giordano *et al.*, “Ramifications of severe organ dysfunction in newly diagnosed patients with small cell lung cancer: contemporary experience from a single institution,” *Lung Cancer Amst. Neth.*, vol. 49, no. 2, pp. 209–215, Aug. 2005.
- [42] J. L. Pujol, L. Carestia, and J. P. Daurès, “Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent,” *Br. J. Cancer*, vol. 83, no. 1, pp. 8–15, Jul. 2000.
- [43] C. Mascaux *et al.*, “A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis,” *Lung Cancer Amst. Neth.*, vol. 30, no. 1, pp. 23–36, Oct. 2000.

- [44] I. U. Amarasena, S. Chatterjee, J. A. E. Walters, R. Wood-Baker, and K. M. Fong, “Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 8, p. CD006849, Aug. 2015.
- [45] H. Okamoto *et al.*, “Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702,” *Br. J. Cancer*, vol. 97, no. 2, pp. 162–169, Jul. 2007.
- [46] J. Jiang *et al.*, “A meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer,” *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer*, vol. 5, no. 6, pp. 867–873, Jun. 2010.
- [47] “Irinotecan plus Cisplatin Compared with Etoposide plus Cisplatin for Extensive Small-Cell Lung Cancer — NEJM.” [Online]. Available: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa003034#t=article>.
- [48] A. Hermes *et al.*, “Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 26, pp. 4261–4267, Sep. 2008.
- [49] N. Hanna *et al.*, “Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 13, pp. 2038–2043, May 2006.
- [50] P. N. Lara *et al.*, “Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 15, pp. 2530–2535, May 2009.
- [51] I. K. Demedts, K. Y. Vermaelen, and J. P. van Meerbeeck, “Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects,” *Eur. Respir. J.*, vol. 35, no. 1, pp. 202–215, Jan. 2010.
- [52] B. Jeremic *et al.*, “Role of radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small-cell lung cancer: A randomized study,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 17, no. 7, pp. 2092–2099, Jul. 1999.
- [53] P. E. Postmus *et al.*, “Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy--a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 18, no. 19, pp. 3400–3408, Oct. 2000.

- [54] K. Furuse *et al.*, “A pilot study of concurrent whole-brain radiotherapy and chemotherapy combined with cisplatin, vindesine and mitomycin in non-small-cell lung cancer with brain metastasis,” *Br. J. Cancer*, vol. 75, no. 4, pp. 614–618, 1997.
- [55] G. Robinet *et al.*, “Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1,” *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 12, no. 1, pp. 59–67, Jan. 2001.
- [56] T. Neuhaus *et al.*, “A phase III trial of topotecan and whole brain radiation therapy for patients with CNS-metastases due to lung cancer,” *Br. J. Cancer*, vol. 100, no. 2, pp. 291–297, Jan. 2009.
- [57] T. Lad, S. Piantadosi, P. Thomas, D. Payne, J. Ruckdeschel, and G. Giaccone, “A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy,” *Chest*, vol. 106, no. 6 Suppl, p. 320S–323S, Dec. 1994.
- [58] E. Lim, E. Belcher, Y. K. Yap, A. G. Nicholson, and P. Goldstraw, “The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate,” *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer*, vol. 3, no. 11, pp. 1267–1271, Nov. 2008.
- [59] J. B. Yu, R. H. Decker, F. C. Detterbeck, and L. D. Wilson, “Surveillance epidemiology and end results evaluation of the role of surgery for stage I small cell lung cancer,” *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer*, vol. 5, no. 2, pp. 215–219, Feb. 2010.
- [60] “Small cell lung carcinoma (SCLC) - A clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens (PDF Download Available).” [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/11169996_Small_cell_lung_carcinoma_SCLC_-_A_clinicopathologic_study_of_100_cases_with_surgical_specimens.
- [61] J.-P. Pignon *et al.*, “A Meta-Analysis of Thoracic Radiotherapy for Small-Cell Lung Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 327, no. 23, pp. 1618–1624, Dec. 1992.
- [62] P. Warde and D. Payne, “Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 10, no. 6, pp. 890–895, Jun. 1992.
- [63] P. A. Kosmidis, E. Samantas, G. Fountzilas, N. Pavlidis, F. Apostolopoulou, and D. Skarlos, “Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. Hellenic Cooperative Oncology Group for Lung Cancer Trials,” *Semin. Oncol.*, vol. 21, no. 3 Suppl 6, pp. 23–30, Jun. 1994.

- [64] D. S. Ettinger *et al.*, “Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 22, pp. 4991–4998, Aug. 2005.
- [65] H. Saito *et al.*, “Phase II study of etoposide and cisplatin with concurrent twice-daily thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patients with limited-disease small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 9902,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 33, pp. 5247–5252, Nov. 2006.
- [66] D. De Ruyscher and J. Vansteenkiste, “Chest radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: facts, questions, prospects,” *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 55, no. 1, pp. 1–9, Apr. 2000.
- [67] M. Pijls-Johannesma, D. De Ruyscher, J. Vansteenkiste, A. Kester, I. Rutten, and P. Lambin, “Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 33, no. 5, pp. 461–473, Aug. 2007.
- [68] D. B. Fried *et al.*, “Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 23, pp. 4837–4845, Dec. 2004.
- [69] “Twice-Daily Compared with Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited Small-Cell Lung Cancer Treated Concurrently with Cisplatin and Etoposide — NEJM.” [Online]. Available: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199901283400403#t=article>.
- [70] D. De Ruyscher *et al.*, “Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 7, pp. 1057–1063, Mar. 2006.
- [71] P. E. Postmus *et al.*, “Brain-only metastases of small cell lung cancer; efficacy of whole brain radiotherapy. An EORTC phase II study,” *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 46, no. 1, pp. 29–32, Jan. 1998.
- [72] Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group, “Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission,” *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD002805, 2000.
- [73] C. Le Péchoux *et al.*, “Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 10, no. 5, pp. 467–474, May 2009.

- [74] A. H. Wolfson *et al.*, “Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 81, no. 1, pp. 77–84, Sep. 2011.
- [75] B. Slotman *et al.*, “Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 7, pp. 664–672, Aug. 2007.
- [76] R. Arriagada *et al.*, “Prophylactic Cranial Irradiation for Patients With Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission,” *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 87, no. 3, pp. 183–190, Feb. 1995.
- [77] A. Gregor *et al.*, “Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC),” *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 33, no. 11, pp. 1752–1758, Oct. 1997.
- [78] D. R. Grosshans, C. A. Meyers, P. K. Allen, S. D. Davenport, and R. Komaki, “Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer : effect of prophylactic cranial irradiation,” *Cancer*, vol. 112, no. 3, pp. 589–595, Feb. 2008.
- [79] C. Soussain, D. Ricard, J. R. Fike, J.-J. Mazeron, D. Psimaras, and J.-Y. Delattre, “CNS complications of radiotherapy and chemotherapy,” *Lancet Lond. Engl.*, vol. 374, no. 9701, pp. 1639–1651, Nov. 2009.
- [80] R. Komaki *et al.*, “Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 33, no. 1, pp. 179–182, Aug. 1995.
- [81] C. A. Meyers, K. S. Byrne, and R. Komaki, “Cognitive deficits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy,” *Lung Cancer Amst. Neth.*, vol. 12, no. 3, pp. 231–235, Jun. 1995.
- [82] M. Simó *et al.*, “Cognitive and brain structural changes in a lung cancer population,” *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer*, vol. 10, no. 1, pp. 38–45, Jan. 2015.
- [83] M. Simó *et al.*, “Longitudinal Brain Changes Associated with Prophylactic Cranial Irradiation in Lung Cancer,” *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer*, vol. 11, no. 4, pp. 475–486, Apr. 2016.
- [84] M. Simó *et al.*, “Brain functional connectivity in lung cancer population: an exploratory study,” *Brain Imaging Behav.*, Mar. 2017.

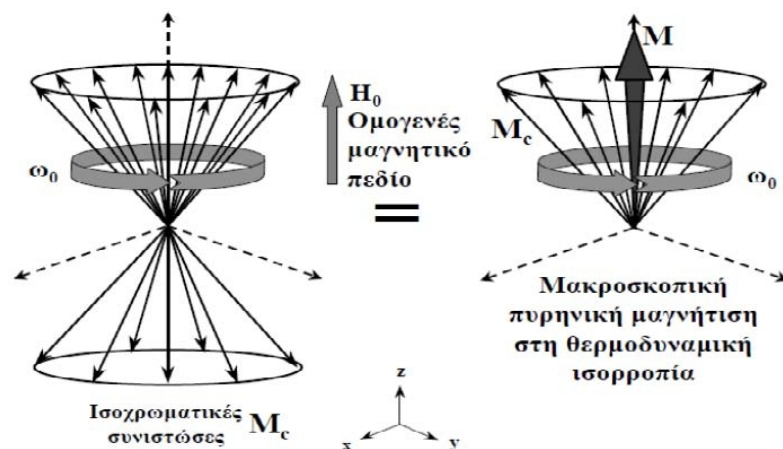
- [85] M. Inagaki *et al.*, “Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy,” *Cancer*, vol. 109, no. 1, pp. 146–156, Jan. 2007.
- [86] B. C. McDonald, S. K. Conroy, T. A. Ahles, J. D. West, and A. J. Saykin, “Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 123, no. 3, pp. 819–828, Oct. 2010.
- [87] S. Deprez *et al.*, “Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 32, no. 3, pp. 480–493, Mar. 2011.
- [88] S. Deprez *et al.*, “Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 3, pp. 274–281, Jan. 2012.
- [89] B. C. McDonald, S. K. Conroy, D. J. Smith, J. D. West, and A. J. Saykin, “Frontal gray matter reduction after breast cancer chemotherapy and association with executive symptoms: a replication and extension study,” *Brain. Behav. Immun.*, vol. 30 Suppl, pp. S117–125, Mar. 2013.
- [90] M. B. de Ruiter *et al.*, “Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 32, no. 8, pp. 1206–1219, Aug. 2011.
- [91] M. B. de Ruiter *et al.*, “Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: Converging results from multimodal magnetic resonance imaging,” *Hum. Brain Mapp.*, vol. 33, no. 12, pp. 2971–2983, Dec. 2012.
- [92] V. Koppelmans *et al.*, “Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 132, no. 3, pp. 1099–1106, Apr. 2012.
- [93] S. K. Conroy *et al.*, “Alterations in brain structure and function in breast cancer survivors: effect of post-chemotherapy interval and relation to oxidative DNA damage,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 137, no. 2, pp. 493–502, Jan. 2013.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

3.1 ΣΥΝΤΟΜΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ

Η απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic Resonance Imaging – MRI) είναι μια μέθοδος παραγωγής εικόνων που βασίζει τη χρήση της στο φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance - NMR). Στην περίπτωση της ιατρικής απεικόνισης το φαινόμενο αυτό εφαρμόζεται στους πυρήνες υδρογόνου (πρωτόνια) που βρίσκονται εντός μαγνητικού πεδίου έντασης B_0 . Οι πυρήνες υδρογόνου ευθυγραμμίζονται με τις μαγνητικές διπολικές ροπές τους είτε παράλληλες (κατάσταση spin χαμηλής ενέργειας) είτε αντιπαράλληλες (κατάσταση spin υψηλής ενέργειας) στο πεδίο. Περισσότερα από τα μισά των πυρήνων αυτών ευθυγραμμίζονται παράλληλα με τις δυναμικές γραμμές του πεδίου. Στην πραγματικότητα, οι πυρήνες αυτοί, εξαιτίας του spin που τους χαρακτηρίζει, εκτελούν περιστροφική κίνηση (μετάπτωση) γύρω από το B_0 (Σχήμα 3.1). Η συχνότητα που περιστρέφονται τα πρωτόνια γύρω από το B_0 (συχνότητα μετάπτωσης) είναι ανάλογη αυτού του μαγνητικού πεδίου και δίνεται από την εξίσωση Larmor: $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$



Σχήμα 3.1 Συνολική Μαγνήτιση M , ισοχρωματικές M_c και γωνιακή ταχύτητα Larmor ω_0 από μικροσκοπική σε μακροσκοπική κλίμακα.

Επειδή η μέτρηση της μαγνήτισης στον άξονα του B_0 είναι αδύνατη λόγω ισχυρού μαγνητικού πεδίου, εφαρμόζεται ένας RF παλμός κάθετος στη μαγνήτιση που προκαλείται λόγω του B_0 . Τα πρωτόνια βρίσκονται σε φάση και προκαλούν εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} , την οποία μπορούμε να τη μετρήσουμε απουσία του B_0 που βρίσκεται στον άξονα των z . Η χρονική σταθερά που περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο οι πυρήνες επιστρέφουν στη θερμοδυναμική τους ισορροπία ονομάζεται χρόνος διαμήκους χαλάρωσης T_1 . Η διαμήκης χαλάρωση προκαλείται όταν οι πυρήνες χάνουν ενέργεια και μεταπίπτουν από την κατάσταση υψηλής ενέργειας ($m=-1/2$) σε κατάσταση χαμηλής ενέργειας ($m=1/2$). Η χρονική σταθερά που περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο επιστρέφει η εγκάρσια μαγνήτιση M_{xy} σε κατάσταση ισορροπίας ονομάζεται χρόνος εγκάρσιας χαλάρωσης T_2 . Η εγκάρσια χαλάρωση προκαλείται επειδή οι πυρήνες αποσυγχρονίζονται σχετικά γρήγορα εξαιτίας της επίδρασης του μοριακού τους περιβάλλοντος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αλληλοεξουδετέρωση των μαγνητικών ροπών των πυρήνων και τελικά τον μηδενισμό της M_{xy} . Μέχρι στιγμής, έχει γίνει η υπόθεση ότι το μαγνητικό πεδίο είναι ομοιογενές. Στην πραγματικότητα όμως το μαγνητικό πεδίο είναι ανομοιογενές. Οι πυρήνες κρύβουν ανομοιογένειες στο μαγνητικό τους πεδίο λόγω του διαφορετικού χημικού περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκονται. Ακόμα και πυρήνες του ίδιου ατόμου έχουν μια ελάχιστη διαφορά στην συχνότητα Larmor ω_0 . Αυτή η διαφορά είναι αρκετή ώστε ο χρόνος εγκάρσιας χαλάρωσης T_2 να μειωθεί αρκετά. Ο καινούργιος χρόνος που προκύπτει ονομάζεται χρόνος

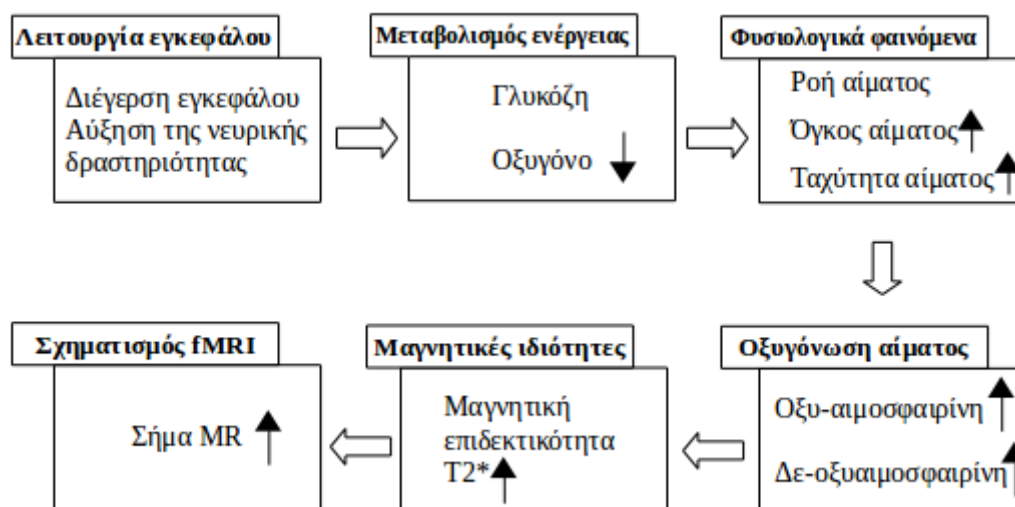
χαλάρωσης T_2^* και συμβολίζει τον πραγματικό χρόνο αποκατάστασης της εγκάρσιας μαγνήτισης M_{xy} .

3.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

Η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI) έχει καταφέρει σε λιγότερο από δύο δεκαετίες να γίνει η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τη μελέτη της λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου. Ο λόγος για αυτήν την εκτόξευση είναι γιατί το fMRI παρέχει μία ανεύ προηγούμενου ικανότητα να απεικονίσει με ασφάλεια και μη επεμβατικά την εγκεφαλική δραστηριότητα με πολύ καλή χωρική και σχετικά καλή χρονική ανάλυση συγκριτικά με προηγούμενες μεθόδους όπως η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (ΤΕΠ). Το fMRI είναι μια τεχνική που χρησιμοποιεί την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού για να υπολογίσει την εγκεφαλική δραστηριότητα, μετρώντας μεταβολές στην τοπική οξυγόνωση του αίματος, το οποίο στην ουσία αντανακλά την ποσότητα της τοπικής εγκεφαλικής δραστηριότητας. Η ανάλυση των fMRI δεδομένων είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που απαιτεί τη χρήση εξελιγμένων τεχνικών όπως η επεξεργασία σήματος και εικόνας καθώς και της στατιστικής ώστε να προκύψει από τα ακατέργαστα δεδομένα ένα τελικό προϊόν το οποίο γενικά είναι ένας στατιστικός χάρτης που δείχνει ποιές περιοχές του εγκεφάλου ανταποκρίθηκαν σε κάποιο συγκεκριμένο χειρισμό των ψυχικών ή αντιληπτικών λειτουργιών.

3.2.1 BOLD Ακολουθίες

Όταν υπάρχει εγκεφαλική δραστηριότητα, παρατηρείται αύξηση της αιματικής ροής σε ποσοστό της τάξης του 20%-40% ενώ η αντίστοιχη κατανάλωση οξυγόνου αυξάνεται μόνο κατά 5%. Αυτό έχει σαν συνέπεια τη δημιουργία πλεονάσματος στην τοπική ποσότητα οξυγόνου. Εξαιτίας της αυξημένης επιδεκτικότητας του οξυγονωμένου αίματος (αύξηση οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης), η ενεργοποιημένη περιοχή του εγκεφάλου χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη σταθερά T_2^* σε σχέση με τον υπόλοιπο εγκέφαλο. Εφαρμόζοντας οπότε ακολουθίες με T_2^* προσανατολισμό, οι ενεργοποιημένες περιοχές αποδίδουν ισχυρότερο σήμα (Σχήμα 3.2) [1–5].



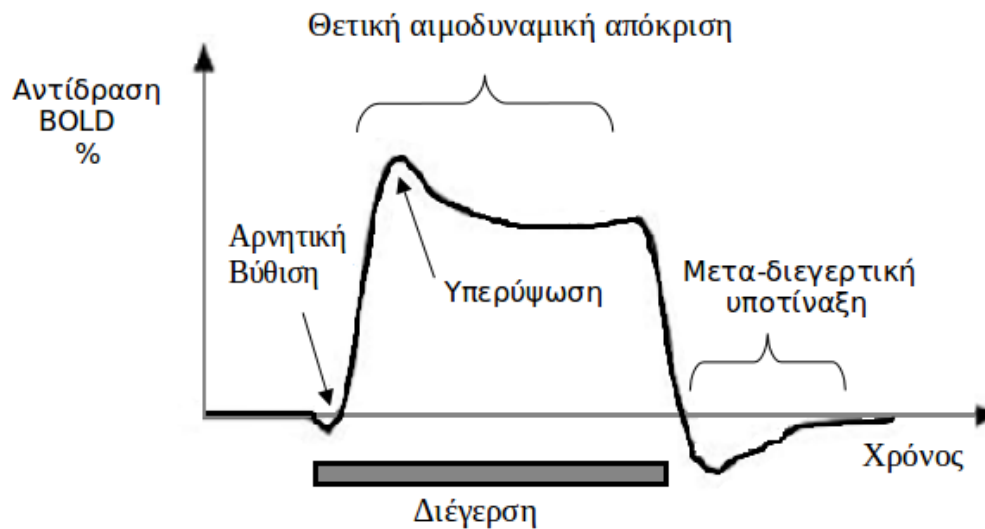
Σχήμα 3.2. Σχηματισμός σήματος fMRI [6].

Ο παραπάνω τύπος απεικόνισης ονομάζεται σήμα εξαρτώμενο από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος ή Blood Oxygenation Level Dependent (αντίθεση BOLD). Όπως προδίδει και το όνομα της, η αντίθεση αυτή εξαρτάται από τα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα και βασίζεται στο γεγονός ότι η αιμοσφαιρίνη του αίματος έχει μαγνητικές ιδιότητες που μεταβάλλονται ανάλογα με το αν είναι συνδεδεμένη χημικά με μόρια οξυγόνου ή όχι. Η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (oxygenated hemoglobin Hb) είναι διαμαγνητική, δηλαδή δεν διαθέτει αδέσμευτα ηλεκτρόνια, επομένως η μαγνητική διπολική της ροπή είναι μηδενική. Αντίθετα, η αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (deoxygenated hemoglobin dHb) είναι παραμαγνητική δηλαδή διαθέτει τόσο αδέσμευτα ηλεκτρόνια όσο και σημαντική μαγνητική διπολική ροπή. Επομένως, εφόσον η εισαγωγή ενός αντικειμένου με μαγνητική ευαισθησία σε ένα μαγνητικό πεδίο προκαλεί γωνιακή μετατόπιση των φάσεων των spin, η οποία οδηγεί τελικά σε εξασθένηση της εγκάρσιας μαγνήτισης που εξαρτάται από την χρονική σταθερά $T2^*$ και αφού η οξυγόνωση του αίματος επηρεάζει τη μαγνητική ευαισθησία, οι αλληλουχίες των MR παλμών με ευαισθησία στον $T2^*$ θα πρέπει να δείχνουν πιο έντονο MR σήμα στις περιοχές όπου το αίμα παρουσιάζει υψηλή οξυγόνωση και λιγότερο έντονο σήμα στις περιοχές όπου το αίμα παρουσιάζει χαμηλή οξυγόνωση.

Η εξαγωγή οξυγόνου από το αίμα παράγει αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη, που χαρακτηρίζεται από παραμαγνητικές ιδιότητες καθώς διαθέτει τέσσερα αδέσμευτα ηλεκτρόνια. Μπορεί

επομένως να μεταβάλλει το τοπικό μαγνητικό πεδίο σε μια περιοχή ιστών. Η ισορροπία των χωρικών και χρονικών μεταβολών στις τοπικές συγκεντρώσεις οξυγονωμένου και αποξυγονωμένου σιδήρου επηρεάζει τον τοπικά παρατηρούμενο $T2^*$ χρόνο προκαλώντας αυξομειώσεις στη μαγνητική επιδεκτικότητα, δηλαδή το βαθμό επίδρασης που έχουν στο τοπικό μαγνητικό πεδίο. Το αίμα που μεταφέρεται αρτηριακά συνίσταται κυρίως από οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη, όμως καθώς η HbO_2 περνά διαμέσου του τριχοειδικού δικτύου, η τοπική συγκέντρωση σε αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη αυξάνεται και συχνά επικρατεί. Συνεπώς, ο $T2^*$ μπορεί να μετρηθεί εντός των αγγείων τόσο σε ένα πλούσιο σε διαμαγνητική HbO_2 περιβάλλον, όπου εμφανίζει μεγαλύτερη τιμή, όσο και σε ένα περισσότερο παραμαγνητικό Hb -περιβάλλον, όπου εμφανίζει χαμηλότερη τιμή. Η κρίσιμη για το fMRI τοπική αντίθεση $T2^*$ καθορίζεται σύμφωνα με τα παραπάνω από την ισορροπία μεταξύ οξυγονωμένης και αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης εντός κάποιων εικονοστοιχείων ενδιαφέροντος. Αυξάνοντας τη ροή του οξυγονωμένου αίματος που εισέρχεται στην εγκεφαλική περιοχή ενδιαφέροντος ή μειώνοντας την εξαγωγή οξυγόνου στην ίδια εγκεφαλική περιοχή προκύπτει μια τοπική αύξηση στον $T2^*$ η οποία ακολούθως προκαλεί μια αύξηση της έντασης στην εικόνα. Η αύξηση αυτή αντανakλά ταυτόχρονα μια μείωση της περιεκτικότητας σε αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη [7].

Υπάρχουν δύο στοιχεία που αποτελούν τη βάση για το BOLD fMRI και καθορίζουν το τρόπο με τον οποίο θα αναλυθούν τα δεδομένα που συλλέγονται. Πρώτον, η αιμοδυναμική απόκριση είναι μια αργή λειτουργία της τάξεως των δεκάδων δευτερολέπτων σε σχέση με τη νευρωνική δραστηριότητα που είναι της τάξεως των ms. Η αύξηση στην αιματική ροή που ακολουθεί την ενεργοποίηση των νευρώνων διαρκεί περίπου 5s ώσπου φτάνει στο μέγιστο σημείο. Αυτή η κορυφή ακολουθείται από μια μακρά περίοδο πτωτικής φάσης έως ότου επιστρέψει στο αρχικό επίπεδο, μετά από 15-20s, ενώ κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου φτάνει και σε επίπεδα χαμηλότερα από το αρχικό.



Σχήμα 3.3 Καμπύλη αντίδρασης BOLD [6]

Δεύτερον, η αιμοδυναμική απόκριση, ως απλούστευση, συμπεριφέρεται ως γραμμικό και ανεξαρτήτως χρόνου σύστημα. Αυτό σε γενικές γραμμές σημαίνει ότι η απόκριση σε μια ακολουθία από νευρωνικές διεγέρσεις μπορεί να θεωρηθεί ως το άθροισμα μετατοπισμένων στο χρόνο εκδοχών της απόκρισης. Αυτή η γραμμικότητα δίνει τη δυνατότητα δημιουργίας ενός απλού στατιστικού μοντέλου όπου περιγράφεται η χρονοσειρά της αιμοδυναμικής απόκρισης που αναμένεται μετά από ένα συγκεκριμένα σχεδιασμένο στο χρόνο πλάνο νευρωνικής διέγερσης μέσω της συνέλιξης. Σε αυτό το μοντέλο θα αναφερθούμε σε παρακάτω ενότητα του ίδιου κεφαλαίου.

Κύρια χαρακτηριστικά της Συνάρτησης Αιμοδυναμικής Απόκρισης (Hemodynamic Response Function, HRF) είναι τα εξής:

- Ύψος Κορυφής (Height, H): Είναι χαρακτηριστικό που κυρίως ενδιαφέρει καθώς συνδέεται άμεσα με το μέγεθος και την ένταση της νευρωνικής διέγερσης. Για το BOLD fMRI, το μέγιστο παρατηρούμενο πλάτος είναι περίπου 5% για την πρωτογενή αισθητική διέγερση, ενώ τα σήματα ενδιαφέροντος σε νευρογνωστικές μελέτες είναι συχνά στο εύρος του 0.1%-0.5%.

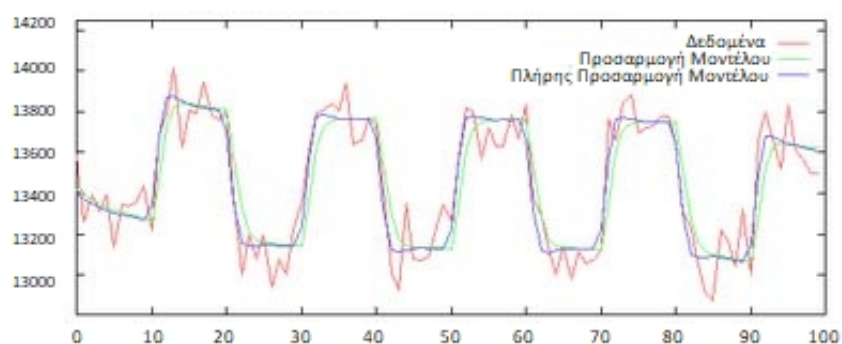
- Χρόνος Κορυφής (Peak Time, TP): Η HRF συνήθως κορυφώνεται σε 4-6 s από την αρχή της διέγερσης.
- Διάρκεια (Width, W): Η HRF ξεκινά στα 1-2 s και επιστρέφει στο κανονικό επίπεδο 12-20 s μετά από την αρχή της διέγερσης
- Αρχικό Βύθισμα (Initial Dip, ID): Ορισμένες μελέτες έχουν εντοπίσει ένα αρχικό βύθισμα τα πρώτα 1-2s το οποίο θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει την πρόωπη κατανάλωση οξυγόνου πριν εμφανιστούν μεταβολές στον όγκο και στην ροή του αίματος.
- Μεταδιεγερτική Αρνητική Καμπύλη (Post-Stimulus Undershoot, PSU): Η HRF εμφανίζει μια καθυστερημένη υποτίναξη, η οποία είναι σχετικά μικρή σε σχέση με τη θετική απόκριση και διαρκεί μέχρι και 20 s μετά το ερέθισμα.

3.2.2 Διαδικασία λήψης εικόνας στο fMRI

Μια εικόνα MRI (τρεις διαστάσεις) αποθηκεύεται στον υπολογιστή σαν ένας πίνακας από ακέραιους αριθμούς. Ο πίνακας αυτός μπορεί να είναι είτε τρισδιάστατος είτε ένα σύνολο από δισδιάστατους πίνακες με κάθε στοιχείο του να αντιστοιχεί σε κάποιο σημείο στο χώρο. Το μέγεθος του σημείου αυτού στο χώρο και κατά συνέπεια και του ίδιου του πίνακα εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους που καθορίστηκαν κατά τη διάρκεια λήψης των εικόνων όπως είναι η κλίση βαθμωτού πεδίου, ο RF παλμός, κ.α. Κάθε στοιχείο του πίνακα αναφέρεται σαν τρισδιάστατο εικονοστοιχείο (voxel) το οποίο είναι το αντίστοιχο του δισδιάστατου εικονοστοιχείου (pixel) εκφρασμένο στο χώρο των τριών διαστάσεων.

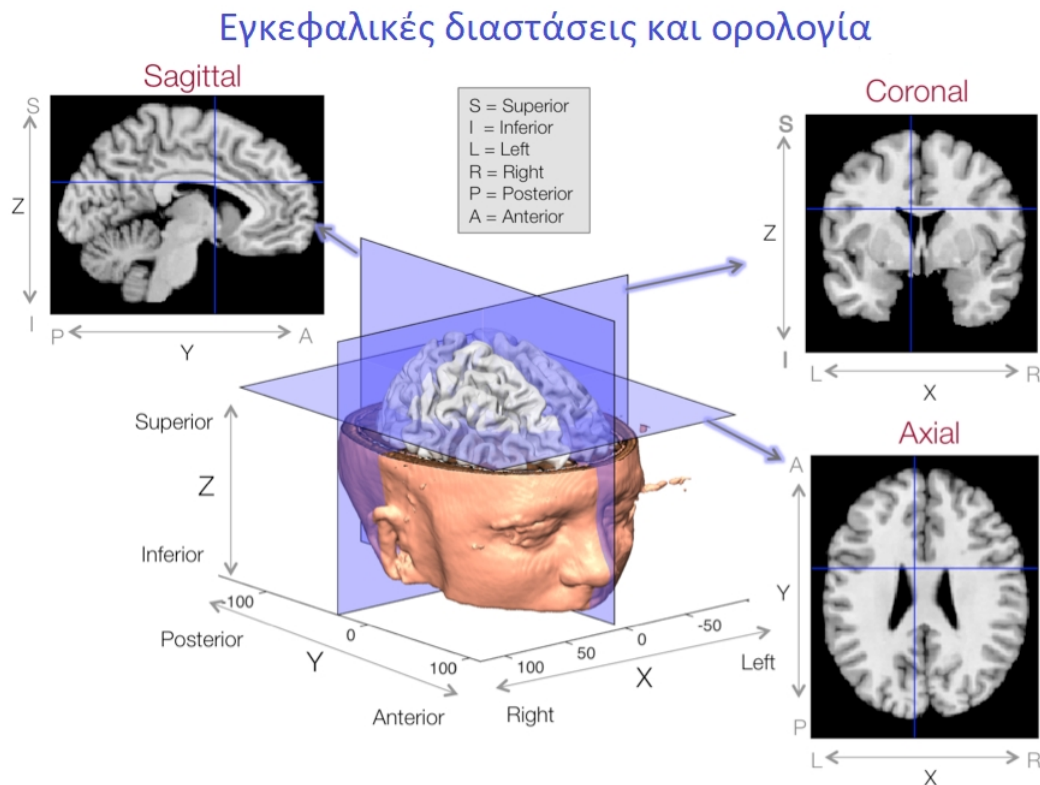
Οι ακέραιοι αριθμοί που αντιστοιχούν σε κάθε στοιχείο του πίνακα ονομάζονται φωτεινότητα και αποτελούν την ένταση της μαγνήτισης για το κάθε εικονοστοιχείο. Αυτό σημαίνει ότι όσο πιο μεγάλη είναι η φωτεινότητα ενός τρισδιάστατου εικονοστοιχείου τόσο μεγαλύτερη ήταν η μαγνήτιση του κατά τη διάρκεια λήψης της εικόνας. Κάτι τέτοιο εξαρτάται από την αντίθεση που επιλέχθηκε (T_1 , T_2 , κ.α). Η αντίθεση που χρησιμοποιείται στην ακολουθία fMRI είναι η T_2^* -weighted. Η επιλογή της συγκεκριμένης αντίθεσης βασίζεται στο γεγονός ότι η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη που είναι σε πλεόνασμα στην περιοχή που ενεργοποιείται, χαρακτηρίζεται από μεγάλη σταθερά χρόνου T_2^* .

Στο fMRI λαμβάνεται μια εικόνα ολόκληρου του εγκεφάλου (ή τον όγκο (volume) του εγκεφάλου) κάθε 2-3 δευτερόλεπτα (repetition time – TR). Η διαδικασία αυτή διαρκεί συνήθως κάποια λεπτά ανάλογα με το εκάστοτε πείραμα, με τελικό αποτέλεσμα τη λήψη μιας σειράς από τρισδιάστατες εικόνες οι οποίες αντιστοιχούν στο χρόνο. Για παράδειγμα, εάν ληφθεί μια απεικόνιση κάθε 2s για 6 λεπτά, το αποτέλεσμα θα είναι μια χρονοσειρά από 180 3D εικόνες. Η φωτεινότητα ενός εικονοστοιχείου σε κάθε όγκο εγκεφάλου ονομάζεται χρονοσειρά. (Σχήμα 3.4). Η χρονοσειρά αυτή υποδηλώνει εάν το εικονοστοιχείο αυτό ενεργοποιήθηκε με βάση το μοντέλο που έχει καθοριστεί από το fMRI πείραμα ή όχι.



Σχήμα 3.4 Χρονοσειρά ενός εικονοστοιχείου βασισμένη σε προκαθορισμένο fMRI μοντέλο [8].

Τα δεδομένα σε ένα σημείο της εικόνας αντιστοιχούν σε μία αντίστοιχη περιοχή στο πραγματικό αντικείμενο. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται ένα κοινό σύστημα συντεταγμένων. Όπως προαναφέρθηκε, ένας όγκος του εγκεφάλου είναι ένας τρισδιάστατος πίνακας, με κάθε διάσταση να αντιστοιχεί στους άξονες X, Y και Z. Συνήθως, το σύστημα συντεταγμένων του τομογράφου είναι το λεγόμενο RAS στο οποίο ο άξονας X αντιπροσωπεύει το αριστερά-δεξιά (Left to Right), ο Y το μπροστά-πίσω (Anterior to Posterior) και ο Z το πάνω-κάτω (Superior to Inferior) (Σχήμα 3.5). Συνεπώς, το σύστημα συντεταγμένων αποτελεί μια σύνδεση των φυσικών δομών του εγκεφάλου με τις συντεταγμένες στην εικόνα.



Σχήμα 3.5 Οι άξονες X, Z ορίζουν μια στεφανιαία (Coronal) τομή, οι X, Y ορίζουν μια εγκάρσια τομή (Axial) και οι Y, Z ορίζουν μια οβελιαία (Sagittal) τομή [9].

3.2.4 Σχεδιασμός πειράματος fMRI

Ένα από τα σημαντικότερα σημεία μιας μελέτης βασισμένης στο fMRI είναι ο σχεδιασμός του πειράματος. Ο τρόπος σχεδιασμού του πειράματος εξαρτάται από το ερευνητικό θέμα ή το ιατρικό πρόβλημα το οποίο μελετάται. Τρία βασικά είδη πειραματικού σχεδιασμού χρησιμοποιούνται: ο σχεδιασμός σε μπλοκ (block design), ο σχεδιασμός σε γεγονότα (event-related) και ο σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state).

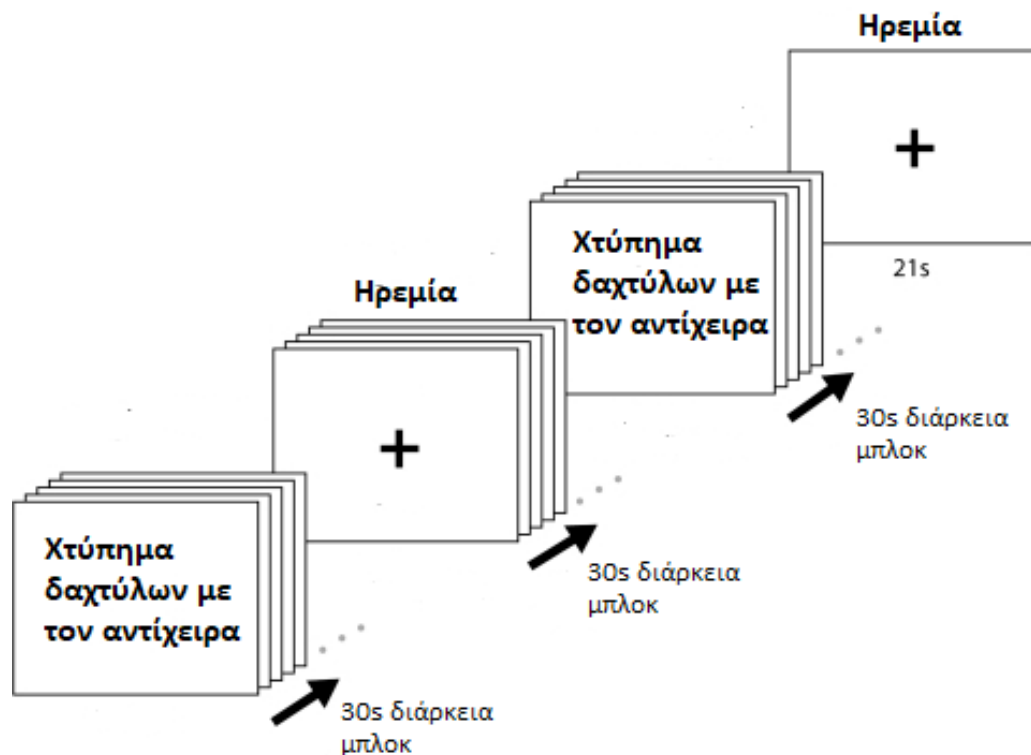
3.2.4.1 Σχεδιασμός μπλοκ

Σύμφωνα με το σχεδιασμό αυτό, το ερέθισμα παρουσιάζεται συνεχόμενα για κάποιο χρονικό διάστημα το οποίο ονομάζεται μπλοκ. Τα μπλοκ (blocks) που βασίζονται σε κάποιο ερέθισμα εναλλάσσονται με τα προκαθορισμένα baseline ή resting μπλοκ κατά την διάρκεια των οποίων ο

εξεταζόμενος δε δέχεται κάποιο ερέθισμα ή αλλιώς βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας (Σχήμα 3.6). Ένα μπλοκ ενεργοποίησης μπορεί να αποτελείται από ένα είδος ερεθίσματος με μεγάλη διάρκεια ή από πολλά ίδιου τύπου ερεθισμάτων τα οποία εναλλάσσονται με γρήγορο ρυθμό. Επίσης, σε ένα τέτοιο πείραμα υπάρχει η δυνατότητα εισαγωγής διαφορετικών ειδών μπλοκ ώστε να μελετηθούν διαφορετικά είδη ερεθισμάτων. Η σειρά των μπλοκ μπορεί να εναλλάσσεται με τυχαίο τρόπο και η διάρκεια αυτών ποικίλει ανάλογα με το είδος του πειράματος [10].

Ένα από τα βασικά πλεονεκτήματα του σχεδιασμού μπλοκ είναι το γεγονός ότι προσφέρει καλύτερο λόγο σήματος προς θόρυβο (signal-to-noise ratio ή SNR) λόγω του μεγαλύτερου όγκου δεδομένων που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του μέσου όρου των αντιδράσεων. Αυτό συνεπάγεται καλύτερο εντοπισμό των εγκεφαλικών περιοχών που ενεργοποιούνται. Αντιστρόφως, στην περίπτωση ενός απλού ερεθίσματος δε γίνεται σωστή εκτίμηση της αιμοδυναμικής απόκρισης και αυτό γιατί το ερέθισμα εμφανίζεται με γρήγορο ρυθμό με αποτέλεσμα την επικάλυψη των αντιδράσεων.

Τα πειράματα που βασίζονται σε μπλοκ σχεδιασμό είναι λιγότερο απαιτητικά και έχουν τη δυνατότητα προσαρμογής σε περισσότερες περιπτώσεις. Παράλληλα, φαίνεται ότι τυχόν ανακρίβειες που υπεισέρχονται στο συγχρονισμό του μαγνήτη και προέρχονται από τον εξοπλισμό που παρέχει τα ερεθίσματα, είναι λιγότερο σημαντικές [10].



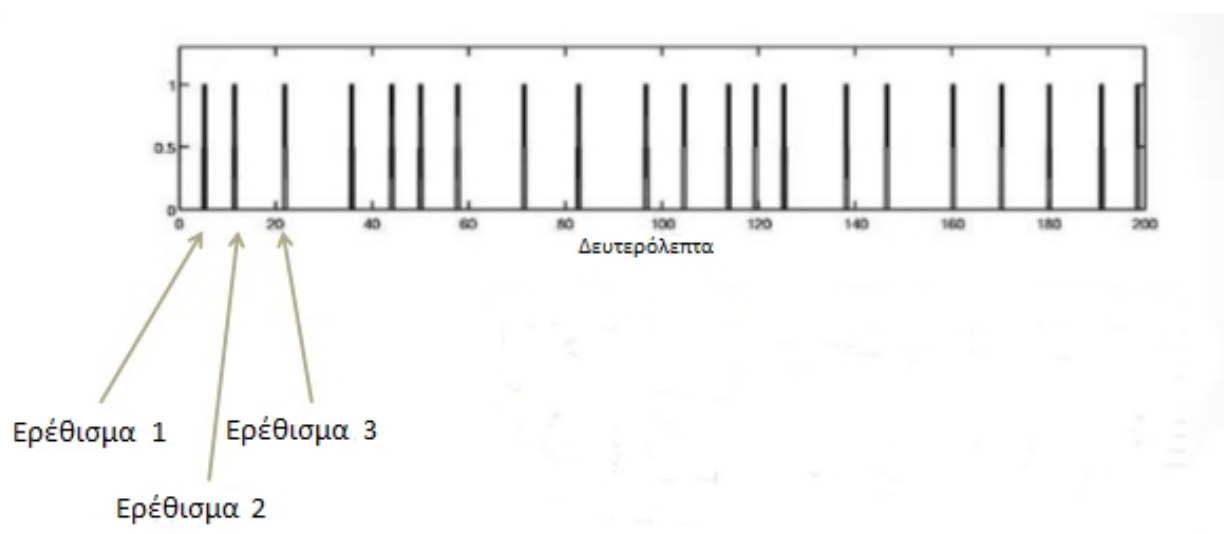
Σχήμα 3.6 Σχεδιασμός μπλοκ στον χρόνο [11].

3.2.4.2 Σχεδιασμός σε γεγονότα

Στο σχεδιασμό σε γεγονότα τα ερεθίσματα (event-related) παρουσιάζονται τυχαία και δεν έχουν προκαθορισμένη σειρά ενώ τυχαίος είναι και ο χρόνος ανάμεσα στα ερεθίσματα (Σχήμα 3.7). Στο συγκεκριμένο τύπο σχεδιασμού, δε δύναται ο από πριν υπολογισμός της απόκρισης καθώς αυτή έχει άμεση σχέση με το γεγονός/ερέθισμα που έλαβε χώρα τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή και τον τρόπο που αυτό συνέβει.

Συγκριτικά με το σχεδιασμό μπλοκ, ο σχεδιασμός σε γεγονότα παρουσιάζει περισσότερα πλεονεκτήματα. Συγκεκριμένα, στο μπλοκ σχεδιασμό, ο εξεταζόμενος έχει το χρόνο να αναρωτηθεί πότε θα έρθει το επόμενο ερέθισμα και τι είδος θα είναι αυτό. Κάτι τέτοιο όμως δεν μπορεί να συμβεί στο σχεδιασμό σε γεγονότα γιατί τα ερεθίσματα εμφανίζονται τυχαία ενώ παράλληλα ο εξεταζόμενος δεν εξοικειώνεται με το πείραμα.

Οι αντιδράσεις μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σύμφωνα με την επίδοση του ασθενή και κατά συνέπεια είναι εφικτή η μελέτη των διαφορών μεταξύ διαφορετικών αντιδράσεων για το ίδιο ερέθισμα. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα είναι η ικανότητα χρήσης του λεγόμενου oddball-απρόβλεπτου ως προς το περιεχόμενο/συνοχή παραδείγματος (δηλ. την τυχαία παρουσίαση ερεθίσματος μεγάλης απόκλισης από τα ερεθίσματα που παρουσιάζονται επαναλαμβανόμενα σε μια πειραματική δοκιμασία) και η μελέτη απρόβλεπτων ερεθισμάτων [12,13].



Σχήμα 3.7 Σχεδιασμός σε γεγονότα στον χρόνο.

3.2.4.3 Σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας

Ο σχεδιασμός σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state) ακολουθεί διαφορετική προσέγγιση από τους προηγούμενους δύο. Στόχος είναι η διερεύνηση της συνδεσιμότητας, ή αλλιώς ο τρόπος με τον οποίο οι περιοχές του εγκεφάλου επικοινωνούν μεταξύ τους και η πληροφορία διαχέεται από τη μια περιοχή του εγκεφάλου στην επόμενη. Αυτό επιτυγχάνεται με τη μέτρηση της ομοιότητας των σημάτων BOLD από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, διότι αν τα σήματα είναι παρόμοια αυτό πιθανόν σημαίνει ότι διαβιβάζεται πληροφορία από τη μια περιοχή στην άλλη (δηλαδή υπάρχει συνδεσιμότητα). Για να μελετηθεί η συνδεσιμότητα, εξετάζονται οι τυχαίες απότομες διακυμάνσεις του σήματος όταν δεν υπάρχουν συγκεκριμένες γνωσιακές απαιτήσεις για το υποκείμενο (οι λεγόμενες σαρώσεις σε κατάσταση ηρεμίας). Οι τυχαίες απότομες

διακυμάνσεις επιτρέπουν τη διερεύνηση της ομοιότητας μεταξύ των περιοχών όταν δεν προκαταλαμβάνεται από κάποιο συγκεκριμένο πείραμα. Ως εκ τούτου, το fMRI σε κατάσταση ηρεμίας έχει αναδειχθεί ως ένας πολύτιμος τρόπος μελέτης της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου.

Η λειτουργική συνδεσιμότητα τυπικά ορίζεται ως η παρατηρούμενη χρονική συσχέτιση μεταξύ δύο ηλεκτρο- ή νευροφυσιολογικών μετρήσεων από διαφορετικά μέρη του εγκεφάλου. Για το fMRI σε κατάσταση ηρεμίας αυτός ο ορισμός σημαίνει ότι η λειτουργική συνδεσιμότητα μπορεί να μας ενημερώσει για τη σχέση μεταξύ BOLD σημάτων που λαμβάνονται από δύο ξεχωριστές περιοχές του εγκεφάλου. Η υποκείμενη υπόθεση είναι ότι εάν δύο περιοχές παρουσιάζουν ομοιότητες στα σήματα BOLD με την πάροδο του χρόνου, τότε είναι λειτουργικά συνδεδεμένες.

Είναι σημαντικό να γίνει διάκριση της λειτουργικής συνδεσιμότητας από άλλους τύπους συνδεσιμότητας. Ενώ η λειτουργική συνδεσιμότητα περιγράφει τη σχέση μεταξύ δύο περιοχών, δε χρησιμοποιείται συνήθως για να περιγράψει την κατεύθυνση (ονομάζεται επίσης αιτιότητα, η οποία αναφέρεται σε μια κατάσταση όπου το σήμα από μια περιοχή είναι υπεύθυνο για την οδήγηση του σήματος σε μια δεύτερη περιοχή). Είναι δελεαστικό να ερμηνευτεί η λειτουργική συνδεσιμότητα ως μια άμεση φυσική σύνδεση (πχ. αξονική οδός λευκής ουσίας) μεταξύ δύο περιοχών του εγκεφάλου. Ωστόσο, αυτός ο τύπος ανατομικής συνδεσιμότητας δε μπορεί να συναχθεί μόνο από αποτελέσματα λειτουργικής συνδεσιμότητας.

Υπάρχουν πολλές διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις για τη μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας οι οποίες παρουσιάζονται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 6. Ενώ ορισμένες από αυτές τις προσεγγίσεις ανάλυσης μπορεί να φαίνονται πολύ διαφορετικές μεταξύ τους, όλες τους βασίζονται στον ορισμό της λειτουργικής συνδεσιμότητας που περιγράφηκε παραπάνω. Επομένως, το πεδίο της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε κατάσταση ηρεμίας περιστρέφεται γύρω από την ανίχνευση ομοιότητας μεταξύ διακριτών περιοχών του εγκεφάλου (δηλαδή ομοιότητας μεταξύ του σήματος BOLD).

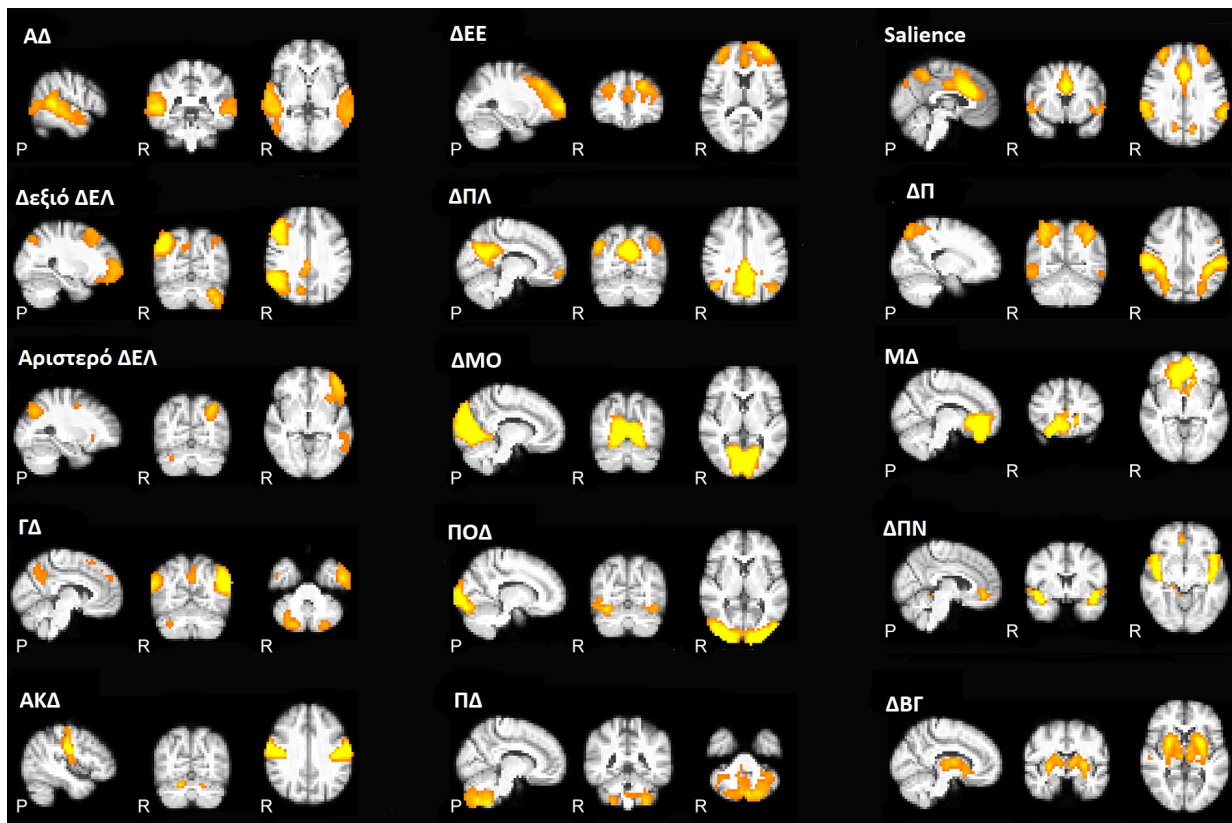
3.2.4.3.1 Λειτουργικά δίκτυα εγκεφάλου

Ένα δίκτυο σε κατάσταση ηρεμίας είναι ένα σύνολο περιοχών του εγκεφάλου που εμφανίζουν ομοιότητες στα BOLD σήματα τους που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της σάρωσης σε κατάσταση ηρεμίας. Προς το παρόν, δεν έχει κατανοηθεί πλήρως η δομή του δικτύου του εγκεφάλου που βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας. Παρολαυτά, πολλά τέτοια δίκτυα μπορούν να βρεθούν χρησιμοποιώντας διάφορες προσεγγίσεις ανάλυσης.

Διαφορετικά δίκτυα έχουν εντοπιστεί και ως επί το πλείστον πήραν το όνομα τους με βάση τη χωρική ομοιότητα μεταξύ των δικτύων κατάστασης ηρεμίας και των μοτίβων ενεργοποίησης που έχουν παρατηρηθεί σε fMRI πειράματα. Ίσως το πιο γνωστό δίκτυο είναι το Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (Default Mode Network). Το ΔΠΛ περιέχει περιοχές στον εγκέφαλο που δείχνουν σταθερές μειώσεις στην ενεργοποίηση όταν ο εγκέφαλος εκτελεί οποιοδήποτε είδος ερεθίσματος συγκριτικά με την ηρεμία (απενεργοποιήσεις). Οι βασικές περιοχές του ΔΠΛ είναι ο οπίσθιος υπερμεσολόβιος φλοιός (posterior cingulate cortex), το προσφηνοειδές λοβίο (precuneus), ο μεσαίος προμετωπιαίος φλοιός (medial prefrontal cortex), ο κατώτερος βρεγματικός λοβός (inferior parietal lobule) και ο πλευρικός κροταφικός φλοιός (lateral temporal cortex). Ένα ακόμη δίκτυο που έχει περιγραφεί πολλές φορές είναι το Δίκτυο Προσοχής (Task-Positive Network – TPN) που αποτελείται από περιοχές που εμπλέκονται με λειτουργίες γνωστικής επεξεργασίας, προσοχής, εκτελεστικής λειτουργίας καθώς και βραχυπρόθεσμης μνήμης. Οι περιοχές που περιλαμβάνονται στο ΔΠ είναι ο κατώτερος βρεγματικός φλοιός, τα μετωπιαία οπτικά πεδία (frontal eye fields), η συμπληρωματική κινητική περιοχή (supplementary motor area), ο νήσιωτικός φλοιός (insula cortex) και αμφίπλευροι προμετωπιαίοι φλοιοί.

Άλλα δίκτυα του εγκεφάλου που έχουν περιγραφεί περιλαμβάνουν πολλάπλα διακριτά οπτικά δίκτυα (visual networks), ακουστικά δίκτυα (auditory networks) και αισθητηριοκινητικά δίκτυα (somatosensory networks). Εκτός από το ΔΠΛ και το ΔΠ, τα επιπλέον γνωστικά δίκτυα περιλαμβάνουν το δίκτυο salience, το δίκτυο εκτελεστικής λειτουργίας (executive function) καθώς και μετωπιαία-βρεγματικά (fronto-parietal) δίκτυα (Σχήμα 3.8). Τα δίκτυα αυτά αποτελούν μια ιεραρχία, όπου μπορούν να διασπαστούν περαιτέρω σε ακόμη μικρότερα δίκτυα

(δηλαδή να σχηματίζουν δίκτυα εντός των δικτύων). Ως εκ τούτου, δεν ισχύει το γεγονός ότι κάθε περιοχή στον εγκέφαλο μπορεί να ανατεθεί μοναδικά σε ένα από τα σύνολα των δικτύων σε κατάσταση ηρεμίας. Πράγματι, περιοχές του εγκεφάλου που είναι γνωστό ότι έχουν εκτεταμένη λειτουργική συνδεσιμότητα με πολλές άλλες περιοχές του εγκεφάλου, δείχνουν επίσης λειτουργική συνδεσιμότητα με πολλαπλά δίκτυα.



Σχήμα 3.8 Resting-state λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου. Τα πλήρη ονόματα βρίσκονται στην ενότητα [Συντομογραφίες](#).

3.2.4.3.2 Πλεονεκτήματα και οφέλη της μελέτης του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας

Η μέθοδος fMRI σε κατάσταση ηρεμίας προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα τόσο σε επίπεδο γνώσεων που μπορούν να αποκτηθούν από τη μελέτη του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας όσο και σε πιο ρεαλιστικές περιπτώσεις οι οποίες αναλύονται παρακάτω στην ενότητα. Αρχικά, έχει τη δυνατότητα να προσφέρει πληροφορία για την εγγενή οργάνωση και λειτουργία του

εγκεφάλου. Η καλύτερη κατανόηση της εγγενούς αρχιτεκτονικής του εγκεφάλου και του επιπέδου επικοινωνίας που υποστηρίζει είναι από μόνος του ένας σημαντικός βασικός στόχος της νευροεπιστήμης και μπορεί να βοηθήσει στο να γίνει κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο ο εγκέφαλος επιτρέπει τη σύνθετη επεξεργασία πληροφοριών. Παρόμοια, η κατανόηση της επικοινωνίας στον εγκέφαλο μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση των διαφόρων εγκεφαλικών διαταραχών. Για παράδειγμα, διαταραχές όπως η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ) πιστεύεται ότι σχετίζεται με μη ομαλή επικοινωνία μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου [14]. Επιπλέον, η καλύτερη κατανόηση του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας μπορεί να είναι χρήσιμη ώστε να κατανοηθεί καλύτερα ο τρόπος ενεργοποίησης του εγκεφάλου ανταποκρινόμενος στις απαιτήσεις ενός ερεθίσματος.

Εκτός από την κατανόηση της βασικής νευροεπιστήμης του εγκεφάλου, το fMRI σε κατάσταση ηρεμίας έχει επίσης μεγάλη δυνατότητα να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης (biomarker) για ψυχικές διαταραχές. Ο βιοδείκτης είναι κάτι που μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια και αναπαραγωγικά και μπορεί ως εκ τούτου να χρησιμεύσει ως αντικειμενική ένδειξη της ιατρικής κατάστασης ενός ατόμου. Οι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν 1) ως δείκτες κανονικών βιολογικών διεργασιών, 2) για έγκαιρη ανίχνευση ψυχικών διαταραχών, 3) ως δείκτες της εξέλιξης της νόσου, 4) ως δείκτες απόκρισης στη θεραπεία και 5) δημιουργώντας εξατομικευμένες στρατηγικές θεραπείας που βελτιστοποιούνται για τον κάθε ασθενή. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν αξιόπιστοι και αντικειμενικοί βιοδείκτες για πολλές ψυχικές διαταραχές, αλλά υπάρχει η πεποίθηση ότι η λειτουργική συνδεσιμότητα μπορεί να ενεργήσει ως σημαντικός βιοδείκτης σε πολλές από αυτές.

Το fMRI σε κατάσταση ηρεμίας είναι ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο για την έρευνα βιοδεικτών διότι διαθέτει πολλά ρεαλιστικά οφέλη που βελτιώνουν σημαντικά την πιθανότητα να χρησιμοποιηθεί σε κλινικές περιπτώσεις. Το πρώτο ρεαλιστικό όφελος του είναι ότι δεν απαιτεί πολλούς επιπλέον εξοπλισμούς πέρα από το σαρωτή μαγνητικής τομογραφίας, επειδή δεν υπάρχει λόγος να παρουσιαστεί στα υποκείμενα κάποια πληροφορία ή να καταγραφούν οποιεσδήποτε αντιδράσεις συμπεριφοράς (όπως πιέσεις κουμπιών) κατά τη διάρκεια της σάρωσης. Επιπρόσθετα, μειώνεται η ανάγκη ειδίκευσης του ατόμου που ελέγχει τη σάρωση, δεδομένου ότι δεν απαιτείται κάποιος προγραμματισμός παρουσίασης ερεθισμάτων και οι

οδηγίες για τον συμμετέχοντα είναι ελάχιστες. Ένα ακόμη ρεαλιστικό πλεονέκτημα της διερεύνησης του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας είναι η απουσία γνωστικών απαιτήσεων για το υποκείμενο. Η μελέτη υποκειμένων σε κατάσταση ηρεμίας είναι εφικτή για ένα μεγάλο σύνολο πληθυσμών υποκειμένων. Για παράδειγμα, πολλοί κλινικοί πληθυσμοί αδυνατούν να εκτελέσουν πειράματα που βασίζονται σε κάποιο ερέθισμα, αλλά μπορούν να μελετηθούν σε κατάσταση ηρεμίας. Κατά συνέπεια, η σύγκριση δεδομένων καθόλη τη διάρκεια ζωής από τη βρεφική ηλικία έως την ηλικία των γηρατειών καθίσταται δυνατή με το fMRI σε κατάσταση ηρεμίας. Επομένως, η δυναμική της συγκεκριμένης τεχνικής ως βιοδείκτη για έγκαιρη ανίχνευση ή/και εξατομικευμένη θεραπεία των διαταραχών είναι τεράστια.

3.2.5 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα του fMRI

Η μέθοδος fMRI παρέχει μια λεπτομερή απεικόνιση του εγκεφάλου την οποία μπορεί εν συνεχεία να χρησιμοποιήσει κάποιος ειδικός (κλινικός ιατρός, ερευνητής, κ.α) για να εξάγει συμπεράσματα σχετικά με το ποιες εγκεφαλικές περιοχές σχετίζονται με συγκεκριμένες δραστηριότητες ή δυσλειτουργίες. Ωστόσο, δεν προσφέρει τη δυνατότητα παροχής απεικόνισης σε νευρωνικό επίπεδο. Ο χρόνος λήψης των fMRI εικόνων είναι μικρός όμως ικανοποιητικός για κλινικές εφαρμόγες. Παρόλαυτα κρίνεται ανεπαρκής για διάφορα πείραματα που απαιτούν καλή χρονική απόκριση (π.χ πειράματα με επιληπτικά δεδομένα). Ένα ακόμη βασικό πλεονέκτημα της fMRI μεθόδου είναι ότι δεν απαιτείται η έγχυση κάποιο ραδιοϊσότοπου στον εξεταζόμενο όπως συμβαίνει με άλλες μεθόδους (τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, τομογραφία εκπομπής φωτονίων). Στα βασικά μειονεκτήματα της τεχνικής κρίνεται το υψηλό κόστος που απαιτείται για να πραγματοποιηθεί η όποια εξέταση καθώς και το γεγονός ότι ο εξεταζόμενος απαιτείται να παραμένει ακίνητος καθ' όλη τη διάρκεια της εξέτασης ώστε να γίνει όσο το δυνατόν καλύτερη λήψη των εικόνων [15].

3.2.6 Χωρική και χρονική ανάλυση της fMRI

Ένας βασικός παράγοντας που αυξάνει τη δημοφιλία της fMRI απεικόνισης είναι η ικανοποιητική χωρική και χρονική απόκριση. Ως χωρική απόκριση στο fMRI ορίζεται η

μικρότερη ενεργοποιημένη περιοχή που μπορεί να εντοπιστεί. Δύο από τους βασικούς παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την χωρική διακριτικότητα είναι ο περιορισμένος χρόνος απεικόνισης καθώς και ο λόγος σήματος προς το θόρυβο. Μικρότερο μέγεθος εικονοστοιχείων μειώνει το λόγο σήματος προς το θόρυβο αλλά παράλληλα αυξάνει τη χωρική απόκριση καθώς επιτρέπει τον εντοπισμό μικρότερων ανατομικών δομών και μικρότερων ενεργοποιημένων περιοχών. Ως χρονική απόκριση στο fMRI, ορίζεται ο συντομότερος χρόνος μεταξύ δύο ερεθισμάτων στην ίδια περιοχή του εγκεφάλου στην οποία παράγονται διαχωρίσιμες αντιδράσεις. Εξαιτίας του μικρού χρόνου που απαιτείται για να γίνει η λήψη των fMRI εικόνων, στις περισσότερες περιπτώσεις επιτυγχάνεται υψηλή χρονική διακριτικότητα. Παρολαυτά, μπορεί να επηρεαστεί εάν ο λόγος σήματος προς θόρυβο είναι μικρός [16,17].

3.2.7 Εφαρμογές της μεθόδου fMRI

Οι εφαρμογές της απεικόνισης fMRI μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο βασικές κατηγορίες: την γνωσιακή νευροεπιστήμη και την κλινική εφαρμογή. Στην πρώτη κατηγορία εντοπίζονται εφαρμογές της fMRI για την εύρεση περιοχών που ευθύνονται για τις διάφορες ανθρώπινες λειτουργίες, για τον τρόπο με τον οποίο ρυθμίζεται η λειτουργία περιοχών του εγκεφάλου σε σχέση με τα ερεθίσματα που δέχονται, για την εύρεση δικτύων του εγκεφάλου τα οποία ενεργοποιούνται όταν ο άνθρωπος εγκέφαλος είναι σε κατάσταση ηρεμίας και είναι υπεύθυνα για γνωσιακές διαδικασίες. Στη δεύτερη κατηγορία βρίσκεται η απεικόνιση ενεργοποιημένων περιοχών του εγκεφάλου ο οποίος έχει υποστεί κάποια βλάβη, η παρακολούθηση της αποκατάστασης των λειτουργιών του εγκεφάλου έπειτα από κάποια βλάβη καθώς και η παροχή δεικτών για τη διάγνωση ασθενειών [18-20].

3.2.7.1 Γνωσιακή νευροεπιστήμη

Στόχος των νευροεπιστημόνων είναι ο εντοπισμός περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με λειτουργίες όπως η όραση, η κίνηση, η αίσθηση, η ομιλία και η μνήμη. Προς την κατεύθυνση αυτή είναι σημαντική η συμβολή της απεικόνισης fMRI καθώς αποτελεί ένα εξαιρετικά σημαντικό εργαλείο στον εντοπισμό των περιοχών που σχετίζονται με αυτές τις λειτουργίες. Μια

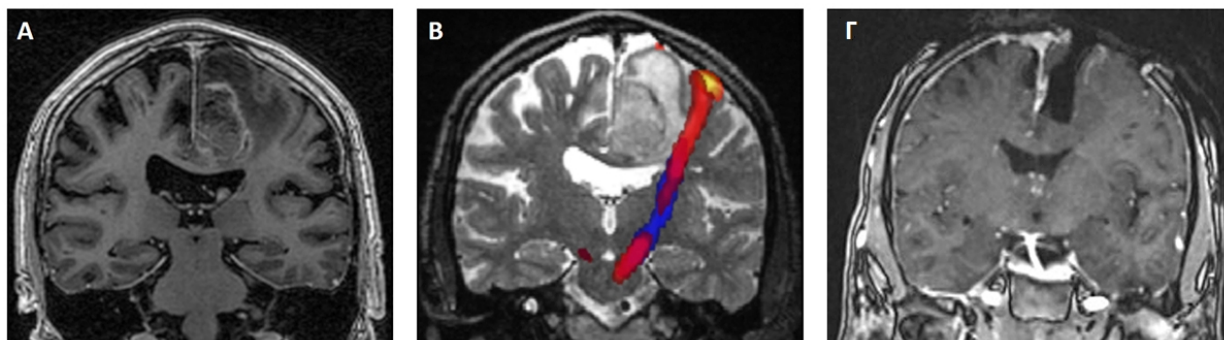
ακόμη εφαρμογή της fMRI είναι ο εντοπισμός λειτουργικών δικτύων του εγκεφάλου που ευθύνονται για διάφορες γνωσιακές διεργασίες [21].

3.2.7.2 Κλινική εφαρμογή

Ένα από τα πιο σημαντικά αποτελέσματα της σύντομης ιστορίας του fMRI είναι η κλινική του εφαρμογή. Παρατηρείται συνεχώς αυξανόμενος αριθμός συγκεκριμένων εφαρμογών για τη χρήση του fMRI στη διάγνωση ή/και για την καθοδήγηση στη χρήση και στην ανάπτυξη νέων θεραπειών. Για να συμβεί όμως αυτό, χρειάζεται αρχικά να καθοριστούν κάποια θέματα ώστε να εξασφαλισθούν υψηλής ποιότητας κλινικές μελετές όπως ακριβώς συμβαίνει και στις πειραματικές εφαρμογές. Τα θέματα αυτά αφορούν στον επαρκή (ποσοτικά και ποιοτικά) αριθμό ιατρικού προσωπικού που λαμβάνουν μέρος στην εξέταση, στη συνεργασία των ασθενών καθώς και στην ασφάλεια και σωστή προετοιμασία τους, στη σωστή οργάνωση των τεστ που θα διεξαχθούν, τις δυνατότητες του μαγνήτη, την ανάλυση και παρουσίαση των δεδομένων. Εξασφαλίζοντας όλα τα παραπάνω, είναι δυνατή η εφαρμογή του fMRI σε κλινικό επίπεδο [19-21].

3.2.7.2.1 Το fMRI στον προεγχειρητικό έλεγχο όγκων του εγκεφάλου

Μία από τις σημαντικότερες κλινικές εφαρμογές του fMRI είναι στη διαδικασία του προεγχειρητικού ελέγχου των όγκων του εγκεφάλου. Μια πλήρης χειρουργική εκτομή ενός όγκου στον εγκέφαλο θέτει σε κίνδυνο δυνητικά λειτουργικές περιοχές του εύγλωττου φλοιού κάτι που μπορεί να δημιουργήσει μόνιμη νευρολογική βλάβη στον ασθενή. Η απεικόνιση fMRI ενεργοποιεί με μη επεμβατικό τρόπο την οπτικοποίηση της λειτουργικής σχέσης μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου οι οποίες θεωρούνται σημαντικές καθώς και του όγκου πριν την εγχείρηση. Αυτό μπορεί να βοηθήσει τις χειρουργικές ομάδες να σχεδιάσουν τον τρόπο με τον οποίο μπορεί να γίνει ασφαλής εκτομή του όγκου. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό όταν κανονικά ανατομικά ορόσημα έχουν μετακινηθεί ή καταστραφεί εξαιτίας του όγκου (Σχήμα 3.9).



Σχήμα 3.9 Παράδειγμα από το συνδυασμό της απεικόνισης *fMRI* και *DTI* ενημερώνοντας μια χειρουργική προσέγγιση ενός άντρα ηλικίας 60 ετών με καρκίνο του πνεύμονα ο οποίος ακολουθείται και με έναν όγκο στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου του [22]. Α. Ανατομική εικόνα *T1* του εγκεφάλου του που υποδυκνύει τον όγκο στο δεξί ημισφαίριο. Β. Συνδυασμός *fMRI* και *DTI* υποδεικνύοντας την φλοιονωτιαία οδό που σχετίζεται με την λειτουργία του δεξιού χεριού και βρίσκεται πλευρικά του όγκου. Γ. Διεγχειρητική ανατομική τομογραφία *T1* η οποία δείχνει την πλήρη εκτομή του όγκου.

Η πληροφορία που προσφέρει η *fMRI* απεικόνιση μπορεί να βοηθήσει τις χειρουργικές ομάδες να συμβουλευθούν τον ασθενή για το ρίσκο λειτουργικών βλαβών ως επιπλοκή από την επέμβαση. Επίσης, προσφέρει σημαντική βοήθεια στην απόφαση των χειρουργών να εκτελέσουν κρανιοτομή με τον ασθενή να είναι ξύπνιος στην περίπτωση που οι όγκοι βρίσκονται πολύ κοντά σε λειτουργικά κρίσιμες περιοχές [23].

3.2.7.2.2 Το *fMRI* στον προεγχειρητικό έλεγχο της επιληψίας

Σκοπός της χειρουργικής επιληψίας είναι η πλήρης εκτομή ή αποσύνδεση της επιληπτογενούς ζώνης που είναι υπεύθυνη για τις επιληπτικές κρίσεις για ασθενείς που η κατάσταση τους δεν βελτιώνεται μετά από φαρμακευτική αγωγή. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η περιοχή αυτή περιλαμβάνει τον κροταφικό φλοιό. Το *fMRI* έχει γίνει βασικό στάδιο στη ρουτίνα εκτίμησης πριν την χειρουργική επέμβαση της επιληψίας, συνήθως σε συνεργασία και με άλλες ρουτίνες όπως το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ).

Προς το παρόν, η βασική συνεισφορά του *fMRI* στη χειρουργική επιληψία αφορά στην εύρεση περιοχών που σχετίζονται με τη διαδικασία της ομιλίας ώστε να γίνει πρόβλεψη και να μειωθούν οι πιθανότητες βλάβης στην ομιλία. Στη βάση ισχυρών επιστημονικών αποδείξεων, το *fMRI* έχει

επιτυχώς αντικαταστήσει το επεμβατικό Wada τεστ, το οποίο χρησιμοποιούταν έως τώρα για αυτό το σκοπό [24].

Βιβλιογραφία

- [1] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, and D. W. Tank, “Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 87, no. 24, pp. 9868–9872, Dec. 1990.
- [2] A. T. Lee, G. H. Glover, and C. H. Meyer, “Discrimination of large venous vessels in time-course spiral blood-oxygen-level-dependent magnetic-resonance functional neuroimaging,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 33, no. 6, pp. 745–754, Jun. 1995.
- [3] K. K. Kwong *et al.*, “Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 89, no. 12, pp. 5675–5679, Jun. 1992.
- [4] A. M. Blamire *et al.*, “Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 89, no. 22, pp. 11069–11073, Nov. 1992.
- [5] E. E. Tripoliti and D. I. Fotiadis, “Recent Developments in Computer Methods for fMRI Data Processing,” 2009.
- [6] “fMRI data analysis – t-tests and correlations.. Hypotheses vs. Data Hypothesis-driven Examples: t-tests, correlations, general linear model (GLM) a priori. - ppt download.” [Online]. Available: <http://slideplayer.com/slide/8905130/>.
- [7] “Wiley: MRI in Practice, 4th Edition - Catherine Westbrook, Carolyn Kaut Roth.” [Online]. Available: <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-EHEP002303.html>.
- [8] “FEAT - FMRI Expert Analysis Tool - User Guide.” [Online]. Available: <http://poc.vl-e.nl/distribution/manual/fsl-3.2/feat5/intro.html>.
- [9] “Read Principles of fMRI | Leanpub.” [Online]. Available: <https://leanpub.com/principlesoffmri/read>.
- [10] J. S. Lewin, “Functional MRI: An introduction to methods,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 17, no. 3, pp. 383–383, Mar. 2003.

- [11] “Materials and design for the fMRI Stroop task. | Open-i.” [Online]. Available: https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC3041005_cercorbhq062f02_ht&req=4.
- [12] R. L. Buckner *et al.*, “Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 93, no. 25, pp. 14878–14883, Dec. 1996.
- [13] V. P. Clark, J. M. Maisog, and J. V. Haxby, “fMRI study of face perception and memory using random stimulus sequences,” *J. Neurophysiol.*, vol. 79, no. 6, pp. 3257–3265, Jun. 1998.
- [14] Mostert JC, Shumskaya E, Mennes M, Onnink AMH, Hoogman M, Kan CC, et al. Characterising resting-state functional connectivity in a large sample of adults with ADHD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Jun 3;67:82–91.
- [15] B. C. Dickerson, “Advances in functional magnetic resonance imaging: technology and clinical applications,” *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.*, vol. 4, no. 3, pp. 360–370, Jul. 2007.
- [16] “Spatial and temporal resolution in fMRI.” [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/286051617_Spatial_and_temporal_resolution_in_fMRI.
- [17] S. G. Kim, W. Richter, and K. Uğurbil, “Limitations of temporal resolution in functional MRI,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 37, no. 4, pp. 631–636, Apr. 1997.
- [18] “Quantitative measurement using fMRI - Oxford Scholarship,” 15-Nov-2001. [Online]. Available: <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780192630711.001.0001/acprof-9780192630711-chapter-8>.
- [19] K. R. Thulborn and A. Gisbert, “Clinical applications of mapping neurocognitive processes in the human brain with functional MRI,” Mar. 2012.
- [20] S. H. Faro and F. B. Mohamed, “Clinical Overview and Future fMRI Applications,” in *Functional MRI*, Springer, New York, NY, 2006, pp. 496–502.
- [21] A. Owen, R. Epstein, and I. Johnsrude, “fMRI applications to cognitive neuroscience. In: Functional MRI: An Introduction to Methods,” *Oxf. Univ. Press*, pp. 311–327, 2001.
- [22] C. D. Barras, H. Asadi, T. Baldeweg, L. Mancini, T. A. Yousry, and S. Bisdas, “Functional magnetic resonance imaging in clinical practice: State of the art and science,” *Aust. Fam. Physician*, vol. 45, no. 11, pp. 798–803, Nov. 2016.
- [23] G. Spina *et al.*, “Preoperative and intraoperative brain mapping for the resection of eloquent-area tumors. A prospective analysis of methodology, correlation, and usefulness

based on clinical outcomes,” *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 152, no. 11, pp. 1835–1846, Nov. 2010.

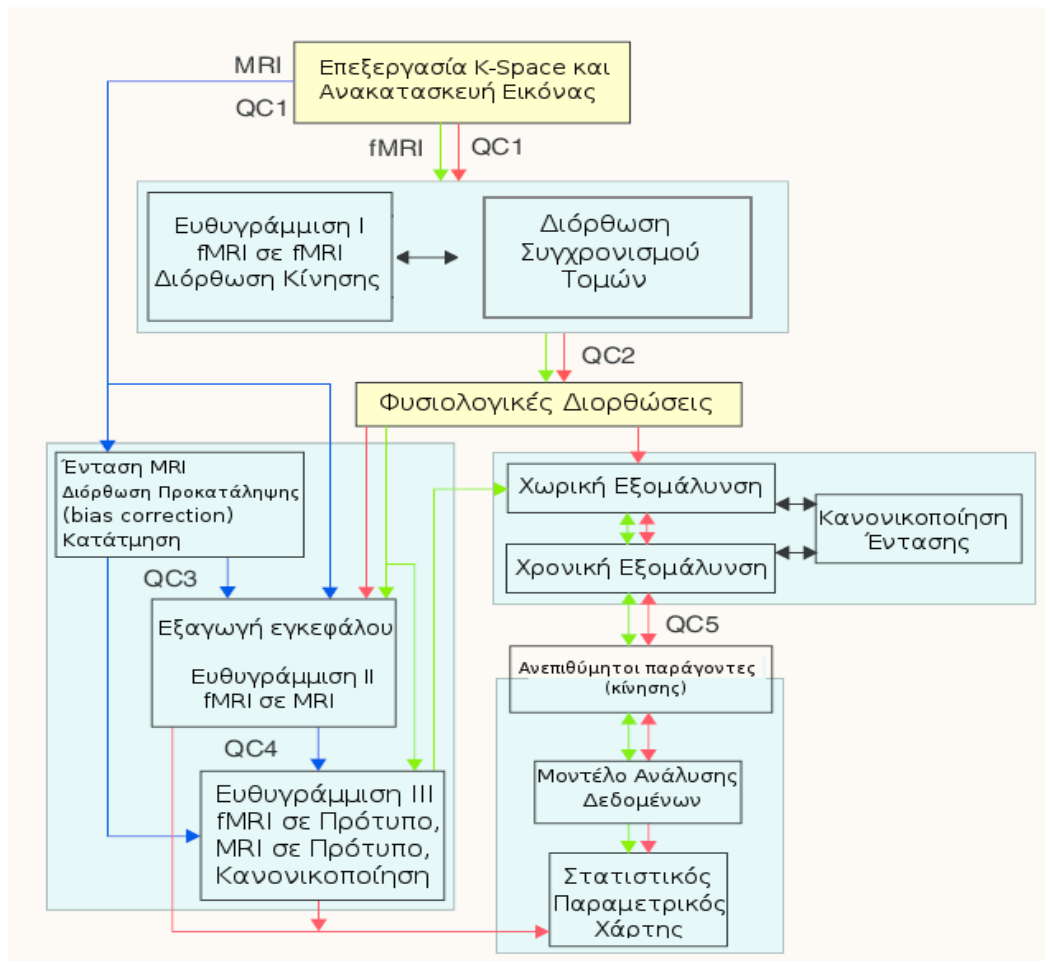
- [24] D. S. Sabsevitz *et al.*, “Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery,” *Neurology*, vol. 60, no. 11, pp. 1788–1792, Jun. 2003.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ fMRI

Η ανάλυση των fMRI δεδομένων είναι μια πολύπλοκη και δύσκολη διαδικασία η οποία χωρίζεται σε δύο βασικά στάδια: το στάδιο της προεπεξεργασίας των δεδομένων και το στάδιο της στατιστικής ανάλυσης. Στόχος της προεπεξεργασίας είναι η απομάκρυνση πηγών θορύβου και η απομόνωση του fMRI σήματος ώστε τα αποτελέσματα που θα εξαχθούν στη συνέχεια από τη στατιστική ανάλυση να είναι ακριβή και αξιόπιστα. Οι βασικές πηγές θορύβου προέρχονται από το σύστημα λήψης των εικόνων καθώς και από τον ίδιο τον εξεταζόμενο. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται θόρυβος λόγω της ανομοιογένειας που παρουσιάζει το μαγνητικό πεδίο του σαρωτή, θερμικός θόρυβος καθώς και θόρυβος λόγω της κίνησης που προέρχονται από τον εξεταζόμενο, θόρυβος λόγω του καρδιακού ρυθμού και της αναπνοής καθώς και θόρυβος που παράγεται εξαιτίας των αργών διακυμάνσεων στην οξυγόνωση του αίματος [1].

Παρακάτω, παρουσιάζονται τα βήματα της προεπεξεργασίας (Σχήμα 4.1) τα οποία εφαρμόστηκαν στις fMRI εικόνες ώστε να είναι κατάλληλες για την περαιτέρω στατιστική τους ανάλυση.



Σχήμα 4.1 Βασικά βήματα προεπεξεργασίας.

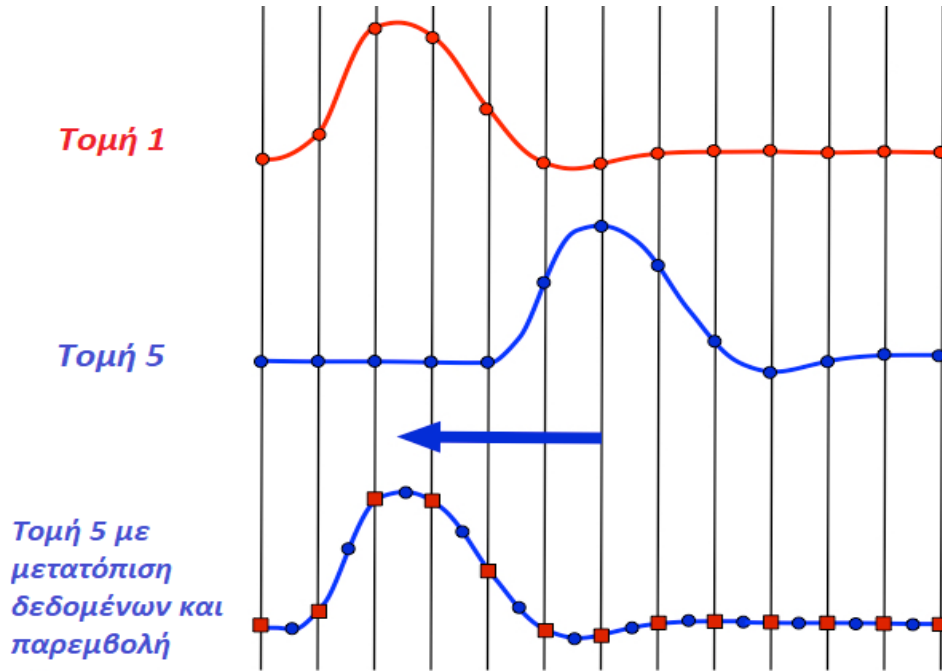
4.1 Ποιοτικός Έλεγχος

Ο ποιοτικός έλεγχος αποτελεί το πρώτο στάδιο της προεπεξεργασίας ενώ παράλληλα χρησιμοποιείται σαν μέθοδος επαλήθευσης και ελέγχου των αποτελεσμάτων στα μετέπειτα στάδια της προεπεξεργασίας. Πραγματοποιείται συνήθως με οπτικό έλεγχο στα δεδομένα που έχουν ληφθεί. Ο συγκεκριμένος έλεγχος κρίνεται απαραίτητος καθώς μπορεί να εντοπιστεί θόρυβος ο οποίος είναι μη αναστρέψιμος με αποτέλεσμα την επανάληψη του πειράματος. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι ο θόρυβος αιχμής, ο οποίος δημιουργείται από δυσλειτουργία του

σαρωτή που προκαλεί ηλεκτρικές εκκενώσεις καταστρέφοντας έτσι το μαγνητικό πεδίο. Ο συγκεκριμένος έλεγχος πραγματοποιήθηκε σε όλα τα στάδια της προεπεξεργασίας με στόχο τον εντοπισμό και τη διόρθωση τυχόν σφαλμάτων.

4.2 Διόρθωση Συγχρονισμού Τομών

Η διόρθωση συγχρονισμού τομών (slice timing correction) αναφέρεται στη διόρθωση της χρονικής απόκλισης που προκύπτει από τη μικρή χρονική καθυστέρηση μεταξύ λήψης των τομών μιας εικόνας. Πιο συγκεκριμένα, κατά την λήψη των fMRI εικόνων, παράγονται πολλές τρισδιάστατες fMRI εικόνες κάθε μια από τις οποίες αποτελείται από μια σειρά απο τομές οι οποίες λαμβάνονται σε διαφορετική χρονική στιγμή. Αυτό σημαίνει ότι η διαδικασία της λήψης περιλαμβάνει την παραγωγή μιας τομής κάθε στιγμή ώστε τελικά οι τομές αυτές να συνδυαστούν σε μια τρισδιάστατη εικόνα. Η σειρά με την οποία λαμβάνονται οι τομές εξαρτάται από το σαρωτή και μπορεί να είναι με τη σειρά (1, 2, 3, ...), αντίστροφα (n, n-1, n-2, ...) ή ανα δύο (1, 3, 5, ..., 2, 4, 6, ...). Το πρόβλημα έγκειται στο γεγονός ότι η μετέπειτα ανάλυση θεωρεί ότι όλες οι τομές έχουν ληφθεί την ίδια χρονική στιγμή. Αυτό συμβαίνει ώστε να είναι εφικτή η βέλτιστη προσαρμογή του στατιστικού μοντέλου στα δεδομένα. Στόχος συνεπώς είναι να συγχρονιστούν οι τομές ώστε να φαίνεται ότι έχουν ληφθεί την ίδια χρονική στιγμή (Σχήμα 4.2). Αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή ενός μετασχηματισμού Fourier στη χρονοσειρά ώστε να μετατοπιστεί η συχνότητα και εν συνεχεία εφαρμόζεται ο αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier ώστε να ανακτηθεί η διορθωμένη χρονοσειρά [2,3].



Σχήμα 4.2 Διόρθωση λήψης χρόνου τομών [4].

Τα fMRI δεδομένα αποτελούνται από k τρισδιάστατες εικόνες (συνεπώς k χρονικές στιγμές). Κάθε τρισδιάστατη εικόνα του εγκεφάλου αποτελείται από q τομές, με κάθε τομή να αποτελείται από m γραμμές και n στήλες. Για κάθε στήλη $c = 1, \dots, n$ σε κάθε τομή $s = 1, \dots, q$ τα δεδομένα αναδιαμορφώνονται σε έναν πίνακα $k \times m$ A_{cs} :

$$A_{cs} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1m} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2m} \\ \vdots & & & \vdots \\ a_{k1} & \cdots & & a_{km} \end{pmatrix}$$

όπου το στοιχείο a_{ij} του πίνακα εκφράζει την ένταση του εικονοστοιχείου το οποίο βρίσκεται στη τομή q και συγκεκριμένα στη γραμμή j , στη στήλη c , τη χρονική στιγμή i . Επομένως, η πρώτη στήλη του πίνακα εκφράζει τη χρονοσειρά του εικονοστοιχείου $(c, 1, q)$. Για κάθε στήλη του πίνακα γίνεται συνέλιξη, στο πεδίο συχνοτήτων, με ένα διάνυσμα ολίσθησης το οποίο εξαρτάται από το χρόνο TR , το χρόνο TA (χρόνο λήψης), το πλήθος των τομών και την ακολουθία λήψης των τομών (αύξουσα, φθίνουσα, interleaved).

4.3 Διόρθωση Κίνησης

Όταν πραγματοποιείται η στατιστική ανάλυση των fMRI εικόνων γίνεται η υπόθεση ότι το εικονοστοιχείο κάθε τομής αναφέρεται στο ίδιο σημείο της απεικονιζόμενης δομής. Στην ουσία όμως κάτι τέτοιο δε συμβαίνει καθώς ο εξεταζόμενος δεν παραμένει ακίνητος. Ακόμη και να συμβεί όμως αυτό, υπάρχουν πάλι οι ακούσιες διαδικασίες του σώματος, ο κτύπος της καρδιάς, η αναπνοή, τα οποία εισάγουν ικανή κίνηση ώστε να υπάρξει αλλοίωση των αποτελεσμάτων.

Για να διορθωθεί η κίνηση του κεφαλιού ακολουθείται μια διαδικασία εκτίμησης της έκτασης της κίνησης. Στο σημείο αυτό γίνεται η υπόθεση ότι η κίνηση θεωρείται σαν μετασχηματισμός στερεού όγκου, δηλαδή υπάρχει αλλαγή θέσης και κατεύθυνσης αλλά όχι σχήματος. Στη διαδικασία αυτή, εφαρμόζονται μετασχηματισμοί οι οποίοι στρέφουν όλους τους fMRI όγκους (3D volumes) για να ταιριάζουν με έναν όγκο που έχει επιλεγεί ως στόχος (εικόνα αναφοράς). Ο όγκος αυτός μπορεί να είναι οποιοσδήποτε ή ακόμα μπορεί να είναι και ο μέσος όρος όλων των όγκων. Ωστόσο, συνήθως προτιμάται ο μεσαίος όγκος γιατί έχει αποδειχθεί ότι ο μέσος όρος των όγκων δεν επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα παρα μόνο εισάγει πολυπλοκότητα. Οι παράμετροι αυτών των μετασχηματισμών υπολογίζονται σε κάθε χρονική στιγμή σε σχέση με την εικόνα αναφοράς και σαν αποτέλεσμα συχνά δίνεται και μια γραφική παράσταση που απεικονίζει τις παραμέτρους που αντιστοιχούν στους τρεις άξονες X,Y, Z και τις τιμές αυτών σε κάθε σημείο [5]. Στο επίπεδο των τριών διαστάσεων, ένας μετασχηματισμός συμπαγούς όγκου (rigid body) μπορεί να καθοριστεί από έξι παραμέτρους. Αυτές οι παράμετροι είναι κατά κανόνα τρεις μετατοπίσεις και τρεις περιστροφές ως προς τους άξονες x, y, z.

Για μετασχηματισμούς συμπαγούς όγκου, ένα σημείο $x = [x_1, x_2, x_3, 1]^T$ ενός όγκου f αντιστοιχίζεται σε ένα σημείο $y = [y_1, y_2, y_3, 1]^T$ του όγκου αναφοράς g και βασίζεται στην παρακάτω σχέση:

$$y = M \cdot x \quad (\text{Εξίσωση 4.1})$$

όπου ο $M = M_f^{-1} M_t M_\theta M_\phi M_\omega M_g$ εκφράζει τον πίνακα μετασχηματισμού [6,7].

Οι πίνακες M_f και M_g είναι οι πίνακες μετασχηματισμού της αρχικής εικόνας και της εικόνας αναφοράς αντίστοιχα. Για ευκολία, χρησιμοποιείται ο ευκλείδιος χώρος όπου οι μετρήσεις των αποστάσεων εκφράζονται σε χιλιοστά. Οι πίνακες που πραγματοποιούν τις περιστροφές είναι οι M_θ , M_φ , M_ω ως προς τους άξονες x , y και z αντίστοιχα ενώ ο πίνακας που υλοποιεί την μετατόπιση είναι ο M_t . Παρακάτω δίνονται οι σχέσεις που αναπαριστούν τους συγκεκριμένους πίνακες:

$$M_t = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & x_{trans} \\ 0 & 1 & 0 & y_{trans} \\ 0 & 0 & 1 & z_{trans} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad M_\theta = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\theta & \sin\theta & 0 \\ 0 & -\sin\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

$$M_\varphi = \begin{pmatrix} \cos\varphi & 0 & \sin\varphi & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin\varphi & 0 & \cos\varphi & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad M_\omega = \begin{pmatrix} \cos\omega & \sin\omega & 0 & 0 \\ -\sin\omega & \cos\omega & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

$$M_f = M_g = \begin{pmatrix} x_{vs} & 0 & 0 & \frac{-d_1}{2} & x_{vs} \\ 0 & y_{vs} & 0 & \frac{-d_2}{2} & y_{vs} \\ 0 & 0 & z_{vs} & \frac{-d_3}{2} & z_{vs} \end{pmatrix}.$$

Τα x_{vs} , y_{vs} , z_{vs} αποτελούν τις διαστάσεις του εικονοστοιχείου ενώ τα d_1 , d_2 , d_3 τις διαστάσεις της εικόνας.

Οι εικόνες που θα ευθυγραμμιστούν είναι πιθανόν να έχουν διαφορές στο επίπεδο της έντασης τους. Αυτή η διαφορά στην ένταση του εικονοστοιχείου λαμβάνεται υπόψιν μέσω μιας επιπλέον παραμέτρου s . Πλέον το διάνυσμα παραμέτρων είναι το $p = [x_t, y_t, z_t, \varphi, \theta, \omega, s]^T$. Η καλύτερη δυνατή προσαρμογή για όλα τα j εικονοστοιχεία μεταξύ των δύο εικόνων f και g λαμβάνεται με την ελαχιστοποίηση της παρακάτω σχέσης:

$$l(p) = \sum (Mx_j - sy_i)^2$$

4.4 Χωρική Εξομάλυνση

Στο παρόν πείραμα πραγματοποιείται χωρική εξομάλυνση (spatial smoothing) με στόχο τη μείωση του θορύβου. Αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή ενός φίλτρου το οποίο αφαιρεί από την εικόνα υψίσυχνες συνιστώσες με αποτέλεσμα την αύξηση της σηματο-θορυβικής σχέσης (signal to noise ratio) σε δεδομένα όπου εξετάζονται περιοχές με μεγάλο αριθμό εικονοστοιχείων τα οποία είναι φωτεινά λόγω της διέγερσης, όπως συμβαίνει στο συγκεκριμένο πείραμα.

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιείται συνήθως και εφαρμόστηκε στα παρόν δεδομένα είναι η συνέλιξη των συλλεχθέντων τρισδιάστατων fMRI εικόνων με ένα γκαουσιανό φίλτρο τριών διαστάσεων. Το μέγεθος της εξομάλυνσης εξαρτάται από το πλάτος της κατανομής που χρησιμοποιήθηκε. Στη στατιστική αυτό περιγράφεται από την τυπική απόκλιση ενώ στην επεξεργασία εικόνας με μέγιστο πλάτος στο μισό (μέγιστο) ύψος (Full Width at Half Maximum, FWHM) της κατανομής. Συγκεκριμένα στα δεδομένα χρησιμοποιήθηκε FWHM 6mm. Η σχέση του FWHM με την τυπική απόκλιση δίνεται από τον τύπο :

$$FWHM = 2\sigma\sqrt{2\ln 2} \approx 2,55\sigma$$

Όσο μεγαλύτερο είναι το FWHM τόσο εντονότερη είναι και η εξομάλυνση ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι η ομαλότητα μιας εικόνας, η οποία περιγράφει τις συσχετίσεις μεταξύ γειτονικών εικονοστοιχείων, δεν ταυτίζεται απαραίτητα με την εφαρμοσμένη ομαλοποίηση στην εικόνα. Η εικόνα που λαμβάνεται ήδη παρουσιάζει κάποια ενδογενή ομαλότητα, οπότε μετά την εφαρμογή της ομαλοποίησης η προκύπτουσα ομαλότητα θα είναι :

$$FWHM = \sqrt{(FWHM_{intrinsic}^2 + FWHM_{applied}^2)}$$

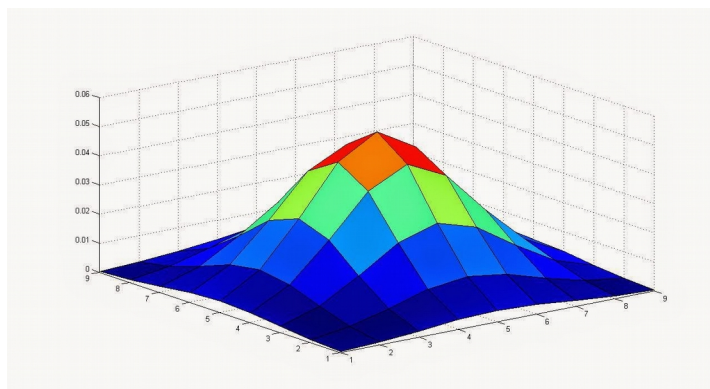
Ο παράγοντας αυτός πρέπει οπωσδήποτε να λαμβάνεται υπόψιν κατά τη χρήση στατιστικών μεθόδων που απαιτούν εκτίμηση της ομαλότητας της εικόνας. Σε τρισδιάστατα δεδομένα, το FWHM εκφράζεται ως :

$$FWHM=[FWHM_x FWHM_y FWHM_z]$$

4.5 Χρονική Εξομάλυνση

Η χρονική εξομάλυνση (Temporal Filtering) χρησιμοποιείται για τη μείωση του θορύβου από το σαρωτή. Το φίλτρο εφαρμόζεται στη χρονοσειρά του κάθε εικονοστοιχείου ενώ μπορεί να είναι χαμηλοπερατό (LowPass), υψιπερατό (HighPass) ή ζωνοπερατό (BandPass).

Για δεδομένα που προέρχονται από πειραματικό σχεδιασμό, συνήθως, χρησιμοποιείται ένα υψιπερατό φίλτρο. Αυτό συμβαίνει γιατί έχει αποδειχθεί ότι στις χαμηλές συχνότητες υπάρχει εκτροπή χαμηλών συχνοτήτων (low frequency drifts) η οποία οφείλεται στις ανομοιογένειες του σαρωτή [8]. Παρ'όλο που σύμφωνα με τους Smith και τους συναδέλφους του [8] στις συχνότητες αυτές υπάρχει αρκετός θόρυβος, όταν αυτοί οι θόρυβοι μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια της σάρωσης και αφαιρέθηκαν από τις εικόνες, βρέθηκε ότι σε αυτές τις συχνότητες υπάρχουν μοτίβα που ακολουθούν τους ιστούς του εγκεφάλου [9]. Τα ίδια μοτίβα έχουν βρεθεί και σε μελέτες που έχουν γίνει με ΗΕΓ, Μαγνητοεγκεφαλογραφία (ΜΕΓ) και ΤΕΠ και γι'αυτό θεωρούνται έγκυρα.

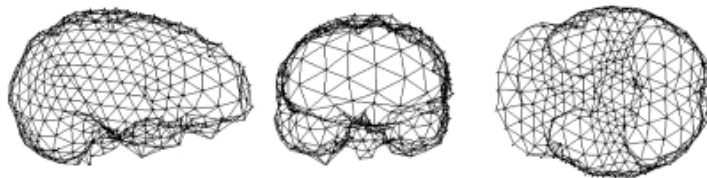


Σχήμα 4.3 Γκαουσιανό φίλτρο [10].

4.6 Εξαγωγή εγκεφάλου

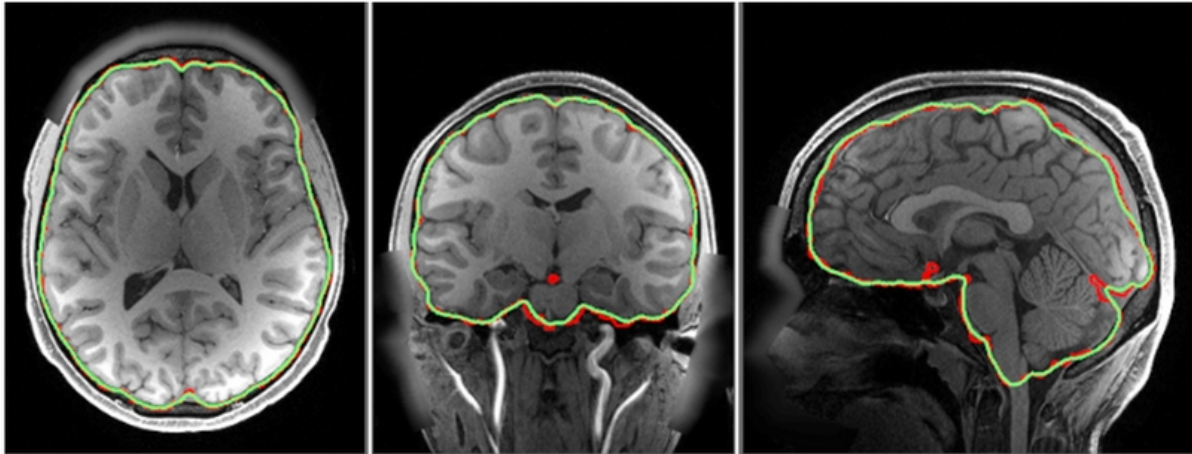
Η εξαγωγή εγκεφάλου (brain extraction) έχει ως στόχο την αφαίρεση ιστών που δεν ανήκουν στον εγκέφαλο στην ανατομική εικόνα υψηλής ανάλυσης (T1-weighted) που έχει συλλεχθεί από το πείραμα. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται ώστε να αυξηθεί η ακρίβεια στο επόμενο βήμα που είναι η χωρική κανονικοποίηση (αναλύεται στην Ενότητα 4.7). Αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία που συνοψίζεται σε τέσσερα βασικά βήματα:

1. Εκτίμηση παραμέτρων εικόνας
2. Επιλογή ενός αρχικού κλειστού πλέγματος εντός του εγκεφάλου (Σχήμα 4.4)
3. Ανάπτυξη ενός πλέγματος με κατεύθυνση εφαπτόμενη, κανονική και κατακόρυφη της επιφάνειας του εγκεφάλου.
4. Εύρεση εκείνων των εικονοστοιχείων που βρίσκονται εντός και επάνω στην επιφάνεια του εγκεφάλου.



Σχήμα 4.4 Τρεις όψεις ενός τυπικού πλέγματος επιφάνειας εγκεφάλου [11].

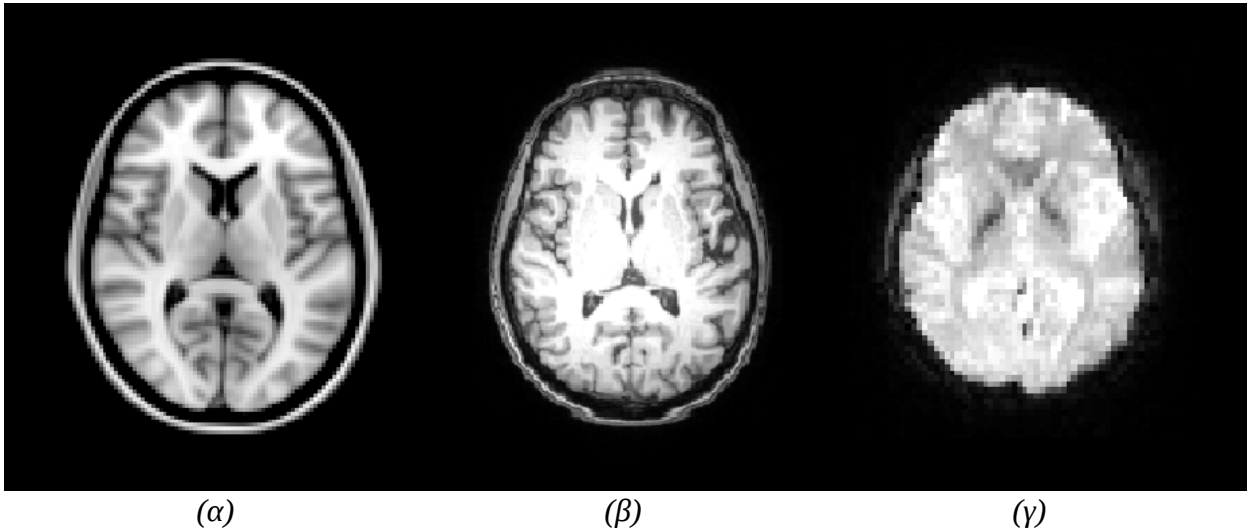
Αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι η παραγωγή μιας εικόνας στην οποία έχει παραμείνει μόνο ο εγκέφαλος, με την πλειοψηφία των εγκεφαλικών ιστών να έχουν αφαιρεθεί (Σχήμα 4.5).



Σχήμα 4.5 Εξαγωγή εγκεφάλου [12].

4.7 Χωρική Κανονικοποίηση

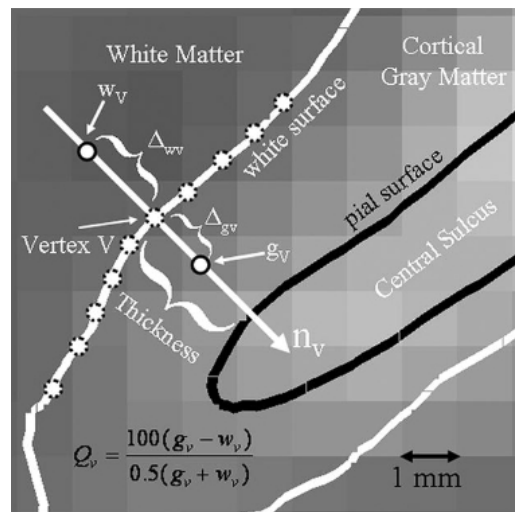
Η δομή του ανθρώπινου εγκεφάλου παραμένει σχετικά ίδια, δε διαφέρει σημαντικά μεταξύ ατόμων.. Όλοι οι ανθρώπινοι εγκεφαλοι αποτελούνται από αύλακες και έλικες καθώς και από δομές που βρίσκονται σε μεγαλύτερο βάθος στον εγκέφαλο όπως είναι τα βασικά γάγγλια [13]. Ωστόσο, εντοπίζονται διαφορές ως προς το σχήμα και το μέγεθος. Επιπλέον, για να είναι δυνατή η στατιστική μελέτη κάποιας περιοχής του εγκεφάλου που σχετίζεται με κάποια λειτουργία σε έναν πληθυσμό, είναι απαραίτητος ο συνδυασμός δεδομένων διαφορετικών εξεταζόμενων. Για το λόγο αυτό, δημιουργήθηκε ένας κοινός χώρος (πρότυπο) πάνω στον οποίο ευθυγραμμίζονται όλοι οι εγκεφαλοι ώστε ένα σημείο του εγκεφάλου ενός υποκειμένου να αντιστοιχεί στο ίδιο σημείο στον εγκέφαλο ενός άλλου υποκειμένου. Το πρότυπο που χρησιμοποιείται από τους ερευνητές τα τελευταία χρόνια είναι το MNI152. Η διαδικασία μετασχηματισμού των δεδομένων απο το λειτουργικό χώρο (functional-space) στον κανονικό χώρο (standard-space - MNI152), ονομάζεται χωρική κανονικοποίηση. Η χωρική κανονικοποίηση μπορεί να αναφέρετε σε μεταφορά δεδομένων από οποιονδήποτε χώρο σε κάποιον άλλο (κανονικός χώρος, ανατομικός χώρος, λειτουργικός χώρος - Σχήμα 4.6).



Σχήμα 4.6 Χωρική κανονικοποίηση κατά MNI152. (α) Πρότυπο MNI, (β) T1-weighted, (γ) fMRI

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στο βήμα της χωρικής κανονικοποίησης και προσπαθούν να πετύχουν την καλύτερη απόδοση. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί μια μέθοδος από την οποία να εξασφαλίζεται απόλυτη ακρίβεια. Ένας συνδυασμός διαφόρων μεθόδων με μεγάλο αριθμό επαναλήψεων (permutation tests) έχει δείξει πολύ καλά αποτελέσματα, όμως το χρονικό κόστος είναι αρκετά μεγάλο και συνήθως αποτρεπτικό για ερευνητές που ασχολούνται με μεγάλο αριθμό δεδομένων.

Για την κανονικοποίηση της εικόνας από το λειτουργικό στον κανονικό χώρο, έχει αποδειχθεί ότι τα καλύτερα αποτελέσματα τα επιφέρει ο αλγόριθμος Boundary-Based-Registration (BBR) [14]. Ακρογωνιαίος λίθος του αλγορίθμου αυτού αποτελεί ο εντοπισμός των ορίων των ιστών στην fMRI εικόνα. Αρχικά, πραγματοποιείται μια χωρική κανονικοποίηση 6 βαθμών ελευθερίας (3 για μεταφορά και 3 για περιστροφή) από το λειτουργικό στον ανατομικό χώρο, όπου δεν αναμένονται αλλαγές στο σχήμα του εγκεφάλου. Εν συνεχεία, στα όρια των ιστών στην fMRI, αριστερά και δεξιά από αυτά, μέσω του αλγορίθμου αυτού πραγματοποιείται δειγματοληψία σε απόσταση κάποιων χιλιοστών (συνήθως 2 χιλιοστών). Λόγω του γεγονότος ότι η δειγματοληψία πραγματοποιείται σε διαφορετικούς ιστούς, αναμένεται μεγάλη διαφορά στην φωτεινότητα των εικονοστοιχείων. Οι τιμές που έχουν προκύψει από τη δειγματοληψία μπαίνουν ως είσοδοι σε μια Συνάρτηση Κόστους και με την βελτιστοποίηση αυτής δημιουργείται και το επιθυμητό αποτέλεσμα (Σχήμα 4.7).

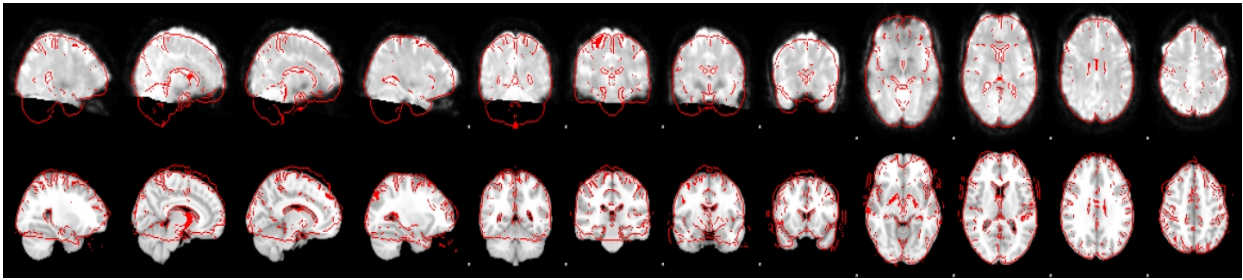


Σχήμα 4.7 Υπολογισμός Συνάρτησης Κόστους μέσω του αλγορίθμου BBR [14].

Αν η τιμή προερχόμενη από τη μια περιοχή είναι g_v (gray matter) και η τιμή προερχόμενη από την άλλη περιοχή είναι w_v (white matter) τότε η συνάρτηση κόστους που χρησιμοποιείται είναι:

$$Q_v = \frac{100(g_v - w_v)}{0.5(g_v + w_v)}$$

Για την επίτευξη χωρικής κανονικοποίησης στον κανονικό χώρο (MNI space) χρησιμοποιείται συνήθως μη γραμμική κανονικοποίηση. Η κανονικοποίηση από το λειτουργικό στον κανονικό χώρο μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους. Ένας τρόπος είναι η απευθείας κανονικοποίηση, η οποία όμως συνήθως αποφέρει πολύ φτωχά αποτελέσματα εξαιτίας της μεγάλης διαφοράς που υπάρχει στην ένταση της εικόνας fMRI σε σχέση με αυτήν του κανονικού χώρου. Ο δεύτερος τρόπος, χρησιμοποιεί μια ενδιάμεση εικόνα υψηλής χωρικής ανάλυσης (T1-weighted image) αφού πρώτα έχει γίνει εξαγωγή του εγκεφαλικού ιστού. Τα fMRI δεδομένα κανονικοποιούνται πρώτα στην ανατομική εικόνα (ενδιάμεση) μέσω του αλγορίθμου BBR και έπειτα πραγματοποιείται η κανονικοποίηση στον κανονικό χώρο. Έπειτα, οι μετασχηματισμοί αυτοί συνδυάζονται ώστε να προκύψει ο τελικός μετασχηματισμός που μεταφέρει τα δεδομένα από το λειτουργικό στον κανονικό χώρο. Ένα παράδειγμα σωστής κανονικοποίησης παρουσιάζεται στο Σχήμα 4.8.



Σχήμα 4.8 Χωρική κανονικοποίηση από το λειτουργικό χώρο στον κανονικό. Χρησιμοποιήθηκε σαν ενδιάμεση εικόνα ο ανατομικός χώρος. Η σωστή κανονικοποίηση κρίνεται κατά κύριο λόγο στα όρια των οστών και στο μεσολόβιο.

4.8 Ανασκόπηση βημάτων προεπεξεργασίας

Αρχικά, τα fMRI δεδομένα που συλλέγονται από το σαρωτή διορθώνονται για τυχόν ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται διόρθωση της κίνησης ενώ σε αυτό το σημείο γίνεται και η διόρθωση του χρόνου λήψης των τομών σε κάθε τρισδιάστατο όγκο του εγκεφάλου. Έπειτα γίνεται η εξαγωγή του εγκεφάλου στην ανατομική εικόνα υψηλής ευκρίνειας (T1-weighted) με την αφαίρεση του κρανίου. Το συγκεκριμένο βήμα κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικό για να πραγματοποιηθεί ακριβής εκτέλεση του επόμενου βήματος, της χωρικής κανονικοποίησης. Η χωρική κανονικοποίηση θα οδηγήσει στην αλλαγή των επικεφαλίδων (headers) της fMRI εικόνας που τώρα πρέπει να δείχνουν στο ίδιο σημείο που δείχνει και η ανατομική και έπειτα θα εφαρμοστεί μια παρεμβολή (interpolation). Έπειτα, η νέα επικεφαλίδα που έχει δημιουργηθεί (fMRI) θα εισαχθεί ως όρισμα για να γίνει η χωρική κανονικοποίηση στον κανονικό χώρο. Τέλος, τα νέα δεδομένα υπόκεινται χωρική και χρονική εξομάλυνση πρώτου δοθούν για στατιστική ανάλυση.

Βιβλιογραφία

- [1] J. S. Lewin, “Functional MRI: An introduction to methods,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 17, no. 3, pp. 383–383, Mar. 2003.
- [2] “Preparing fMRI data for statistical analysis - Oxford Scholarship,” 15-Nov-2001. [Online]. Available: <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780192630711.001.0001/acprof-9780192630711-chapter-12>.
- [3] S. C. Strother, “Evaluating fMRI preprocessing pipelines,” *IEEE Eng. Med. Biol. Mag. Q. Mag. Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 25, no. 2, pp. 27–41, Apr. 2006.
- [4] “Magnetism,” *Questions and Answers in MRI*. [Online]. Available: <http://mriquestions.com/data-pre-processing.html>.
- [5] M. Jenkinson, P. Bannister, M. Brady, and S. Smith, “Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images,” *NeuroImage*, vol. 17, no. 2, pp. 825–841, Oct. 2002.
- [6] E. E. Tripoliti and D. I. Fotiadis, “Recent Developments in Computer Methods for fMRI Data Processing,” 2009.
- [7] E. Niskanen, “The mathematical background of SPM99.” 2004.
- [8] A. M. Smith *et al.*, “Investigation of low frequency drift in fMRI signal,” *NeuroImage*, vol. 9, no. 5, pp. 526–533, May 1999.
- [9] L. Yan *et al.*, “Physiological origin of low-frequency drift in blood oxygen level dependent (BOLD) functional magnetic resonance imaging (fMRI),” *Magn. Reson. Med.*, vol. 61, no. 4, pp. 819–827, Apr. 2009.
- [10] “Gaussian Filter without using the MATLAB built_in function | IMAGE PROCESSING,”
- [11] Liu Y, Odry B, Cetingul HE, Nadar M. (ISMRM 2016) A Generic Supervised Learning Framework for Fast Brain Extraction. In. Available from: <http://dev.ismrm.org/2016/3315.html>
- [12] Extract Brain: Extract Brain Surface (BET) - MIPAV [Internet]. Available from: [https://mipav.cit.nih.gov/pubwiki/index.php/Extract_Brain:_Extract_Brain_Surface_\(BET\)](https://mipav.cit.nih.gov/pubwiki/index.php/Extract_Brain:_Extract_Brain_Surface_(BET)))
- [13] “Handbook functional mri data analysis | Statistics for life sciences, medicine and health,” *Cambridge University Press*. [Online]. Available: <http://www.cambridge.org/gr/academic/subjects/statistics-probability/statistics-life-sciences-medicine-and-health/handbook-functional-mri-data-analysis>.

- [14] D. N. Greve and B. Fischl, “Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration,” *NeuroImage*, vol. 48, no. 1, pp. 63–72, Oct. 2009.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΜΕΛΕΤΗ ΕΥΡΕΣΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΙΣ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΚΠ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

5.1 Εισαγωγή

Όπως αναφέρθηκε στην [Ενότητα 2.6.2.1](#) τα αποτελέσματα των νευροψυχολογικών αξιολογήσεων που πραγματοποιήθηκαν τις τελευταίες δύο δεκαετίες δείχνουν την εμφάνιση γνωστικών διαταραχών σε ασθενείς με καρκίνο που δεν σχετίζεται με το ΚΝΣ. Ωστόσο, παρά τις σημαντικές προσπάθειες που έχουν γίνει για το χαρακτηρισμό αυτών των γνωστικών προβλημάτων μετά από συστηματική θεραπεία, η κατανόηση των νευρικών μηχανισμών που αποτελούν τη βάση αυτών των προβλημάτων εξακολουθεί να είναι σχετικά φτωχή. Οι λειτουργικές μέθοδοι νευροαπεικόνισης προσφέρουν τη δυνατότητα αποκάλυψης του νευρικού κυκλώματος που υποβόσκει στις γνωστικές διαταραχές στους ασθενείς με καρκίνο μετά από επικουρική χημειοθεραπεία. Τις τελευταίες δεκαετίες το fMRI έχει γίνει η πιο δημοφιλής τεχνική λειτουργικής νευροαπεικόνισης λόγω της μη επεμβατικής της χρήσης και της υψηλής χωρικής ανάλυσης που προσφέρει.

Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει συνταχθεί κάποια δημοσιευμένη μελέτη που να εφαρμόζει τη μέθοδο fMRI βασισμένη σε κάποιο ερέθισμα για τον εντοπισμό λειτουργικών διαφορών στον εγκέφαλο σε ασθενείς με ΜΚΠ. Όλες οι έρευνες που έχουν αποτυπωθεί στη βιβλιογραφία αφορούν αποκλειστικά ασθενείς με καρκίνο του μαστού πριν και μετά από επικουρική χημειοθεραπεία [1,2,3–16]. Σχετικά με τις μελέτες αυτές, κατά τη διάρκεια των fMRI πειραμάτων που πραγματοποιήθηκαν, αξιολογήθηκαν οι γνωστικές διαδικασίες με τη χρήση πειραμάτων οπτικής ενεργής μνήμης [2], [4,8,9,11,12,13,17], οπτικής μνήμης [1,15], προσοχής [18] και εκτελεστικής λειτουργίας [1,3,14,15,19]. Οι περισσότερες εργασίες μελέτησαν ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά τη θεραπεία τους με τυπική δόση χημειοθεραπείας [1,3,5,7,15,20,21] και τέσσερις εργασίες ασθενείς με καρκίνο του μαστού πριν τη

χημειοθεραπεία [9–11,16]. Τέλος, οκτώ εργασίες διεξήχθησαν σε βάθος χρόνου ώστε να εξεταστούν οι ασθενείς σε όλα τα στάδια της νόσου [4,6,8,12–14,18].

Τα αποτελέσματα των μελετών κατέδειξαν ένα σταθερό μοτίβο υπο-ενεργοποιήσεων στον προμετωπιαίο, στο βρεγματικό και στον προκινητικό φλοιό κατά τη διάρκεια διαφόρων πειραμάτων εκτελεστικής λειτουργίας σε επιζώντες με καρκίνο του μαστού από 2 έως 10 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ακολούθησαν κάποιο σχήμα χημειοθεραπείας [1,3] καθώς και σε σύγκριση με υγιείς εξεταζόμενους [2,3,5]. Σε μια μελέτη πολλαπλών μεθόδων απεικόνισης (fMRI, sMRI, DTI) [22] οι υποενεργοποιήσεις αλληλεπικαλύπτονταν εν μέρει με μειώσεις στον εγκεφαλικό όγκο και εντοπίζονταν με χαμηλότερης ποιότητας λευκής ουσίας των παρακείμενων νευρικών οδών, παρέχοντας επίσης αποδεικτικά στοιχεία ότι οι υποενεργοποιήσεις σχετίζονται με μειώσεις στην ποιότητα του εγκεφαλικού ιστού. Μαζί, αυτά τα αποτελέσματα παρέχουν προκαταρκτικές ενδείξεις για μειωμένη λειτουργία περιοχών του εγκεφάλου που υποστηρίζουν εκτελεστικές και κινητικές λειτουργίες από 2 έως 10 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας.

Μια μελέτη που εξέτασε ασθενείς με καρκίνο του μαστού λίγο πριν, αμέσως και ένα χρόνο μετά τη χημειοθεραπεία έδειξε μια πιο περίπλοκη εικόνα [4]. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές εντόπισαν υπερενεργοποιήσεις σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με υγιείς εξεταζόμενους σε περιοχές του εγκεφάλου που είναι γνωστό ότι υποστηρίζουν τις γνωσιακές επιδόσεις (κυρίως προμετωπικές περιοχές του εγκεφάλου) πριν και ένα χρόνο μετά τη χημειοθεραπεία. Επικαλυμμένη από αυτές τις υπερενεργοποιήσεις είναι μια πτώση στην υπερενεργοποίηση από την αρχή της χημειοθεραπείας μέχρι ένα μήνα μετά. Η υπερενεργοποίηση (αυξημένη ενεργοποίηση σε σύγκριση με τους υγιείς) συνήθως ερμηνεύεται ως αντισταθμιστική ενεργοποίηση / αυξημένη νευρωνική προσπάθεια για να διατηρηθεί η απόδοση της εργασίας. Ωστόσο, ένα μήνα μετά τη θεραπεία, οι ασθενείς δεν μπορούν να διατηρήσουν αυτή την υπερενεργοποίηση, πιθανώς ως αποτέλεσμα της εξασθένησης της εγκεφαλικής λειτουργίας λόγω της χημειοθεραπείας. Λαμβάνοντας υπόψη συμπληρωματικές πληροφορίες της απεικόνισης, φάνηκε ότι η σημαντική μείωση της ενεργοποίησης BOLD στον προμετωπιαίο φλοιό που εμφανίστηκε ένα μήνα μετά τη χημειοθεραπεία, συνοδεύτηκε από μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας στις επικαλυπτόμενες προμετωπικές περιοχές του εγκεφάλου, υποδηλώνοντας την

ύπαρξη ενός μορφολογικού υποστρώματος για τη μείωση της ενεργοποίησης και της απόδοσης της εργασίας που προέκυψαν μετά τη χημειοθεραπεία.

Με βάση τις παραπάνω ενδείξεις για εξασθένηση της λειτουργίας σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου λόγω της χημειοθεραπείας, στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε πείραμα λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου με διέγερση που προκλήθηκε από χτύπημα των δακτύλων του χεριού με τον αντίχειρα (finger-tapping test) με σκοπό την εύρεση λειτουργικών μειώσεων στις κινητικές περιοχές του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία. Το συγκεκριμένο πείραμα αποτελεί μια πρωτότυπη παραλλαγή του γνωστού στην διεθνή βιοβιογραφία πειράματος Halsted-Reitan Finger Tapping Test και διεξήχθη στο Αττικό Νοσοκομείο Αθηνών και στο Ευγενίδειο Θεραπευτήριο. Στο πείραμα έλαβαν μέρος εικοσιτέσσερις ασθενείς με ΜΚΠ μετά τη διεκπεραίωση των χημειοθεραπειών τους, με παρόμοιο κύκλο φαρμάκων, και πριν διεξαχθεί ΠΚΑ, καθώς και δεκατέσσερα υγιή υποκείμενα σαν ομάδα αναφοράς/ελέγχου (control group). Τέσσερις ασθενείς με ΜΚΠ και ένας υγιής εξεταζόμενος αποκλείστηκαν από τη διαδικασία της ανάλυσης των δεδομένων λόγω θορύβου στα δεδομένα και ένας ασθενής με ΜΚΠ αποκλείστηκε λόγω μεταστατικών όγκων στον εγκέφαλο. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.1. Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή συγκατάθεση για την συμμετοχή τους στο πείραμα. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν περιείχαν μια MRI T1-weighted εικόνα καθώς και δύο fMRI εικόνες από ένα σχεδιασμό μπλοκ με χτύπημα των δακτύλων με τον αντίχειρα (μια για το αριστερό και μια για το δεξί χέρι). Από όσο γνωρίζουμε, η εργασία αυτή αποτελεί την πρώτη προσπάθεια εξέτασης λειτουργικών διαφορών σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία με χρήση της μεθόδου fMRI βασισμένη σε κάποιο ερέθισμα.

ΜΕΛΕΤΗ ΕΥΡΕΣΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΙΣ ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΚΠ
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

	Υγιείς (n = 13)	Ασθενείς (n = 19)	P-τιμή
Ηλικία (χρόνια)	56,38 (7,63)	54,78 (5,98)	0.49
Εκπαίδευση (χρόνια)	17 (6,44)	13,31 (4,99)	0.07
Φύλο			
Άνδρας	9(69)	15(79)	0.53
Γυναίκα	4(31)	4(21)	
Κάπνισμα	2(14)	12(63)	0.002
Στάδια		IIB – 9 (47) IIIA – 8 (42) IIIB – 2 (11)	
Θεραπευτική αγωγή_1*		14 (74)	
Θεραπευτική αγωγή_2*		5 (26)	

Πίνακας 5.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων. Στατιστικές αναλύσεις (δύο ομάδων, one-tailed και t-tests) πραγματοποιήθηκαν μεταξύ των ομάδων. Παρουσιάζονται επίσης τα στάδια του καρκίνου και η θεραπευτική αγωγή για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. *Θεραπευτική Αγωγή_1: Συσπλατίνη 60-80 mg/m² ημέρα 1 + Ετοποσίδη 100-120 mg/m² ημέρες 1-3 (κάθε 21 ημέρες); **Θεραπευτική Αγωγή_2: Καρβοπλατίνη ημέρα 1 + Ετοποσίδη 100-120 mg/m² ημέρες 1-3 (κάθε 21 ημέρες).

5.2 Λήψη δεδομένων

Η λήψη όλων των εικόνων έγινε σε ένα σαρωτή τύπου Philips με μαγνητικό πεδίο B₀ έντασης 3.0T (Achieva; Philips, Best, The Netherlands).

Για την ανατομική εικόνα επιλέχθηκε μήκος τομής 1.0mm χωρίς κενό ανάμεσα στις τομές. Ο χρόνος TE επιλέχθηκε στα 4.6ms, ενώ ο TR για τη συμπλήρωση του πίνακα του K-space στα 15ms. Το πεδίο προβολής (Field Of View - FOV) ήταν στα 256mm² και το κάθε εικονοστοιχείο είχε ανάλυση 1.0mm×1.0mm×1.0mm.

Το πείραμα σχεδιασμού μπλοκ συστάθηκε με δύο συνθήκες, χτύπημα των δακτύλων με τον αντίχειρα και κατάσταση ηρεμίας. Κάθε μπλοκ είχε διάρκεια τριάντα δευτερολέπτων και

ανάμεσα στα μπλοκ υπήρχε μια λεκτική παρότρυνση των 2 δευτερολέπτων με τις λέξεις χτύπα και ηρεμία αντίστοιχα. Κάθε σάρωση είχε τέσσερις επαναλήψεις κτυπήματος των δακτύλων με τον αντίχειρα και πέντε επαναλήψεις κατάστασης ηρεμίας. Ο χρόνος επανάληψης (TR) που επιλέχθηκε ήταν στα 2.000ms και ο χρόνος ηχούς (TE) στα 30ms με γωνία εκτροπής (flip angle) στις 90 μοίρες. Ο συνολικός χρόνος λήψης ανέρχεται στα πέντε λεπτά και λήφθηκαν συνολικά 136 τρισδιάστατοι όγκοι εγκεφάλου. Η διαδικασία επαναλήφθηκε δύο φορές, μία για το αριστερό χέρι και μία για το δεξί.

5.3 Μεθοδολογία ανάλυσης

Τα δεδομένα που προήλθαν από το finger-tapping πείραμα περιλαμβάνουν δύο fMRI εικόνες, μία για το αριστερό χέρι και μία για το δεξί. Οπότε, διεξήχθησαν δύο διαφορετικές αναλύσεις αντίστοιχα.

5.3.1 Προεπεξεργασία δεδομένων

Στο παρόν πείραμα εφαρμόστηκαν όλα τα βήματα προεπεξεργασίας που αναφέρθηκαν αναλυτικά στο Κεφάλαιο 4. Συνοπτικά, κάνοντας χρήση του εργαλείου BET από το πακέτο του FSL [23], οι ιστοί οι οποίοι δεν ανήκουν στον εγκέφαλο αφαιρέθηκαν από τις ανατομικές εικόνες του κάθε υποκειμένου. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε διόρθωση κίνησης (MCFLIRT) [24] και υπολογίστηκαν οι έξι παράμετροι (3 για μετακίνηση και 3 για περιστροφή). Η περίοδος διέγερσης ήταν τα 60 δευτερόλεπτα (30 δευτερόλεπτα χτύπημα δακτύλων και 30 δευτερόλεπτα ηρεμίας). Συνεπώς σήματα με περίοδο μεγαλύτερη από αυτή αφαιρέθηκαν κάνοντας χρήση ενός υπερπαρατού φίλτρου (65 δευτερόλεπτα $\sim 0,015\text{Hz}$) το οποίο εφαρμόστηκε στις χρονοσειρές των εικονοστοιχείων. Η χωρική εξομάλυνση έγινε με Γκαουσιανό πυρήνα (Gaussian Kernel) με FWHM στα 6mm. Τέλος, η χωρική κανονικοποίηση πραγματοποιήθηκε σε δύο επίπεδα. Στο πρώτο επίπεδο, τα δεδομένα από το λειτουργικό χώρο κανονικοποιήθηκαν στον ανατομικό χώρο του κάθε υποκειμένου με χρήση του αλγορίθμου BBR [25]. Έπειτα, τα κανονικοποιημένα δεδομένα κανονικοποιήθηκαν περαιτέρω στον κανονικό χώρο (standard space MNI152) με

ανάλυση 2mm μέσω μη γραμμικού μετασχηματισμού με 12 βαθμούς ελευθερίας και ανάλυση παραμόρφωσης στα 10mm.

5.3.2 Στατιστική ανάλυση δεδομένων

Στόχος της στατιστικής ανάλυσης των δεδομένων είναι ο εντοπισμός εκείνων των τρισδιάστατων εικονοστοιχείων που η χρονοσειρά του BOLD σήματος τους είναι σε συνάφεια με τον πειραματικό σχεδιασμό. Για να μπορεί να συμβεί αυτό πρέπει να οριστεί ένα σήμα το οποίο θα είναι το αναμενόμενο και όταν κάποιο εικονοστοιχείο έχει χρονοσειρά με ίδια αλληλουχία με αυτή που ορίστηκε από το πείραμα τότε αυτό κατατάσσεται ως ενεργοποιημένο. Παρακάτω παρουσιάζονται οι μέθοδοι για τη μοντελοποίηση και τον εντοπισμό του fMRI σήματος εστιάζοντας στη μέθοδο των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων η οποία χρησιμοποιείται στην παρούσα μελέτη.

5.3.2.1 Γενικό Γραμμικό Μοντέλο

Το Γενικό Γραμμικό Μοντέλο (ΓΓΜ) είναι ένα μαθηματικό μοντέλο που χρησιμοποιείται στη στατιστική ανάλυση των fMRI εικόνων. Πιο συγκεκριμένα, κατασκευάζεται ένα μοντέλο το οποίο περιγράφει πώς η αντίδραση BOLD εξαρτάται από τη διέγερση. Σκοπός του ΓΓΜ είναι η συσχέτιση μιας συνεχούς εξαρτημένης μεταβλητής ΓΓΜ με μία ή περισσότερες συνεχείς ή κατηγορικές ανεξάρτητες μεταβλητές. Όταν η συσχέτιση γίνεται σε μια ανεξάρτητη μεταβλητή τότε ονομάζεται *απλή γραμμική παλινδρόμηση* (simple linear regression), ενώ όταν γίνεται σε περισσότερες από μία μεταβλητές ονομάζεται *πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση* (multiple linear regression). Επίσης, ο όρος “γραμμικό” αναφέρεται στο μοντέλο και όχι στις μεταβλητές.

5.3.2.1.1 Απλή Γραμμική Παλινδρομηση

Η απλή γραμμική παλινδρόμηση αποτελεί ένα ντετερμινιστικό μοντέλο και δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon \quad (\text{Εξίσωση 5.1})$$

όπου τα Y και X είναι η εξαρτημένη και ανεξάρτητη μεταβλητή αντίστοιχα και στις ακολουθίες fMRI είναι πίνακες που το μέγεθος τους είναι ο αριθμός των τρισδιάστατων εγκεφαλικών όγκων (3D volumes). Τα β αποτελούν τις παραμέτρους που συσχετίζουν αυτές τις δύο μεταβλητές ενώ το ε αποτελεί τον τυχαίο όρο που υπολογίζει την απόκλιση του ντετερμινιστικού όρου. Οι τιμές της μεταβλητής X αποτελούν το μοντελό σχεδιασμού το οποίο έχει προκαθοριστεί από τον ερευνητή. Έτσι, γίνεται η υπόθεση ότι για ένα συγκεκριμένο x , η μέση τιμή του Y είναι σε γραμμική σχέση με το x . Για το λόγο αυτό, οι τυχαίοι όροι ε θεωρούνται τυχαίοι και ασυσχέτιστοι μεταξύ τους με μέση τιμή ίση με μηδέν ενώ ακολουθούν κανονική κατανομή. Συνεπώς, η Εξίσωση 5.1 παίρνει την μορφή:

$$E(Y_i | x_i) = \beta_0 + \beta_1 x_i \quad (\text{Εξίσωση 5.2})$$

Η εξίσωση 5.2 αποτελεί την ευθεία παλινδρόμησης ενώ οι συντελεστές β_0 και β_1 τα μοντέλα απλής γραμμικής παλινδρόμησης. Συνεπώς, με τον εντοπισμό της ευθείας παλινδρόμησης επιτυγχάνεται και η λύση της υπόθεσης που έθεσε εξαρχής ο ερευνητής. Παρόλαυτα, η ακριβής εύρεση της ευθείας παλινδρόμησης είναι δύσκολο να επιτευχθεί καθώς η τιμή y της εξαρτώμενης μεταβλητής Y θα αποκλείνει από την $E(Y|x)$. Συνεπώς, γίνεται μια εκτίμηση της ευθείας παλινδρόμησης η οποία δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$\hat{Y} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x \quad (\text{Εξίσωση 5.3})$$

Από εδώ και στο εξής, η λύση του προβλήματος βασίζεται στον υπολογισμό των $\hat{\beta}_0$ και $\hat{\beta}_1$, που αντιστοιχούν στις εκτιμήσεις των β_0 και β_1 της Εξίσωσης 5.2, έτσι ώστε οι τιμές τους να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στις πραγματικές τιμές της ευθείας παλινδρόμησης. Στις ακολουθίες fMRI, η εκτίμηση αυτή υπολογίζεται συνήθως με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων. Συνεπώς, αν θεωρήσουμε τιμές $(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_n, y_n)$ ενός τυχαίου δείγματος, τότε από την Εξίσωση 5.2 έχουμε:

$$\varepsilon_i = y_i - (\beta_0 + \beta_1 x_i) \text{ με } 1 \leq i \leq n \quad (\text{Εξίσωση 5.4})$$

όπου το ε_i είναι η τιμή του τυχαίου όρου για το (x_i, y_i) . Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως τα β_0 και β_1 δεν μπορούν να υπολογιστούν και κατά συνέπεια ούτε το ε_i . Ωστόσο, μπορούν να υπολογιστούν οι εκτιμήσεις τους $\hat{\beta}_0$ και $\hat{\beta}_1$ και η Εξίσωση 5.4 παίρνει τη μορφή:

$$e_i = y_i - (\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_i) \quad (\text{Εξίσωση 5.5})$$

Μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους για τη γραμμική εκτίμηση αυτών των παραμέτρων είναι η μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, η οποία χρησιμοποιεί σαν κριτήριο την ελαχιστοποίηση της παρακάτω συνάρτησης:

$$D = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n e_i^2 \quad (\text{Εξίσωση 5.6})$$

Θέλουμε να υπολογίσουμε τις παραμέτρους $\hat{\beta}_0$ και $\hat{\beta}_1$ οι οποίες ελαχιστοποιούν την απόσταση D (ελαχιστοποιεί το τετραγωνικό σφάλμα της εκτίμησης). Σε αυτήν την περίπτωση, η λύση των ελαχίστων τετραγώνων είναι ισοδύναμη με τη λύση των ακόλουθων κανονικών εξισώσεων:

$$\frac{\partial D}{\partial \beta_0} = 0 \quad \text{ή} \quad y = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x \quad (\text{Εξίσωση 5.7})$$

και:

$$\frac{\partial D}{\partial \beta_1} = 0 \quad \text{ή} \quad \sum_i x_i y_i = \hat{\beta}_0 \sum_i x_i + \hat{\beta}_1 \sum_i x_i^2 \quad (\text{Εξίσωση 5.8})$$

Συνεπώς, από την Εξίσωση 5.7 βρίσκουμε το $\hat{\beta}_0$:

$$\hat{\beta}_0 = y - \hat{\beta}_1 x$$

Και αντίστοιχα από την Εξίσωση 5.8 το $\hat{\beta}_1$:

$$\hat{\beta}_1 = \frac{\sum_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}$$

Όπως τα ε_i , έτσι και τα e_i ακολουθούν κανονική κατανομή, έχουν μέση τιμή μηδέν και είναι ασυσχέτιστα μεταξύ τους ($e_i \sim N(0, \hat{\sigma}_i^2)$), όπου $\hat{\sigma}_i^2$ είναι η εκτίμηση της διασποράς. Η εκτίμηση της διασποράς σ^2 δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{e'e}{T-2}$$

όπου το T είναι το μέγεθος του δείγματος. Η ποσότητα $T - 2$ αναπαριστά τους βαθμούς ελευθερίας του μοντέλου και αποτελείται από την ποσότητα πληροφοριών που εισέρχονται στο μοντέλο (μέγεθος δεδομένων T) μείον τον αριθμό των παραμέτρων που πρέπει να εκτιμήσουμε (δύο παράμετροι β_0 και β_1).

5.3.2.1.2 Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση

Στην πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση έχουμε πολλαπλές ανεξάρτητες μεταβλητές $X_1, X_2, \dots, X_n$ και το ΓΓΜ παίρνει την παρακάτω μορφή:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_n X_n + \varepsilon \quad (\text{Εξίσωση 5.9})$$

Το σφάλμα ε κατανέμεται όπως προηγουμένως ($\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$) και κάθε παράμετρος β_i ερμηνεύεται ως η επίδραση του X_i ελέγχοντας για όλες τις άλλες μεταβλητές στο μοντέλο. Για το λόγο αυτό, οι παράμετροι αυτοί ονομαζονται και μερικοί συντελεστές παλινδρόμησης (partial regression coefficients). Κάνοντας χρήση της γραμμικής άλγεβρας, ο τύπος της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης μπορεί να εκφραστεί συνοπτικά ως:

$$Y = X\beta + \varepsilon \quad (\text{Εξίσωση 5.10})$$

όπου το X είναι ένας $T \times n$ πίνακας με την κάθε στήλη να αντιστοιχεί σε ένα X_i και το β είναι διάνυσμα στήλης $\beta = [\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_n]$. Αντίστοιχα, οι εκτιμήσεις ελαχίστων τετραγώνων των συντελεστών γραμμικής παλινδρόμησης είναι $\hat{\beta} = [\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1, \dots, \hat{\beta}_n]$. Εφαρμόζοντας τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, ορίζουμε την ευκλείδεια απόσταση μεταξύ της απόκρισης και των αποτελεσμάτων της εκτίμησης της στην ακόλουθη τετραγωνική μορφή [26]:

$$D = (Y - X\beta)^T (Y - X\beta) \quad (\text{Εξίσωση 5.11})$$

Θέλουμε να υπολογίσουμε τις εκτιμήσεις παραμέτρων $\hat{\beta}$ που ελαχιστοποιούν την απόσταση D . Σε αυτήν την περίπτωση, η λύση των ελαχίστων τετραγώνων είναι ισοδύναμη με τη λύση της ακόλουθης κανονικής εξίσωσης:

$$\frac{\partial D}{\partial \beta} = 0 = -2 X^T (Y - X\beta) \quad (\text{Εξίσωση 5.12})$$

Από τις εξισώσεις 5.11 και 5.12 είναι εύκολο να ληφθεί η εκτίμηση του β ως (21):

$$\hat{\beta} = X^+ Y$$

όπου ο πίνακας $X^+ = (X^T X)^{-1} X^T$ αποτελεί τον ψευδοαντίστροφο του X . Επίσης, η εκτίμηση της

διασποράς είναι $\hat{\sigma}^2 = \frac{e^T e}{T - (n+1)}$.

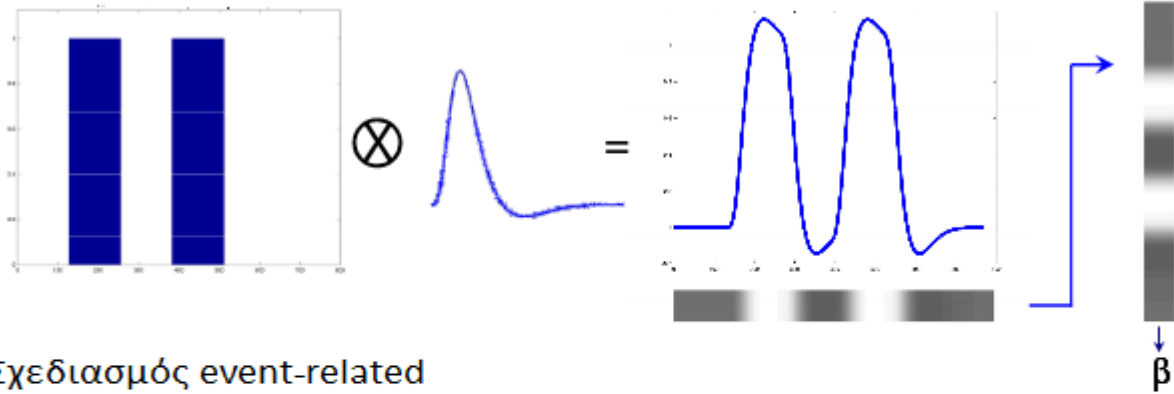
5.3.2.2 Ανεξάρτητη Μεταβλητή – Μοντέλο Σχεδιασμού fMRI

Στη στατιστική ανάλυση fMRI γίνεται χρήση του μη-ντετερμινιστικού μοντέλου της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, $Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n + \varepsilon$ ή σε μορφή πινάκων: $Y = \beta X + \varepsilon$. Αν υποθέσουμε ότι έχουμε ένα fMRI πείραμα (πχ. σχεδιασμό σε γεγονότα), στόχος μας είναι να ανακαλύψουμε ποιές περιοχές του εγκεφάλου έχουν ενεργοποιηθεί με βάση το δοθέν πείραμα.

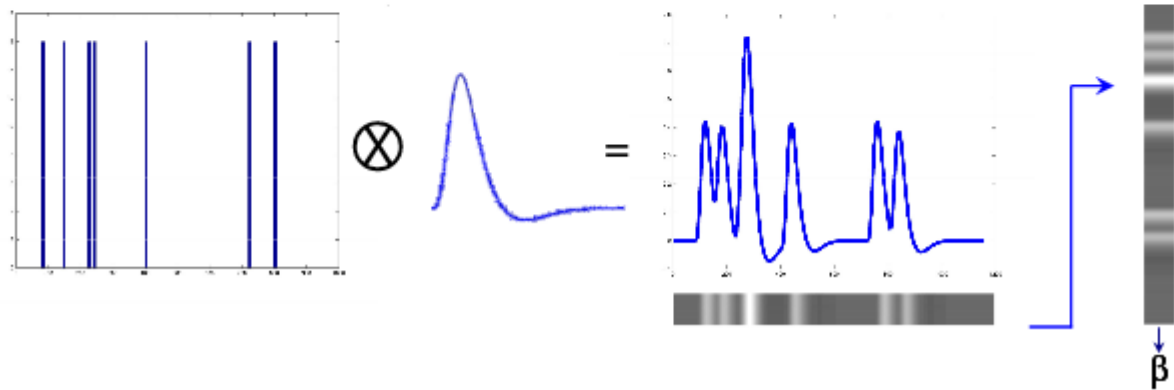
Για να συμβεί αυτό, θα πρέπει να γίνει έλεγχος των χρονοσειρών όλων των εικονοστοιχείων του εγκεφάλου. Κάθε χρονοσειρά αποτελεί την εξαρτημένη μεταβλητή Y ενώ οι ανεξάρτητες μεταβλητές X είναι ο πίνακας σχεδιασμού (design matrix) ο οποίος καθορίζεται πάντα από τον ερευνητή.

Το πρώτο βήμα στη στατιστική ανάλυση των fMRI δεδομένων είναι η κατασκευή ενός μοντέλου το οποίο περιγράφει πώς η αντίδραση BOLD εξαρτάται από τη διέγερση. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η δημιουργία μιας συνάρτησης η οποία θα μοντελοποιεί ένα σήμα BOLD το οποίο θα μπορούσε να δημιουργηθεί δεδομένης της διέγερσης. Για την επίτευξη μιας καλής πρόβλεψης για την απόκριση BOLD πρέπει να υπάρχει μια καλή εκτίμηση της συνάρτησης HRF ([Ενότητα 3.2.1](#)) η οποία θα συνελιχθεί με τον πίνακα σχεδιασμού (Σχήμα 5.1). Συνήθως, στις fMRI αναλύσεις, η συνάρτηση που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την HRF είναι η double-gamma η οποία περιλαμβάνει και τα βυθίσματα της HRF (Σχήμα 5.2).

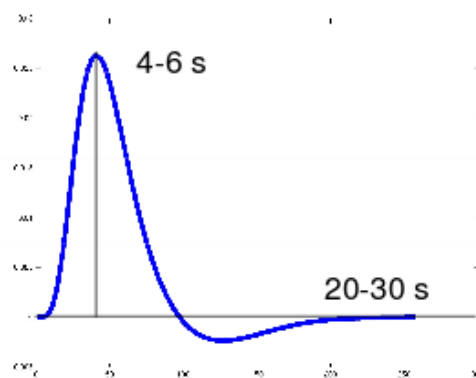
Σχεδιασμός μπλοκ



Σχεδιασμός event-related



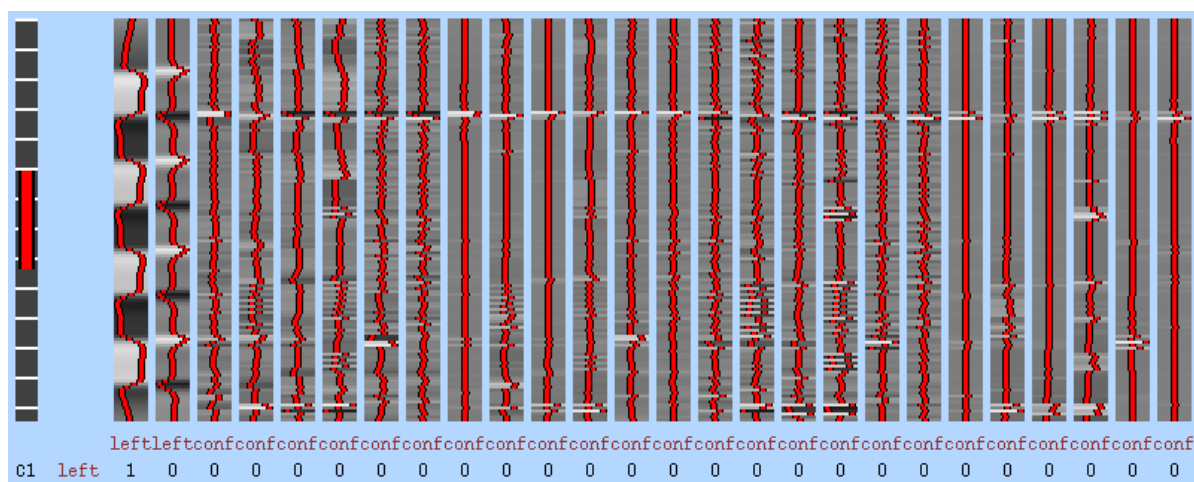
Σχήμα 5.1 Συνέλιξη του πίνακα σχεδιασμού του πειράματος με την συνάρτηση HRF. Πάνω: block-design Κάτω: event-related.



Σχήμα 5.2 Διπλή-γάμμα HRF.

Παράλληλα, μπορούν να συμπεριληφθούν και οι παράμετροι κίνησης του κεφαλιού (3 για μετακίνηση και 3 για περιστροφή), που έχουν υπολογιστεί κατά τη διαδικασία της προεπεξεργασίας (Κεφάλαιο 4), σαν ανεξάρτητες μεταβλητές στον πίνακα σχεδιασμού ώστε να μειωθεί ο θόρυβος στην ένταση των εικονοστοιχείων. Ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια στην μοντελοποίηση του θορύβου λόγω κίνησης μπορεί να επιτευχθεί αν χρησιμοποιηθούν σαν ανεξάρτητες μεταβλητές οι παράγωγοι (derivatives) των παραμέτρων κίνησης.

Ο πίνακας σχεδιασμού του παρόντος πειράματος για τον κάθε εξεταζόμενο ξεχωριστά αναπαριστάται στο Σχήμα 5.3. Στην πρώτη σειρά του πίνακα, φαίνεται ο αναμενόμενος μπλοκ σχεδιασμός του πειράματος σε συνέλιξη με την HRF, ενώ στη δεύτερη σειρά βρίσκεται η παράγωγος της HRF. Στις επόμενες έξι σειρές τοποθετούνται οι παράμετροι της κίνησης όπως έχουν υπολογιστεί από το στάδιο της προεπεξεργασίας ενώ στις υπόλοιπες σειρές βρίσκονται οι παράγωγοι των παραμέτρων αυτών.



Σχήμα 5.3 Ο πίνακας σχεδιασμού ενός υποκειμένου που χρησιμοποιήθηκε στο πρώτο στάδιο της ανάλυσης.

5.3.2.3 Υπολογισμός των β και ε στα fMRI δεδομένα

Το ΓΓΜ στην προηγούμενη ενότητα (Ενότητα 5.3.2.1) υποθέτει ότι το σφάλμα ε έχει μέση τιμή μηδέν και διακύμανση $I\sigma^2$, δηλαδή είναι ανεξάρτητο και ομοιόμορφα κατανεμημένο. Ωστόσο, στα fMRI δεδομένα όπου υπάρχουν χρονικές συσχετίσεις που οφείλονται σε φυσιολογικά φαινόμενα καθώς και στην αστάθεια του σαρωτή, το σφάλμα δεν είναι ανεξάρτητο $\varepsilon \sim N(0, V\sigma^2)$, όπου $V \neq I$ είναι ο πίνακας συσχέτισης.

Αντίστοιχα με την περίπτωση της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που αναλύθηκε προηγουμένως, η εκτίμηση του σφάλματος ε θα είναι: $e = (I - X^+)Y$, όπου το $X^+ = X(X^T V^{-1} X)^{-1} X^T V^{-1}$. Συνεπώς, η μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων θα δώσει λύση:

$$\hat{\beta} = X^+ Y = (X^T V^{-1} X)^{-1} X^T V^{-1} Y \quad (\text{Εξίσωση 5.13})$$

Ο λόγος ύπαρξης του V είναι ο θόρυβος λόγω της φυσιολογίας του ανθρώπου, ο οποίος δεν μπορεί να μοντελοποιηθεί. Το σφάλμα μοντελοποιείται σαν μια στοχαστική διαδικασία. Αυτό επιτυγχάνεται συνήθως με τη χρήση ενός μοντέλου αυτοπαλινδρόμησης πρώτης τάξης (autoregressive model – AR(1)) $\varepsilon_t = \phi \varepsilon_{t-1} + u_t$, όπου το $u_t \sim N(0, \sigma^2)$, το ϕ είναι μια σταθερά του μοντέλου και ο όρος σφάλματος ε_t εξαρτάται από τον προηγούμενο όρο σφάλματος ε_{t-1} . Η συνάρτηση αυτοσυσχέτισης (autocorrelation function – ACF) του AR(1) μεταξύ δύο διαφορετικών χρονικών στιγμών εξαρτάται από το πόσο κοντά βρίσκονται αυτές οι χρονικές στιγμές μεταξύ τους και δίνεται από την ακόλουθη σχέση:

$$\rho(h) = \begin{cases} 1 & \text{αν } h=0 \\ \phi^{|h|} & \text{αν } h \neq 0 \end{cases}$$

όπου το h είναι η καθυστέρηση (lag). Οπότε, αν το h είναι διάφορο του μηδενός, το ε_t συγκλίνει με ταχύτητα ανάλογη του $\phi^{|h|}$. Σε ένα AR(1), ο πίνακας συσχέτισης V ο οποίος είναι σημαντικός για την εκτίμηση του ΓΓΜ δίνεται από την ακόλουθη σχέση:

$$V = \begin{pmatrix} 1 & \varphi & \varphi^2 & \dots & \varphi^{n-1} \\ \varphi & 1 & \varphi & \dots & \varphi^{n-2} \\ \varphi^2 & \varphi & 1 & \dots & \varphi^{n-3} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi^{n-1} & \varphi^{n-2} & \varphi^{n-3} & \dots & 1 \end{pmatrix}$$

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι από την Εξίσωση 5.13, για τον υπολογισμό του $\hat{\beta}$ θα πρέπει να έχει καθοριστεί το V . Ωστόσο, για τον καθορισμό του V θα πρέπει το β να είναι γνωστό. Για να παρακαμφθεί αυτό το πρόβλημα χρησιμοποιείται μια επαναληπτική διαδικασία. Αρχικά, υποθέτοντας ότι το $V=I$ (ο I είναι ο μοναδιαίος πίνακας) και εφαρμόζοντας τη λύση των ελαχίστων τετραγώνων, υπολογίζονται κάποιες εκτιμήσεις των παραμέτρων V από την Εξίσωση 5.13. Έπειτα, χρησιμοποιώντας τις εκτιμήσεις του πίνακα συσχέτισης $\hat{V}$ από το προηγούμενο βήμα, υπολογίζεται ξανά μια καινούρια εκτίμηση του $\hat{\beta}$. Η διαδικασία αυτή συνεχίζεται έως ότου υπάρξει σύγκλιση μεταξύ των $\hat{\beta}$ και $\hat{V}$ σε κάποια τιμή. Ο υπολογισμός των $\hat{\beta}$ και $\hat{V}$ συνήθως επιτυγχάνεται με τη μέθοδο της μέγιστης πιθανοφάνειας (maximum likelihood) κατά την οποία οι εκτιμητές της μέγιστης πιθανοφάνειας λαμβάνονται μεγιστοποιώντας τη λογαριθμική πιθανοφάνεια:

$$l(\lambda) = -\frac{1}{2} \log(|V|) - \frac{1}{2} (Y - X\hat{\beta})^T V^{-1} (Y - X\hat{\beta})$$

όπου το λ αποτελεί τις παραμέτρους που σχετίζονται με το V .

5.3.2.4 Κατασκευή Χαρτών Ενεργοποίησης

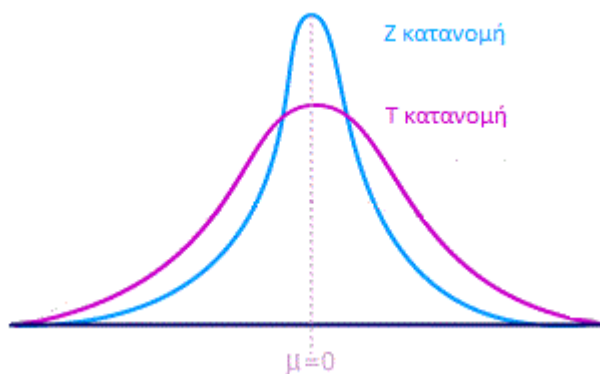
Προηγουμένως έγινε περιγραφή της διαδικασίας που απαιτείται για τη μοντελοποίηση και την εκτίμηση των παραμέτρων τόσο του σήματος όσο και του θορύβου. Έχοντας πλέον αυτές τις εκτιμήσεις (δηλαδή τα β και τα ϵ) είναι δυνατός ο έλεγχος της γραμμικής συσχέτισης ανάμεσα στην εξαρτημένη μεταβλητή Y και τις ανεξάρτητες μεταβλητές X . Στην περίπτωση που υπάρχει συσχέτιση στη χρονοσειρά ενός τρισδιάστατου εικονοστοιχείου τότε αυτό θεωρείται

ενεργοποιημένο σε συσχέτιση με τη διέγερση. Στην αντίθετη περίπτωση που δεν υπάρχει κάποια συσχέτιση τότε θεωρείται απενεργοποιημένο.

5.3.2.4.1 Στατιστικός έλεγχος υποθέσεων

Ο στατιστικός έλεγχος υποθέσεων είναι μια μέθοδος που ελέγχει δύο υποθέσεις. Η μία υπόθεση συμβολίζεται με H_0 και ονομάζεται *μηδενική υπόθεση* (null hypothesis), και η άλλη με H_1 και ονομάζεται *εναλλακτική υπόθεση* (alternative hypothesis). Η μηδενική υπόθεση βασίζεται στην υπόθεση ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση της χρονοσειράς του εικονοστοιχείου με τον πίνακα σχεδιασμού που έχει δημιουργηθεί. Απόρριψη αυτής της υπόθεσης θα σημαίνει ότι ισχύει η εναλλακτική υπόθεση H_1 , δηλαδή ότι το εικονοστοιχείο είναι ενεργοποιημένο σε συσχέτιση με τον πίνακα σχεδιασμού. Ωστόσο, υπάρχει η περίπτωση εμφάνισης σφαλμάτων (σφάλμα τύπου I και σφάλμα τύπου II). Τα σφάλματα τύπου I προκύπτουν όταν η H_0 είναι αληθής αλλά εμφανίζεται συσχέτιση της χρονοσειράς με τον πίνακα σχεδιασμού, δηλαδή λανθασμένα ισχύει η H_1 , ενώ είναι αληθής η H_0 . Ανάλογα, τα σφάλματα τύπου II προκύπτουν όταν λανθασμένα ισχύει η H_0 , ενώ είναι αληθής η H_1 (Παράρτημα).

Η απόρριψη ή μη της H_0 καθορίζεται από την ανεκτικότητα σε σφάλματα τύπου II. Η ανεκτικότητα αυτή καθορίζεται από το επίπεδο σημαντικότητας (level of significance – p) που επιλέγεται. Θέτοντας για παράδειγμα το επίπεδο σημαντικότητας στο 0.05, σημαίνει ότι το 5% των μη ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων θα παρουσιάσουν ενεργοποίηση [6]. Το p μπορεί να υπολογιστεί για το κάθε τρισδιάστατο εικονοστοιχείο ξεχωριστά εφόσον είναι γνωστή η κατανομή που ακολουθεί το δείγμα. Η κατανομή η οποία χρησιμοποιείται στο fMRI είναι η T-κατανομή (Σχήμα 5.4).



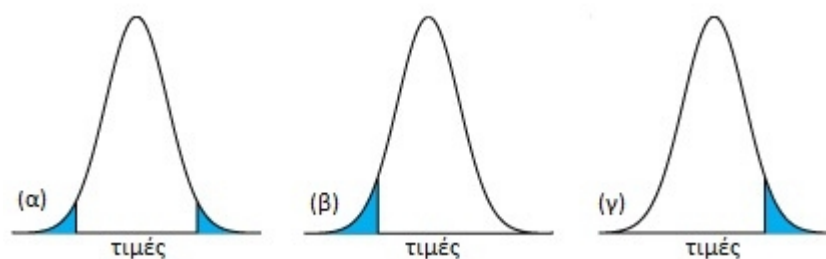
Σχήμα 5.4 T και Z κατανομές.

Η T-κατανομή δίνεται από τη σχέση:

$$T = \frac{con^T \hat{\beta}}{\sqrt{V \hat{a}r(con^T \hat{\beta})}} \quad (\text{Εξίσωση 5.14})$$

όπου έχει T-(n+1) βαθμούς ελευθερίας και ο con αποτελεί έναν πίνακα αντίθεσης που καθορίζει ποιά επίδραση ή ποιές επιδράσεις θα μελετηθούν στο πείραμα [6]. Παράλληλα, ο πίνακας αντίθεσης con είναι αυτός που θα δημιουργήσει έναν χάρτη αντίθεσης. Όσο μεγαλύτερη είναι αυτή η αντίθεση τόσο μεγαλύτερη είναι η συσχέτιση της χρονοσειράς του συγκεκριμένου τρισδιάστατου εικονοστοιχείου με τον πειραματικό σχεδιασμό. Συχνά, οι T στατιστικοί χάρτες μετατρέπονται σε Z στατιστικούς χάρτες, δηλαδή μετατρέπονται σε μια μοναδιαίας διακύμανσης γκαουσιανή κατανομή (η οποία είναι ανεξάρτητη από τους βαθμούς ελευθερίας).

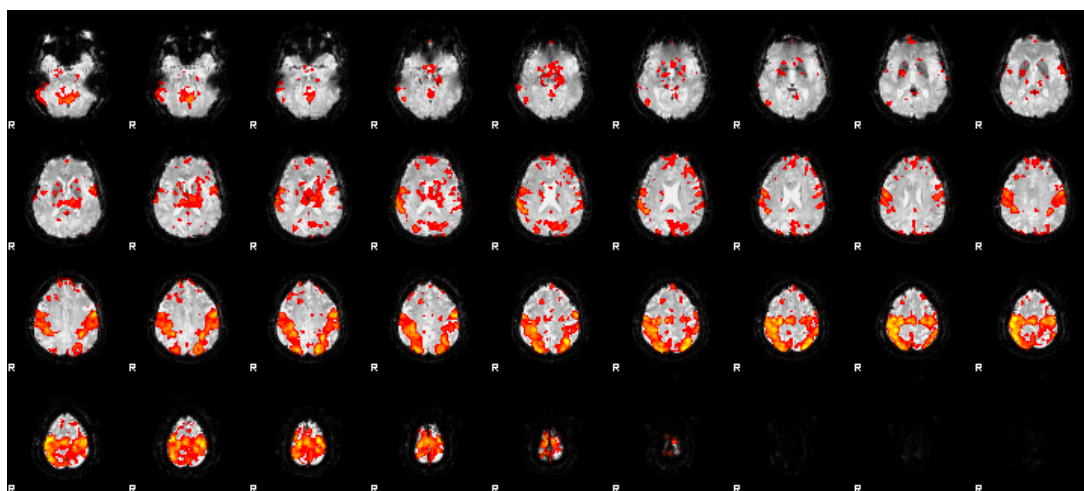
Ο υπολογισμός των p τιμών για όλα τα εικονοστοιχεία του εγκεφάλου καθορίζεται από το είδος της στατιστικής ανάλυσης που έχει επιλεγεί. Ανάλογα με το αν υπάρχει ενδιαφέρον στις θετικές ή στις αρνητικές ή και στις δύο τιμές της κατανομής ταυτόχρονα, η στατιστική ανάλυση μπορεί να είναι one-tailed (θετική/αρνητική) ή two-tailed αντίστοιχα (Σχήμα 5.5).



Σχήμα 5.5 (α): two-tailed με $p = 0.05$, (β): θετικό one-tailed με $p = 0.05$, (γ): αρνητικό one-tailed με $p=0.05$.

Για μια θετική ή αρνητική one-tailed υπόθεση το p-value είναι: $P(T_{T-(n+1)} \geq t)$ και $P(T_{T-(n+1)} \leq -t)$ αντίστοιχα, ενώ για μία two-tailed είναι $P(T_{T-(n+1)} \geq |t|)$.

Μετά τον υπολογισμό των p τιμών για όλα τα εικονοστοιχεία, προκύπτει ένας στατιστικός χάρτης όπως αυτός του Σχήματος 5.6.



Σχήμα 5.6 Στατιστικός χάρτης σε επίπεδο εξεταζόμενου όπου εντοπίζονται ενεργοποιημένες περιοχές με βάση ερέθισμα που προέκυψε από χτύπημα δακτύλων του χεριού με τον αντίχειρα.

5.3.2.5 Ανάλυση σε επίπεδο ομάδων

Η προηγούμενη ενότητα επικεντρώθηκε στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων σε επίπεδο ενός υποκειμένου. Η ενότητα αυτή θα επικεντρωθεί στον τρόπο με τον οποίο πρέπει να συνδυαστούν τα αποτελέσματα (στατιστικοί χάρτες) του κάθε υποκειμένου ώστε να εφαρμοστεί ανάλυση σε επίπεδο ομάδων (group analysis). Για την επίτευξη του σκοπού αυτού, θα πρέπει ο στατιστικός χάρτης του κάθε υποκειμένου να έχει υπολογιστεί με τον ίδιο πίνακα σχεδιασμού. Επίσης, θα πρέπει πρώτα να έχει πραγματοποιηθεί χωρική κανονικοποίηση των χαρτών (Ενότητα 4.7) ώστε όταν γίνει επιλογή κάποιου τρισδιάστατου εικονοστοιχείου, αυτό να είναι το ίδιο σε όλα τα υποκείμενα.

Όπως συνέβη και στην ανάλυση σε επίπεδο υποκειμένου, έτσι και στην ανάλυση σε επίπεδο ομάδων το κάθε τρισδιάστατο εικονοστοιχείο του χάρτη αντίθεσης υπολογίζεται ξεχωριστά (massive multivariate analysis). Υποθέτοντας ότι υπάρχουν N υποκείμενα, τότε για το υποκείμενο k ισχύει:

$$Y_k = X_k \beta_k + \varepsilon_k \quad \text{με} \quad \varepsilon_k \sim N(0, V_k)$$

Ο συνδυασμός των δεδομένων από όλους τους εξεταζόμενους θα παράξει τους παρακάτω πίνακες:

$$Y = \begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_N \end{bmatrix}, \quad X = \begin{bmatrix} X_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & X_2 & & 0 \\ & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & X_N \end{bmatrix}, \quad \beta = \begin{bmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_N \end{bmatrix}, \quad \varepsilon = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \vdots \\ \varepsilon_N \end{bmatrix} \quad \text{και} \quad V = \begin{bmatrix} V_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & V_2 & & 0 \\ & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & V_N \end{bmatrix}$$

με το μοντέλο της ανάλυσης σε επίπεδο ομάδων να αναπαριστάται από την παρακάτω εξίσωση:

$$\beta = X_g \beta_g + \varepsilon \quad \text{με} \quad \varepsilon \sim N(0, V_g)$$

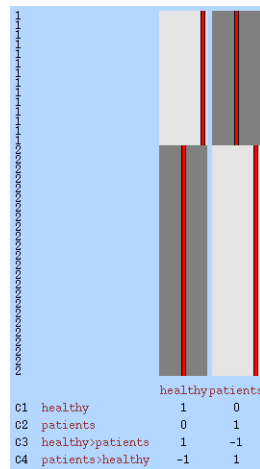
όπου τα β είναι οι παράμετροι που υπολογίστηκαν κατά την πρώτη ανάλυση, το X_g είναι ο πίνακας σχεδιασμού του επιπέδου ανάλυσης ομάδων, τα β_q είναι οι συντελεστές γραμμικής παλινδρόμησης και το ε είναι όρος σφάλματος για αυτήν την ανάλυση.

Ο πίνακας σχεδιασμού X_g χρησιμοποιείται για το διαχωρισμό της ομάδας στην οποία ανήκει ο κάθε εξεταζόμενος και έχει την παρακάτω μορφή:

$$X_g = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}^T \text{ και } \beta_g = \begin{bmatrix} \beta_{g1} \\ \beta_{g2} \end{bmatrix}$$

Με βάση τον παραπάνω πίνακα εάν η υπόθεση αφορά την εύρεση ενεργοποιήσεων στην πρώτη ομάδα, χωρίς να υπάρχει ενδιαφέρον για την δεύτερη ομάδα, τότε ο κατάλληλος πίνακας αντίθεσης είναι ο $c = [1 \ 0]$. Αντίστοιχα, εάν το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στις ενεργοποιήσεις της δεύτερης ομάδας, ο πίνακας αντίθεσης που χρησιμοποιείται είναι ο $c = [0 \ 1]$. Επιπλέον, μπορεί να γίνει έλεγχος για τις διαφορετικές ενεργοποιήσεις στις δύο ομάδες. Η μηδενική υπόθεση σε αυτή τη περίπτωση είναι η $H_0: \beta_{g1} = \beta_{g2}$ και η εναλλακτική η $H_1: \beta_{g1} - \beta_{g2} = 0$. Σε αυτήν την περίπτωση, ο πίνακας αντιθέσεων που πρέπει να χρησιμοποιηθεί είναι ο $c = [1 \ -1]$ ή ο $c = [-1 \ 1]$.

Ο πίνακας σχεδιασμού σε επίπεδο ομάδων για την παρούσα έρευνα αναπαριστάται στο Σχήμα 5.7. Σε αυτό το σημείο χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση FLAME1 του FSL που χρησιμοποιεί μια εξελιγμένη συνάρτηση κόστους για τον υπολογισμό των β_g .



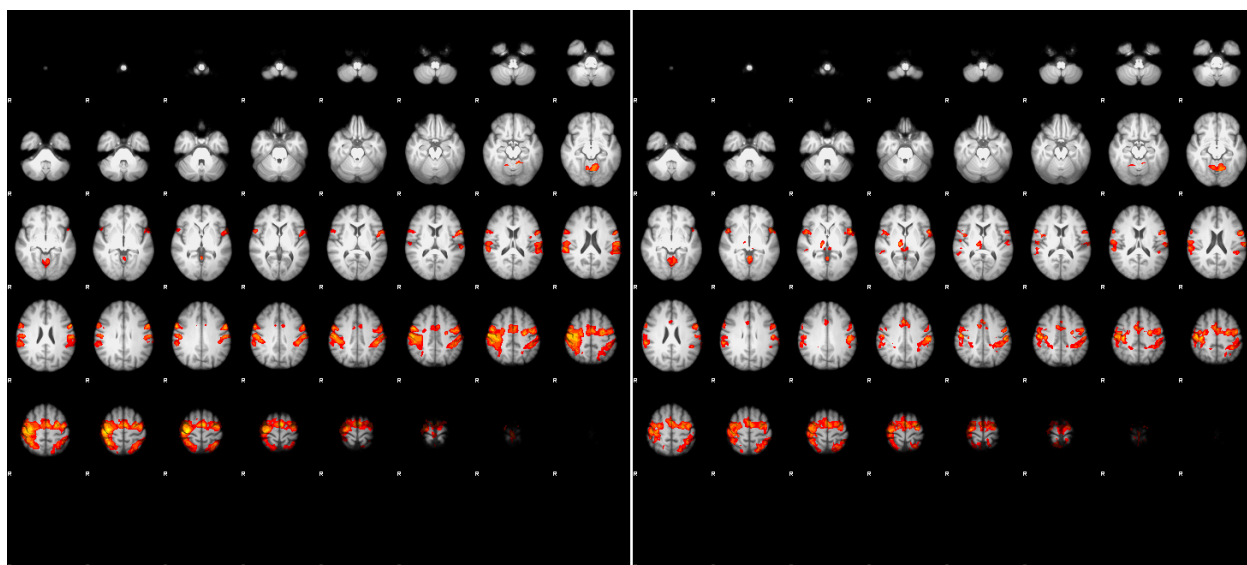
Σχήμα 5.7 Ο πίνακας σχεδιασμού που χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση σε επίπεδο ομάδων για τα δεδομένα από το *finger-tapping* πείραμα. Ο ίδιος πίνακας σχεδιασμού χρησιμοποιήθηκε και για το αριστερό και για το δεξί *finger-tapping* πείραμα.

Έπειτα από τον υπολογισμό των β_g για όλα τα εικονοστοιχεία του εγκεφάλου, παράγονται οι χάρτες αντίθεσης. Στην Εξίσωση 5.14 ο αριθμητής δείχνει το μέγεθος ενεργοποίησης ενώ ο παρονομαστής την αβεβαιότητα του μεγέθους ενεργοποίησης (τυπική απόκλιση). Όταν ο T παρουσιάζεται σαν εικόνα, αναπαριστά μια χωρικά εκτεταμένη στατιστική διαδικασία η οποία αντανακλά τη σημαντικότητα των ενεργοποιήσεων που υπαγορεύει η αντίθεση c. Στο παρόν πείραμα η παραπάνω στατιστική διαδικασία εφαρμόστηκε για τέσσερις διαφορετικούς πίνακες αντίθεσης (contrast maps), $c_1=[1 \ 0]$, $c_2=[0 \ 1]$, $c_3=[1 \ -1]$ και $c_4=[-1 \ 1]$, όπου ελέγχουν αντίστοιχα τις μηδενικές υποθέσεις: $H_0:\beta_{g1}=0$, $H_0:\beta_{g2}=0$, $H_0:\beta_{g1}-\beta_{g2}=0$, $H_0:\beta_{g2}-\beta_{g1}=0$, όπου το β_{g1} αναφέρεται στην ομάδα των υγιών και το β_{g2} αναφέρεται στην ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Εφαρμόστηκε κατωφλίωση $p_{\text{uncorrected}} \leq 0.001$ καθώς και έλεγχος για το μέγεθος των συστάδων (clusters) με $p \leq 0.05$ στο σύνολο των στατιστικών παραμετρικών χαρτών.

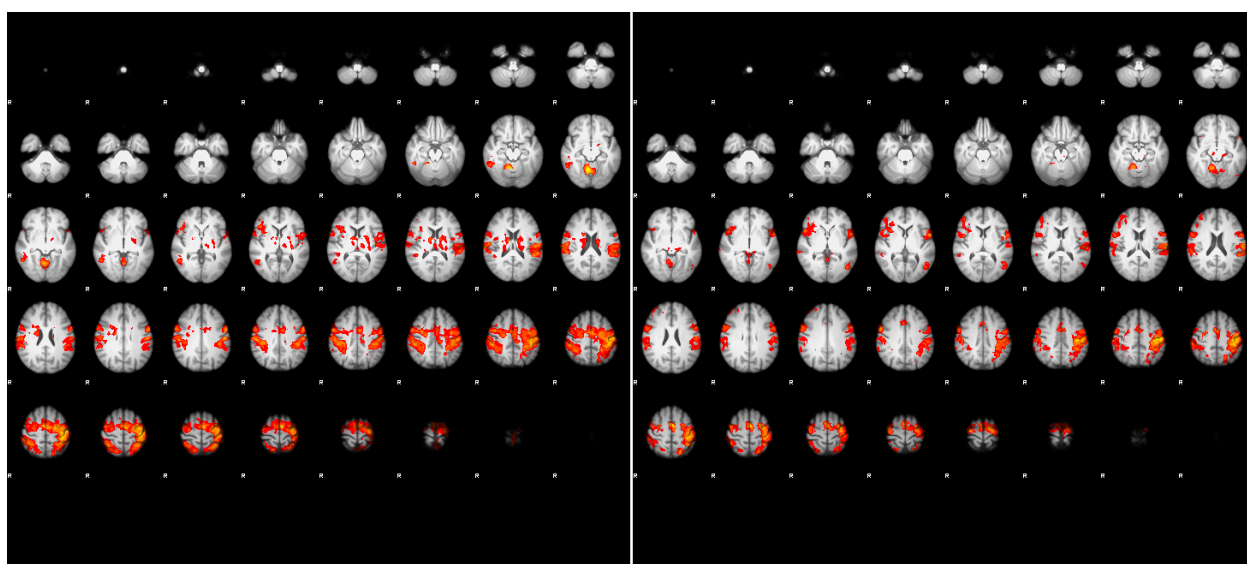
5.4 Αποτελέσματα

Για τους υγιείς παρατηρούμε ότι εντοπίζεται διέγερση σε αναμενόμενη περιοχή του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα, κατά την διάρκεια του αριστερού finger tapping πειράματος παρουσιάζεται ενεργοποίηση του δεξιού ημισφαιρίου στην περιοχή του προκινητικού φλοιού, του βασικού σωματοαισθητικού φλοιού, του βασικού κινητικού φλοιού, της φλοιονωτιαίας οδού καθώς και της αριστερής παρεγκεφαλίτιδας. Αντίστοιχα, στους ασθενείς εντοπίζονται ενεργοποιήσεις στον βασικό σωματοαισθητικό φλοιό, στη φλοιονωτιαία οδό καθώς και σε μικρότερα τμήματα του βασικού κινητικού φλοιού και του προκινητικού φλοιού.

Κατά τη διάρκεια του δεξιού finger tapping πειράματος για την ομάδα των υγιών παρουσιάζεται ενεργοποίηση του αριστερού ημισφαιρίου στην περιοχή του βασικού σωματοαισθητικού φλοιού, του βασικού κινητικού φλοιού, της φλοιονωτιαίας οδού, του προκινητικού φλοιού καθώς και της δεξιάς παρεγκεφαλίτιδας. Αντίστοιχα, για την ομάδα των ασθενών παρουσιάζονται όμοιες ενεργοποιήσεις με εξαίρεση την δεξιά παρεγκεφαλίτιδα. Ο στατιστικός χάρτης που προέκυψε για το αριστερό finger-tapping πείραμα φαίνεται στο Σχήμα 5.8 ενώ για το δεξί φαίνεται στο Σχήμα 5.9. Οι χάρτες από τις αντιθέσεις c_3 και c_4 δεν παρουσιάζονται διότι δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες για κανένα από τα δύο πειράματα, δηλαδή μετά την κατωφλίωση δεν επέζησε καμία συστάδα (cluster).



Σχήμα 5.8 Αριστερά: Τα εικονοστοιχεία που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημαντικότητα (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για την ομάδα ελέγχου για το αριστερό finger-tapping πείραμα. Δεξιά: Τα εικονοστοιχεία που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημαντικότητα για την ομάδα ασθενών για το αριστερό finger-tapping πείραμα. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση, δηλαδή το αριστερό ημισφαίριο, όπως φαίνεται στην εικόνα, συμβολίζει το δεξί ημισφαίριο των υποκειμένων και αντίστοιχα το δεξί ημισφαίριο της εικόνας συμβολίζει το αριστερό ημισφαίριο των υποκειμένων.



Σχήμα 5.9 Αριστερά: Τα εικονοστοιχεία που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημαντικότητα (έχουν ενεργοποιηθεί σε συνάφεια με την αναμενόμενη HRF) για την ομάδα ελέγχου για το δεξί finger-tapping πείραμα. Δεξιά: Τα εικονοστοιχεία που βρέθηκαν να έχουν στατιστική σημαντικότητα για την ομάδα ασθενών για το δεξί finger-tapping πείραμα. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.

5.5 Συμπεράσματα

Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν η εξερεύνηση πιθανών διαφορών στην ενεργοποίηση περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με τις λειτουργίες της κίνησης σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά από θεραπεία με χημειοθεραπεία. Όπως αναφέρθηκε εκτενώς στο Κεφάλαιο 2 αλλά και στην εισαγωγή αυτού του κεφαλαίου, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός δημοσιευμένων ερευνών (νευρογνωστικών, MRI, DTI, fMRI) που επισημαίνουν την ύπαρξη γνωστικών και κινητικών δυσλειτουργιών καθώς και δομικών αλλαγών στον εγκέφαλο ασθενών με καρκίνο του μη ΚΝΣ. Στον ΜΚΠ, οι νευρολογικές αξιολογήσεις των ασθενών έχουν καταδείξει την ύπαρξη γνωστικών διαταραχών. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει πραγματοποιηθεί κάποια έρευνα που να έχει εφαρμόσει την τεχνική fMRI βασισμένη σε κάποιο ερέθισμα για να εξετάσει τον εντοπισμό λειτουργικών διαφορών στον εγκέφαλο σε ασθενείς με ΜΚΠ. Όλες οι έρευνες που έχουν συνταχθεί αφορούν αποκλειστικά ασθενείς με καρκίνο του μαστού πριν και μετά από επικουρική χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών κατέδειξαν ένα σταθερό μοτίβο υπο-ενεργοποιήσεων στον προμετωπιαίο, στο βρεγματικό και στον προκινητικό φλοιό κατά τη διάρκεια διάφορων πειραμάτων εκτελεστικής λειτουργίας σε επιζώντες με καρκίνο του μαστού μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας.

Στην παρούσα έρευνα ωστόσο δεν παρατηρήθηκε κάποια λειτουργική διαφοροποίηση στην ευρύτερη περιοχή του κινητικού φλοιού στους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με την ομάδα υγιών. Παράλληλα, στη στατιστική ανάλυση που αναπτύχθηκε για την κάθε ομάδα ξεχωριστά, εντοπίστηκαν αναμενόμενες ενεργοποιήσεις στον κινητικό φλοιό και για τις δύο ομάδες. Προηγούμενες έρευνες που αναπτύχθηκαν από το παρόν εργαστήριο [7–9] έδειξαν χαμηλότερες ενεργοποιήσεις στο βασικό σωματοαισθητικό φλοιό, στο βασικό κινητικό φλοιό, στη φλοιονωτιαία οδό, στον προκινητικό φλοιό και στη παρεγκεφαλίτιδα στους ασθενείς με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία σε σύγκριση με του υγείς εξεταζόμενους. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να είναι επηρεασμένα από το μικρό δείγμα ασθενών και υγιών που συμμετείχαν μέχρι εκείνη τη στιγμή στην παρούσα έρευνα. Τα τωρινά αποτελέσματα δείχνουν ότι οι απλές κινητικές λειτουργίες των ασθενών με ΜΚΠ δεν επηρεάζονται αρνητικά από τη χημειοθεραπεία. Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να εστιάσουν στη μελέτη λειτουργικών διαφοροποιήσεων στην

περιοχή του κινητικού φλοιού σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά από τη θεραπεία με ΠΚΑ ώστε να εκτιμηθεί η προέλευση εφόσον υπάρχουν κινητικών δυσλειτουργιών.

Βιβλιογραφία

- [1] de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, van Dam FSAM, Nederveen AJ, et al. Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Hum Brain Mapp.* 2011 Aug;32(8):1206–19.
- [2] Conroy SK, McDonald BC, Smith DJ, Moser LR, West JD, Kamendulis LM, et al. Alterations in brain structure and function in breast cancer survivors: effect of post-chemotherapy interval and relation to oxidative DNA damage. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jan;137(2):493–502.
- [3] Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Arch Neurol.* 2011 Nov;68(11):1447–53.
- [4] McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Alterations in Brain Activation During Working Memory Processing Associated With Breast Cancer and Treatment: A Prospective Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 10;30(20):2500–8.
- [5] Kesler SR, Bennett FC, Mahaffey ML, Spiegel D. Regional brain activation during verbal declarative memory in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2009 Nov 1;15(21):6665–73.
- [6] López Zunini RA, Scherling C, Wallis N, Collins B, MacKenzie J, Bielajew C, et al. Differences in verbal memory retrieval in breast cancer chemotherapy patients compared to healthy controls: a prospective fMRI study. *Brain Imaging Behav.* 2013 Dec;7(4):460–77.
- [7] Kesler SR, Blayney DW. Neurotoxic Effects of Anthracycline- vs Nonanthracycline-Based Chemotherapy on Cognition in Breast Cancer Survivors. *JAMA Oncol.* 2016 Feb;2(2):185–92.
- [8] Jung MS, Zhang M, Askren MK, Berman MG, Peltier S, Hayes DF, et al. Cognitive dysfunction and symptom burden in women treated for breast cancer: a prospective behavioral and fMRI analysis. *Brain Imaging Behav.* 2017 Feb;11(1):86–97.

- [9] Cimprich B, Reuter-Lorenz P, Nelson J, Clark PM, Therrien B, Normolle D, et al. Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010 Mar;32(3):324–31.
- [10] Scherling C, Collins B, Mackenzie J, Bielajew C, Smith A. Prechemotherapy differences in response inhibition in breast cancer patients compared to controls: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(5):543–60.
- [11] Scherling C, Collins B, Mackenzie J, Bielajew C, Smith A. Pre-chemotherapy differences in visuospatial working memory in breast cancer patients compared to controls: an fMRI study. *Front Hum Neurosci*. 2011;5:122.
- [12] Conroy SK, McDonald BC, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Chemotherapy-induced amenorrhea: a prospective study of brain activation changes and neurocognitive correlates. *Brain Imaging Behav*. 2013 Dec;7(4):491–500.
- [13] Askren MK, Jung M, Berman MG, Zhang M, Therrien B, Peltier S, et al. Neuromarkers of fatigue and cognitive complaints following chemotherapy for breast cancer: a prospective fMRI investigation. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Sep;147(2):445–55.
- [14] Deprez S, Vandenbulcke M, Peeters R, Emsell L, Smeets A, Christiaens M-R, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced alterations in brain activation during multitasking and its relation with cognitive complaints. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Jul 1;32(19):2031–8.
- [15] Stouten-Kemperman MM, de Ruiter MB, Boogerd W, Veltman DJ, Reneman L, Schagen SB. Very Late Treatment-Related Alterations in Brain Function of Breast Cancer Survivors. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2015 Jan;21(1):50–61.
- [16] Menning S, de Ruiter MB, Veltman DJ, Koppelmans V, Kirschbaum C, Boogerd W, et al. Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment--the role of fatigue. *NeuroImage Clin*. 2015;7:547–54.
- [17] Ferguson RJ, McDonald BC, Saykin AJ, Ahles TA. Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3866–70.
- [18] Dumas JA, Makarewicz J, Schaubhut GJ, Devins R, Albert K, Dittus K, et al. Chemotherapy Altered Brain Functional Connectivity in Women with Breast Cancer: A Pilot Study. *Brain Imaging Behav* [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 Jun 27];7(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3852152/>
- [19] Scherling C, Collins B, MacKenzie J, Lepage C, Bielajew C, Smith A. Structural Brain Differences in Breast Cancer Patients Compared to Matched Controls Prior to Chemotherapy. *Int J Biol*. 2012 Apr 1;4(2):3.

- [20] Bruno J, Hosseini SMH, Kesler S. Altered resting state functional brain network topology in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Neurobiol Dis.* 2012 Dec;48(3):329–38.
- [21] Piccirillo JF, Hardin FM, Nicklaus J, Kallogjeri D, Wilson M, Ma CX, et al. Cognitive impairment after chemotherapy related to atypical network architecture for executive control. *Oncology.* 2015;88(6):360–8.
- [22] de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, Caan M, Douaud G, et al. Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: Converging results from multimodal magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp.* 2012 Dec 1;33(12):2971–83.
- [23] Jenkinson M, Pechaud M, Smith S. {BET2: MR}-Based Estimation of Brain, Skull and Scalp Surfaces. In 2005.
- [24] Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage.* 2002 Oct;17(2):825–41.
- [25] Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage.* 2009 Oct 15;48(1):63–72.
- [26] Xingfeng L. *Functional Magnetic Resonance Imaging Processing* | Xingfeng Li | Springer. Springer Publishing Company, Incorporated; 2013.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΜΕΛΕΤΗ ΕΥΡΕΣΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΚΠ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

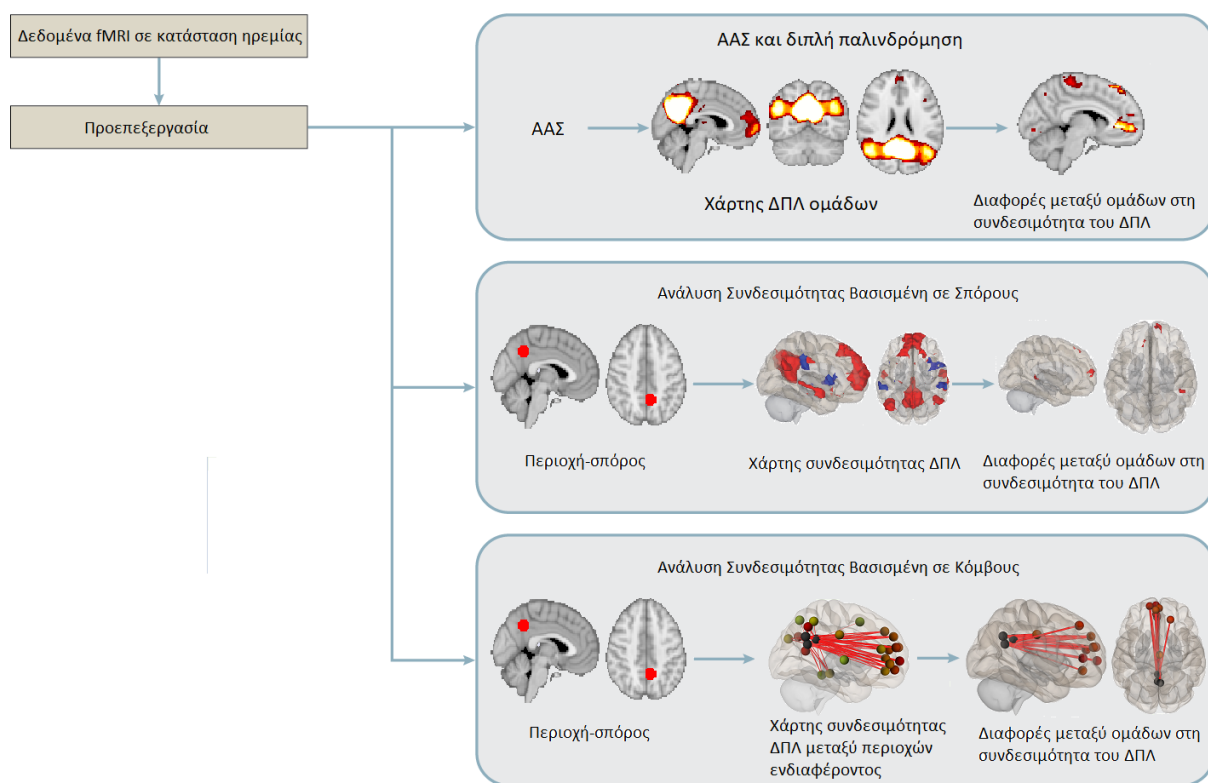
6.1 Εισαγωγή

Όπως αναφέρθηκε στην [Ενότητα 2.6](#), υπάρχει ένας αριθμός δημοσιευμένων νευροδιαγνωστικών εργασιών που επισημαίνουν την ύπαρξη γνωστικών δυσλειτουργιών σε διάφορες εγκεφαλικές λειτουργίες όπως είναι η εκτελεστική, η προσοχή, η γλωσσική απόδοση, η μνήμη και ο συντονισμός της κίνησης σε ασθενείς με ΜΚΠ. Από τις εργασίες αυτές, κάποιες υποστηρίζουν ότι η ύπαρξη των δυσλειτουργιών αυτών πηγάζει από την ΠΚΑ [1–3], ενώ υπάρχουν άλλες που υποστηρίζουν την ύπαρξη γνωστικών δυσλειτουργιών πριν τη χρήση της ΠΚΑ και αμέσως μετά από τη θεραπεία με χημειοθεραπεία [4–7]. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν έχει πραγματοποιηθεί κάποια έρευνα που να εξετάζει την ύπαρξη ανωμαλιών στην εγκεφαλική δραστηριότητα σε ασθενείς με ΜΚΠ με χρήση της μεθόδου fMRI σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state fMRI). Αυτό πιθανόν προκύπτει επειδή ο ΜΚΠ σχετίζεται με βραχύτερη επιβίωση και απαιτούνται πρόσθετες θεραπείες (ΠΚΑ) καθιστώντας αρκετά δύσκολη τη συλλογή δεδομένων από το συγκεκριμένο πληθυσμό. Συνεπώς, η μελέτη των επιπτώσεων της χημειοθεραπείας στη γνωστική λειτουργία σε αυτό τον πληθυσμό παραμένει πρόκληση.

Παρόλαυτα, μια πρόσφατη εργασία [8] κατέδειξε ανώμαλη συμπεριφορά στη λειτουργική συνδεσιμότητα του ΔΠΛ σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα μετά από χημειοθεραπεία. Κατά παρόμοιο τρόπο, ένας ικανοποιητικός αριθμός εργασιών [9–11] σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, κατέδειξε αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα του ΔΠΛ, δείχνοντας τη χημειοθεραπεία ως τη βασική αιτία που τις προκαλεί. Παράλληλα, εκτός από το ΔΠΛ, οι επιστήμονες ερεύνουν το ΔΠ το οποίο εμπλέκεται σε λειτουργίες γνωστικής επεξεργασίας όπως η προσοχή, η εκτελεστική λειτουργία και η βραχυπρόθεσμη μνήμη. Συγκεκριμένα, μια

εργασία fMRI σε κατάσταση ηρεμίας [9] που εξέτασε την επίδραση της χημειοθεραπείας στη λειτουργική συνδεσιμότητα σε πληθυσμό με καρκίνο του μαστού, κατέδειξε διακοπές στη συνδεσιμότητα εντός του ΔΠ. Επιπροσθέτως, μια πρόσφατη ανασκόπηση 14 μελετών fMRI [12] σε πληθυσμούς με καρκίνο του μη ΚΝΣ, κατέδειξε μειωμένη ενεργοποίηση σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την εκτελεστική λειτουργία και την επεισοδιακή μνήμη.

Στόχος της έρευνας που περιγράφεται στο κεφάλαιο είναι να διερευνηθεί η επίδραση της χημειοθεραπείας στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου ασθενών με ΜΚΠ. Δεδομένου ότι οι ανωτέρω μελέτες λειτουργικής απεικόνισης [8-12] έχουν προτείνει μεταβολές μετά από χημειοθεραπεία σε λειτουργίες που σχετίζονται με τα δίκτυα ΔΠΛ και ΔΠ, υποθέσαμε ότι και τα δύο αυτά δίκτυα θα παρουσιάσουν διαταραχές στον πληθυσμό με ΜΚΠ. Επιπροσθέτως, με βάση τις ενδείξεις από τις νευρογνωστικές αξιολογήσεις για εξασθενημένο συντονισμό των κινήσεων σε ασθενείς με ΜΚΠ, εξετάστηκε το Αισθητικοκινητικό Δίκτυο (ΑΚΔ) του εγκεφάλου για πιθανές μεταβολές που μπορεί να εξηγήσουν τις υποκείμενες διεργασίες που ακολουθούν αυτές τις ενδείξεις. Στο πείραμα κατάστασης ηρεμίας έλαβαν μέρος εικοσιτέσσερις ασθενείς με ΜΚΠ μετά τη διεκπεραίωση των χημειοθεραπειών τους, με παρόμοιο κύκλο φαρμάκων, και πριν διεξαχθεί η ΠΚΑ, καθώς και δεκατέσσερα υγιή υποκείμενα σαν ομάδα αναφοράς/ελέγχου (control group). Τέσσερις ασθενείς με ΜΚΠ και ένας υγιής εξεταζόμενος αποκλείστηκαν από τη διαδικασία της ανάλυσης των δεδομένων λόγω θορύβου στα δεδομένα και ένας ασθενής με ΜΚΠ αποκλείστηκε λόγω μεταστατικών όγκων στον εγκέφαλο. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον [Πίνακα 5.1](#) του Κεφαλαίου 5. Στην παρούσα έρευνα, εφαρμόστηκαν διάφορες μέθοδοι λειτουργικής συνδεσιμότητας με στόχο να χαρακτηριστούν με τη μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια τόσο τα συγκεκριμένα δίκτυα όσο και οι μεταβολές εντός αυτών των δικτύων στους ασθενείς με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία. Οι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν είναι η Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών (ΑΑΣ), η Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους και η Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους (Σχήμα 6.1). Η παρούσα μελέτη, αποτελεί την πρώτη προσπάθεια καταγραφής λειτουργικών διαταραχών συνδεσιμότητας σε πληθυσμό με ΜΚΠ.



Σχήμα 6.1 Σχηματική αναπαράσταση των μεθοδολογικών προσεγγίσεων λειτουργικής συνδεσιμότητας που εφαρμόστηκαν στο πείραμα.

6.2 Λήψη δεδομένων

Η λήψη όλων των εικόνων έγινε σε ένα σαρωτή τύπου Philips με μαγνητικό πεδίο B_0 έντασης 3.0T (Achieva; Philips, Best, The Netherlands).

Για την ανατομική εικόνα επιλέχθηκε μήκος τομής 1.0mm χωρίς κενό ανάμεσα στις τομές. Ο χρόνος TE επιλέχθηκε στα 4.6ms, ενώ ο TR για το γέμισμα του πίνακα του K-space στα 15ms. Το πεδίο προβολής (Field Of View - FOV) ήταν στα 256mm² και το κάθε εικονοστοιχείο είχε ανάλυση 1.0mm×1.0mm×1.0mm.

Για τα fMRI δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας, οι εξεταζόμενοι προτράπηκαν να παραμείνουν με κλειστά τα μάτια καθόλη τη διάρκεια της σάρωσης, διατηρώντας τις αισθήσεις τους και παροτρύνθηκαν να παραμείνουν όσο το δυνατόν πιο ακίνητοι. Ο χρόνος TR της λήψης των τρισδιάστατων όγκων του εγκεφάλου επιλέχθηκε στα 2.000 ms και ο χρόνος TE στα 30 ms με γωνία εκτροπής (flip angle) στις 90 μοίρες. Η ανάλυση του κάθε εικονοστοιχείου ήταν στα $3.0\text{ mm} \times 3.0\text{ mm} \times 3.0\text{ mm}$. Ο συνολικός χρόνος λήψης ανήλθε στα δέκα λεπτά και πραγματοποιήθηκε λήψη 297 τρισδιάστατων όγκων εγκεφάλου από τον κάθε εξεταζόμενο.

6.3 Προεπεξεργασία δεδομένων

Η προεπεξεργασία των fMRI δεδομένων σε κατάσταση ηρεμίας πραγματοποιήθηκε σε δύο επίπεδα. Στο πρώτο επίπεδο, ακολουθήθηκε η ίδια ακριβώς διαδικασία με τα δεδομένα από το πείραμα με βάση ερέθισμα του Κεφαλαίου 5 (Ενότητα 5.3.1) με τη μόνη διαφορά την εφαρμογή ενός ζωνοπερατού φίλτρου με συχνότητα αποκοπής από 10 έως 100 δευτερόλεπτα (0.1 – 0.01 Hz). Τα δεδομένα αυτά εν συνεχεία, χρησιμοποιήθηκαν για την εφαρμογή της πρώτης μεθόδου εύρεσης λειτουργικής συνδεσιμότητας (Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών) η οποία αναλύεται εκτενώς στην ακόλουθη ενότητα.

Το δεύτερο επίπεδο, το οποίο αποτελεί ένα ακόμα επίπεδο μείωσης του θορύβου, πραγματοποιήθηκε με στόχο τα δεδομένα να είναι κατάλληλα προεπεξεργασμένα ώστε να χρησιμοποιηθούν για την εφαρμογή των μεθόδων Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους και σε Κόμβους που παρουσιάζονται στις ακόλουθες ενότητες. Συγκεκριμένα, έγινε εξαγωγή ιστών από την ανατομική εικόνα και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε αφαίρεση σημάτων που προέρχονται από τη λευκή ουσία και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Τέλος, αφαιρέθηκαν επιπτώσεις στο σήμα λόγω της κίνησης (μέσω των έξι παραμέτρων κίνησης που υπολογίστηκαν στο πρώτο επίπεδο) καθώς και τρισδιάστατοι όγκοι του εγκεφάλου που είχαν έντονες κορυφές στην ένταση των εικονοστοιχείων.

6.4 Μέθοδος Ανάλυσης Ανεξάρτητων Συνιστωσών

Η Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών (ΑΑΣ) είναι μια διερευνητική μέθοδος που βασίζεται σε δεδομένα και υιοθετείται σε μια ευρεία ποικιλία τομέων και εφαρμογών. Στόχος της ΑΑΣ είναι η αποσύνθεση ενός πολυμεταβλητού σήματος σε ένα σύνολο χαρακτηριστικών που αντιπροσωπεύουν κάποια δομή που υπάρχει στα δεδομένα (τις αποκαλούμενες συνιστώσες). Ως εκ τούτου, η ΑΑΣ υποθέτει ότι τα παρατηρούμενα δεδομένα είναι ένα μίγμα πολλαπλών υποκείμενων συνιστωσών που δεν μπορούν να παρατηρηθούν άμεσα, αλλά μπορούν να διαχωριστούν. Στα δεδομένα fMRI σε κατάσταση ηρεμίας, η ΑΑΣ στοχεύει στο διαχωρισμό του σήματος BOLD (το οποίο είναι το μίγμα που παρατηρείται εδώ) σε ξεχωριστές υποκείμενες συνιστώσες οι οποίες έχουν συνδυαστεί για να δημιουργήσουν το BOLD σήμα. Επομένως, η ΑΑΣ αποτελεί εξ ορισμού μια πολυπαραγοντική προσέγγιση σύμφωνα με την οποία υπολογίζονται οι συνιστώσες λαμβάνοντας υπόψη την πληροφορία από όλα τα εικονοστοιχεία ταυτόχρονα.

Κατά την εφαρμογή της ΑΑΣ, κάθε προκύπτουσα συνιστώσα περιγράφεται ως ένας χωρικός χάρτης (ο οποίος αντικατοπτρίζει το σημείο στον εγκέφαλο που εντοπίζεται συγκεκριμένο τμήμα σήματος) με την αντίστοιχη χρονοσειρά (που περιγράφει τον τρόπο με τον οποίο το σήμα εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου). Η ΑΑΣ είναι ένα γραμμικό μοντέλο, το οποίο σημαίνει ότι το αρχικό σύνολο δεδομένων μπορεί να αναπαραχθεί προσθέτοντας όλες τις συνιστώσες μαζί. Η ΑΑΣ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξαγωγή ενός συνόλου δικτύων κατάστασης ηρεμίας του εγκεφάλου από ένα σύνολο δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων του ΔΠΛ και του ΔΠ που παρουσιάζονται στην Ενότητα 3.2.4.3 καθώς και σε άλλα δίκτυα που αφορούν γνωστικές, κινητικές και αισθητήριες λειτουργίες. Έχει αποδειχθεί ότι η εύρεση αυτών των δικτύων ηρεμίας πραγματοποιείται αξιόπιστα με τη χρήση της ΑΑΣ.

6.4.1 Μοντέλο ΑΑΣ

Το γραμμικό μοντέλο ΑΑΣ γράφεται γενικά υπό τη μορφή:

$$X = AS \quad (\text{Εξίσωση 6.1})$$

ή αναλυτικότερα ως :

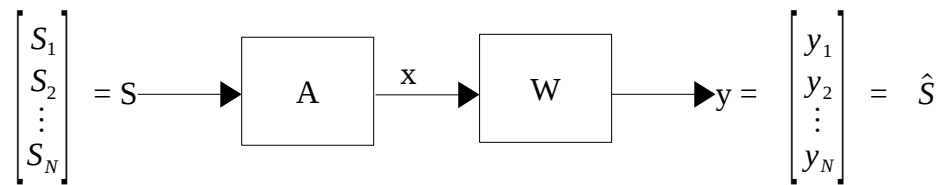
$$\begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \\ \vdots \\ X_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1N} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{N1} & a_{N2} & \cdots & a_{NN} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} S_1 \\ S_2 \\ \vdots \\ S_N \end{bmatrix} \quad (\text{Εξίσωση 6.2})$$

όπου το X είναι ένα διάνυσμα στήλης που περιέχει τις χρονοσειρές των εικονοστοιχείων, το A είναι ο τετραγωνικός πίνακας μίξης που περιέχει τις παραμέτρους που καθορίζουν τη μίξη των σημάτων και το S είναι επίσης ένα διάνυσμα στήλης που περιέχει τις πηγές (συνιστώσες) του σήματος που θέλουμε να ανακτήσουμε.

Στο μοντέλο ΑΑΣ, οι συνιστώσες S_i καθώς και ο πίνακας μίξης A θεωρούνται ότι είναι άγνωστα ενώ τα μόνα γνωστά είναι τα παρατηρούμενα δεδομένα X_i . Επομένως, το μοντέλο ΑΑΣ θα πρέπει να ανακτήσει τις συνιστώσες χρησιμοποιώντας μόνο τα παρατηρούμενα δεδομένα και την παραδοχή της ανεξαρτησίας μεταξύ των συνιστωσών. Αν θεωρήσουμε $W = A^{-1}$ τον αντίστροφο πίνακα του A τότε θα έχουμε:

$$y = Wx \quad (\text{Εξίσωση 6.3})$$

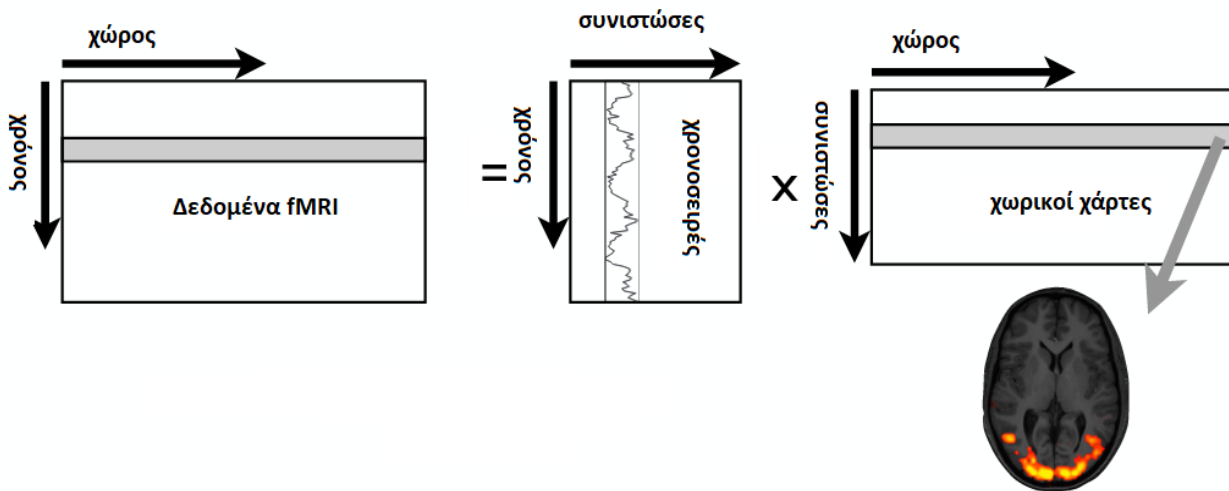
όπου το y είναι μια εκτίμηση του διανύσματος S που περιέχει όλες τις ανεξάρτητες συνιστώσες. Συνεπώς, οι υποκείμενες ανεξάρτητες πηγές μπορούν να καθοριστούν με την εκτίμηση του πίνακα διαχωρισμού W (Σχήμα 6.1).



Σχήμα 6.1 Σχηματική αναπαράσταση της μίξης και του διαχωρισμού. Μη παρατηρούμενα ανεξάρτητα σήματα S ; παρατηρούμενα δεδομένα x και εκτιμώμενα πηγαία σήματα y .

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι διαχωρισμού των δεδομένων, οι οποίοι όλοι χρησιμοποιούν διαφορετικά είδη παραδοχών. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ΑΑΣ εξετάζει συγκεκριμένα τις συνιστώσες που είναι απόλυτα ανεξάρτητες ή μια με την άλλη. Η στατιστική ανεξαρτησία ουσιαστικά σημαίνει ότι δεν υπάρχει στατιστική σχέση μεταξύ δύο συνιστωσών (δηλαδή δεν συσχετίζονται και δεν έχουν σχέσεις ανώτερης τάξης). Όταν δύο σήματα είναι στατιστικά ανεξάρτητα δεν υπάρχει κανένας τρόπος να προβλεφθεί το δεύτερο σήμα βασισμένο σε γνώση για το πρώτο σήμα.

Στην περίπτωση των fMRI δεδομένων σε κατάσταση ηρεμίας, ο περιορισμός της ανεξαρτησίας θα πρέπει να εφαρμοστεί σε μια από τις διαστάσεις των δεδομένων, οπότε μπορούμε να επιλέξουμε είτε να αναζητήσουμε σήματα που είναι χρονικά ανεξάρτητα (χρονική ΑΑΣ) είτε να αναζητήσουμε σήματα που είναι χωρικά ανεξάρτητα (χωρική ΑΑΣ). Παρόλο που έχουν εφαρμοστεί και η χρονική αλλά και η χωρική ΑΑΣ στα fMRI δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας για την μελέτη της λειτουργικής συνδεσιμότητας, η πιο συνηθισμένη προσέγγιση είναι η χωρική ΑΑΣ (Σχήμα 6.2). Ο λόγος για αυτό είναι εν μέρει ότι έχουμε πολλά περισσότερα εικονοστοιχεία (πάνω από 100.000 για τυπικά δεδομένα) σε σχέση με τα χρονικά σημεία (συνήθως είναι εκατοντάδες ή στην καλύτερη περίπτωση λίγες χιλιάδες) και εν μέρει επειδή οι κατανομές των υποκείμενων συνιστωσών είναι πολύ περισσότερο μη γκαουσιανές (Ενότητα 6.4.3) στο χώρο από ότι στο χρόνο. Οπότε, όπως φαίνεται και στην **Εξίσωση 6.2** οι γραμμές του διανύσματος S περιέχουν χωρικά ανεξάρτητες πηγές σήματος μήκους N = αριθμός εικονοστοιχείων.



Σχήμα 6.2 Χωρική ICA. Τα δεδομένα αποσυντίθενται σε ένα σύνολο χωρικά ανεξάρτητων χαρτών με τις αντίστοιχες χρονοσειρές τους.

6.4.2 Προεπεξεργασία της μεθόδου ΑΑΣ

Πριν από την εφαρμογή της μεθόδου ΑΑΣ, όπου θα αναλυθεί ο αλγόριθμος για τον υπολογισμό του εκτιμώμενου πίνακα διαχωρισμού W και συνεπώς των ανεξάρτητων συνιστωσών, είναι πολύ χρήσιμο να πραγματοποιηθούν κάποια βήματα προεπεξεργασίας. Στην ενότητα αυτή θα παρουσιαστούν κάποιες τεχνικές προεπεξεργασίας που καθιστούν το πρόβλημα εκτίμησης του αλγορίθμου ICA απλούστερο και καλύτερα διαμορφωμένο.

6.4.2.1 Κεντροθέτηση

Ένα από τα βασικά βήματα προεπεξεργασίας είναι η αφαίρεση του διανύσματος μέσου όρου $m = E\{x\}$ με σκοπό το x να έχει μηδενικό μέσο όρο. Αυτό το βήμα πραγματοποιείται για να απλουστευθεί ο αλγόριθμός ΑΑΣ. Μετά την εκτίμηση του πίνακα μίξης A με τα κεντροθετημένα δεδομένα, για την ολοκλήρωση της εκτίμησης πρέπει να προστεθεί το διάνυσμα μέσου όρου $m_s = E\{s\} = A^{-1}m$.

6.4.2.2 Περιορισμός διαστάσεων με τη μέθοδο της Κύριας Ανάλυσης Συνιστωσών

Ένα κοινό πρόβλημα για μεθόδους που βασίζονται σε δεδομένα, όπως η ΑΑΣ, είναι ο κίνδυνος "υπεφόρτωσης" (overfitting) των δεδομένων. Ιδανικά, ο αριθμός των συνιστωσών που εξάγονται πρέπει να εξηγεί όλη την "ενδιαφέρουσα" δομή των δεδομένων (ανεξάρτητα από το αν πρόκειται για νευρωνική ή τεχνητή δομή). Η έννοια της "υπεφόρτωσης" εμφανίζεται όταν χρησιμοποιούνται πάρα πολλές συνιστώσες για να περιγράψουν πολύ θορυβώδη κομμάτια των δεδομένων και ως εκ τούτου αποτελεί ένα κοινό πρόβλημα σε θορυβώδη σύνολα δεδομένων όπως είναι τα BOLD fMRI.

Ένας τρόπος για να αποφευχθεί η "υπεφόρτωση" είναι η μείωση των διαστάσεων των δεδομένων μέσω της μεθόδου Κύριας Ανάλυσης Συνιστωσών (ΚΑΣ). Η ΚΑΣ είναι μια μέθοδος αποσύνθεσης παρόμοια με την ΑΑΣ, αλλά αντί της ανεξαρτησίας αναζητά συνιστώσες που είναι αποτέλεσμα ενός γραμμικού συνδυασμού που προέρχεται από τα αρχικά δεδομένα και είναι ορθογώνιες μεταξύ τους (είναι δηλαδή ασυσχέτιστες). Το βασικό της πλεονέκτημα είναι ότι εξηγεί μεγάλη ποσότητα διακύμανσης στα δεδομένα το οποίο κατανέμεται σε λιγότερες συνιστώσες. Η μετάβαση αυτή πραγματοποιείται με τρόπο ώστε η πρώτη κύρια συνιστώσα να διατηρεί περισσότερες πληροφορίες δεδομένων (μέγιστη δυνατή διακύμανση) συγκριτικά με τη δεύτερη η οποία δεν διατηρεί πληροφορίες οι οποίες έχουν εισέλθει νωρίτερα.

Για να εφαρμοστεί η τεχνική ΚΑΣ, το πρώτο βήμα είναι ο υπολογισμός των κατά ζεύγη συνδιακυμάνσεων (πίνακας συνδιακύμανσης) του συνόλου των δεδομένων, που αντιπροσωπεύει την τάση όλων των πιθανών ζευγαριών εικονοστοιχείων να συμμεταβάλλονται. Ο πίνακας συνδιακύμανσης από ένα $m \times n$ σύνολο δεδομένων X που περιέχει m παρατηρήσεις n εικονοστοιχείων σε κάθε διάνυσμα στήλης $x_1, x_2, \dots, x_m$, καθορίζεται ως :

$$Cov(X) = \begin{bmatrix} E[(x_1 - \mu_1)(x_1 - \mu_1)] & E[(x_1 - \mu_1)(x_2 - \mu_2)] & \cdots & E[(x_1 - \mu_1)(x_n - \mu_n)] \\ E[(x_2 - \mu_2)(x_1 - \mu_1)] & E[(x_2 - \mu_2)(x_2 - \mu_2)] & \cdots & E[(x_2 - \mu_2)(x_n - \mu_n)] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ E[(x_n - \mu_n)(x_1 - \mu_1)] & E[(x_n - \mu_n)(x_2 - \mu_2)] & \cdots & E[(x_n - \mu_n)(x_n - \mu_n)] \end{bmatrix}$$

όπου το μ_i είναι ο μέσος όρος του διανύσματος στήλης x_i . Μόλις βρεθεί ο πίνακας συνδιακύμανσης, υπολογίζονται τα ιδιοδιανύσματα. Τα ιδιοδιανύσματα αντιπροσωπεύουν την νέα ορθογώνια βάση του συνόλου των δεδομένων. Τα ιδιοδιανύσματα καθορίζονται ως :

$$C * y = \lambda * y \quad (\text{Εξίσωση 6.4})$$

όπου το C είναι ο τετραγωνικός πίνακας συνδιακύμανσης, το y είναι ένα διάνυσμα στήλης που περιέχει τα ιδιοδιανύσματα και το λ περιέχει τις κλιμακωτές ιδιοτιμές. Η ιδιοτιμή που σχετίζεται με ένα ιδιοδιάνυσμα ποσοτικοποιεί τη συμβολή του στη διακύμανση των δεδομένων και συνεπώς την σημαντικότητα του. Ο αλγόριθμος ΚΑΣ κατατάσσει τα ιδιοδιανύσματα κατά φθίνουσα σειρά των ιδιοτιμών. Εξ ορισμού, οι ιδιοτιμές είναι όλες ορθογώνιες μεταξύ τους, οπότε τα ταξινομημένα ιδιοδιανύσματα παρέχουν τις νέες ασυσχέτιστες βάσεις για τα δεδομένα. Στα fMRI δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας, τα ιδιοδιανύσματα περιέχουν ασυσχέτιστα χωρικά πρότυπα ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων.

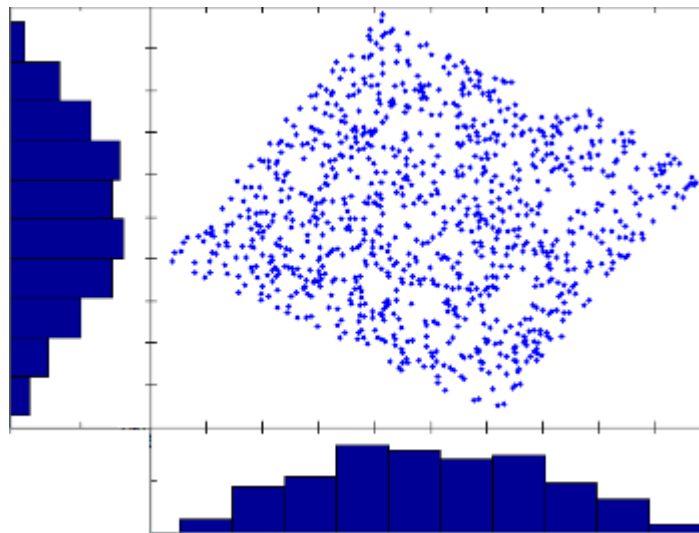
Στην πράξη, η αυτόματη εκτίμηση του μοντέλου (automatic model order estimation) που προσφέρει η μέθοδος ΚΑΣ είναι χρήσιμη για να αποκτηθεί μια ιδέα για τη διαστασιολόγηση των δεδομένων. Ωστόσο, είναι μερικές φορές χρήσιμο (ειδικά με ομάδες πολλαπλών υποκειμένων) να ορίζετε χειροκίνητα ο αριθμός των συνιστωσών σε μικρότερο αριθμό, προκειμένου να αποκτηθούν τα δίκτυα κατάστασης ηρεμίας που εντοπίζονται σταθερά σε άλλες μελέτες στη βιβλιογραφία. Όταν αυξάνεται ο αριθμός των συνιστωσών, δίκτυα όπως το ΔΠΛ μπορούν να αρχίσουν να χωρίζονται σε πολλές διαφορετικές συνιστώσες. Οι διαχωρισμένες αυτές συνιστώσες μπορεί να δυσχεραίνουν τη συμφιλίωση των αποτελεσμάτων με την υπάρχουσα βιβλιογραφία σε κατάσταση ηρεμίας, γι αυτό το λόγο σε πολλές περιπτώσεις είναι περισσότερο επιθυμητός μικρότερος αριθμός συνιστωσών (ιδιαίτερα σε επίπεδο ανάλυσης ομάδων).

6.4.2.3 Αποσυσχέτιση

Μετά την μέθοδο ΚΑΣ πραγματοποιείται αποσυσχέτιση των δεδομένων με τον παρακάτω τύπο:

$$\tilde{x} = ED^{(-1/2)} E^T x \quad (\text{Εξίσωση 6.5})$$

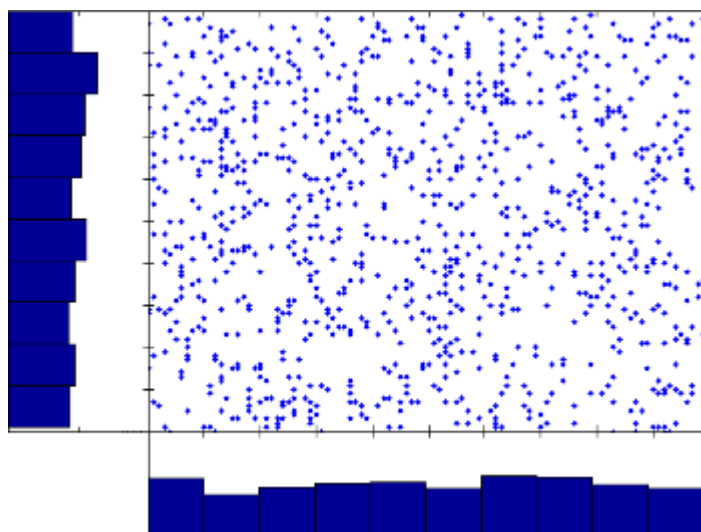
όπου ο D είναι ο διαγώνιος πίνακας ιδιοτιμών του πίνακα συνδιακύμανσης $E\{xx^T\}$ και το E είναι τα ορθογώνια ιδιοδιανύσματα του πίνακα συνδιακύμανσης. Η αποσυσχέτιση βοηθά στην επίλυση του μισού προβλήματος της ΑΑΣ καθώς μειώνει τον αριθμό των παραμέτρων (βάρη w) που πρέπει να εκτιμηθούν, μειώνοντας έτσι την πολυπλοκότητα του προβλήματος. Όντως, μετά την αποσυσχέτιση των δεδομένων (Σχήμα 6.3), αυτό που χρειάζεται πλέον είναι να βρεθεί η γωνία περιστροφής και να χρησιμοποιηθεί ώστε να στραφεί πίσω η κατανομή και να παραχθούν οι ανεξάρτητες συνιστώσες. Η αποσυσχέτιση καθιστά ουσιαστικά τις υποκείμενες συνιστώσες όσο το δυνατόν πιο ορθογώνιες μεταξύ τους.



Σχήμα 6.3 Διάγραμμα προβολής δύο αποσυσχετισμένων συνιστωσών στο χώρο.

6.4.3 Μηχανισμός αλγορίθμου ΑΑΣ – Μεγιστοποίηση μη γκαουσιανισμού

Καθοριστικό ρόλο στην εφαρμογή του αλγορίθμου ΑΑΣ διαμορφώνει η έννοια του μη γκαουσιανισμού. Ο αλγόριθμος βασίζεται στην ιδέα της χρήσης του κεντρικού οριακού θεωρήματος ως μέτρηση της ανεξαρτησίας. Σύμφωνα με αυτό, η κατανομή ενός αθροίσματος πολλαπλών τυχαίων μεταβλητών είναι πιο γκαουσιανή από την κατανομή της κάθε τυχαίας μεταβλητής ξεχωριστά. Συνεπώς, η μεγιστοποίηση του μη γκαουσιανισμού οδηγεί στο να παραχθούν περισσότερα ανεξάρτητα σήματα (Σχήμα 6.4).



Σχήμα 6.4 Διάγραμμα προβολής δύο ανεξάρτητων συνιστωσών στο χώρο. Παρατηρείται ανάκτηση των αρχικών συνιστωσών μέσω της μείωσης της ομοιότητας σε γκαουσιανή κατανομή.

Επιστρέφοντας στο μοντέλο ΑΑΣ της **Εξίσωση 6.3**, θεωρούμε ότι έχουμε N ανεξάρτητες συνιστώσες y από N σήματα μίξης x . Οπότε θα έχουμε:

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} w_{11} & w_{12} & \cdots & w_{1N} \\ w_{21} & w_{22} & \cdots & w_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ w_{N1} & w_{N2} & \cdots & w_{NN} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_N \end{bmatrix} \quad (\text{Εξίσωση 6.6})$$

Η εκτίμηση μιας ανεξάρτητης συνιστώσας πραγματοποιείται θεωρώντας ένα γραμμικό συνδυασμό των x_i ως $y = w^T x$ όπου το w είναι το άγνωστο διάνυσμα που πρέπει να υπολογίσουμε. Εάν το w είναι μια γραμμή του πίνακα διαχωρισμού W (Εξίσωση 6.6) τότε ο γραμμικός αυτός συνδυασμός θα παράξει μια ανεξάρτητη συνιστώσα.

Για να γίνει αυτό περισσότερο κατανοητό ορίζουμε $z = A^T w$. Τότε από την Εξίσωση 6.3 έχουμε:

$$y = w^T x = w^T A S = z^T S$$

οπότε τώρα το y είναι ένας γραμμικός συνδυασμός των S_i με τα αντίστοιχα βάρη z_i . Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, σύμφωνα με το κεντρικό οριακό θεώρημα η κατανομή του αθροίσματος $z^T S$ είναι περισσότερο γκαουσιανή από τις κατανομές των μεταβλητών S_i ξεχωριστά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, όταν το άθροισμα αυτό γίνεται κατά δυνατόν ελάχιστα γκαουσιανό, δηλαδή πλέον μόνο ένα z_i είναι μη μηδενικό να έχουμε εντοπίσει τη μια ανεξάρτητη συνιστώσα. Ξεκινώντας λοιπόν με ένα διάνυσμα w που να μεγιστοποιεί τον μη γκαουσιανισμό του $w^T x$ ($\max_w [non-Gaussianity(w^T x)]$), οδηγούμαστε σε ένα z με μόνο ένα μη μηδενικό στοιχείο.

Η μεγιστοποίηση του μη γκαουσιανισμού μπορεί να επιτευχθεί με διάφορους τρόπους και ένας ιδιαίτερα αποτελεσματικός τρόπος είναι η χρήση της αρνητικής εντροπίας $J(w^T x)$, η οποία υπολογίζει τον μη γκαουσιανισμό σε ένα σήμα κάνοντας εκτίμηση του πόσο διαφορετική είναι η

κατανομή του σήματος από την κανονική κατανομή. Η εντροπία μιας τυχαίας μεταβλητής y ορίζεται ως :

$$H(y) = \sum_i p(y=a_i) \log(p(y=a_i)) \quad (\text{Εξίσωση 6.7})$$

όπου το a_i είναι οι πιθανές τιμές που μπορεί να πάρει το y . Μια τυχαία γκαουσιανή μεταβλητή έχει τη μεγαλύτερη δυνατή εντροπία από όλες τις μεταβλητές με ίση διακύμανση, συνεπώς ο υψηλός βαθμός εντροπίας μπορεί να συσχετιστεί με υψηλό βαθμό γκαουσιανισμού. Η αρνητική εντροπία είναι μια μέτρηση της εντροπίας μιας τυχαίας μεταβλητής ώστε να είναι πάντα μη αρνητική και ίση με μηδέν όταν η κατανομή είναι κανονική. Η αρνητική εντροπία ορίζεται από την άποψη της εντροπίας ως:

$$J(y) = H(y_{gauss}) - H(y) \quad (\text{Εξίσωση 6.8})$$

όπου το $H(y)$ ορίζεται ως η εντροπία της τυχαίας μεταβλητής y και το $H(y_{gauss})$ είναι η εντροπία μιας γκαουσιανής τυχαίας μεταβλητής με την ίδια μέση τιμή και διακύμανση με το y . Στην πράξη, όπως αναπτύχθηκε από τον Hyvärinen [13] αυτό προσεγγίζεται με τον υπολογισμό του :

$$J(y) \approx \sum_{i=1}^k (E[G_i(y)] - E[G_i(y_{gauss})])^2 \quad (\text{Εξίσωση 6.9})$$

όπου το y είναι η τυχαία μεταβλητή, το y_{gauss} είναι η γκαουσιανή τυχαία μεταβλητή με ίδια μέση τιμή και διακύμανση, το k είναι ένας αυθαίρετος αριθμός ο οποίος επιλέγεται γενικά ως 2 και το G_i είναι η i μη τετραγωνική συνάρτηση. Μια εκτίμηση τη αρνητικής εντροπίας μπορεί να επιτευχθεί με σχεδόν οποιοδήποτε μη τετραγωνικό G_i αλλά τα πιο ακριβή αποτελέσματα θα προκύψουν επιλέγοντας μια συνάρτηση που "αναπτύσσεται" αργά. Ο επαναληπτικός τύπος για την εκτίμηση των βαρών w μεγιστοποιώντας την κατά προσέγγιση αρνητική εντροπία των εκτιμώμενων συνιστωσών χρησιμοποιώντας την Εξίσωση 6.9 είναι :

$$w_{new} = E[xG'(w_{old}^T x)] - E[G''(w_{old}^T x)]w_{old} \quad (\text{Εξίσωση 6.10})$$

Οι τιμές στον πίνακα διαχωρισμού W υπολογίζονται μία κάθε φορά ώστε να βρεθεί η βέλτιστη στάθμιση για κάθε ανεξάρτητο στοιχείο $w^T x$. Τα βήματα επανάληψης παρουσιάζονται παρακάτω:

1. Επέλεξε τυχαίο βάρος, w_{old}
2. $w_{new} = E[xG'(w_{old}^T x)] - E[G''(w_{old}^T x)]w_{old}$
3. $w_{old} = w_{new} / |w_{new}|$
4. Εάν δεν συγκλίνουν επέστρεψε στο Βήμα 2.

Δεδομένου ότι βρίσκονται ανεξάρτητες, είναι σημαντικό οι εκτιμώμενες συνιστώσες να αποσυσχετιστούν μετά από κάθε επανάληψη του αλγορίθμου. Αυτό κρίνεται απαραίτητο ώστε να αποφευχθεί η σύγκλιση σε δύο από τις ίδιες υποκείμενες συνιστώσες. Τα βάρη w εκτιμώνται κατ' επανάληψη και μετά από κάθε εκτίμηση n , οι προηγούμενως εκτιμώμενες συνιστώσες $y_1, \dots, y_{n-1}$ προβάλλονται και αφαιρούνται από την τρέχουσα συνιστώσα y_n . Η τρέχουσα συνιστώσα στη συνέχεια κανονικοποιείται.

6.4.4 Εφαρμογή της μεθόδου ΑΑΣ σε επίπεδο ομάδας

Χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο ΑΑΣ σε επίπεδο ομάδας με στόχο τον εντοπισμό των δικτύων ΔΠΛ και ΔΠ των ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών υποκειμένων καθώς και τη σύγκριση της λειτουργικής συνδεσιμότητας εντός αυτών των δικτύων μεταξύ των δύο ομάδων.

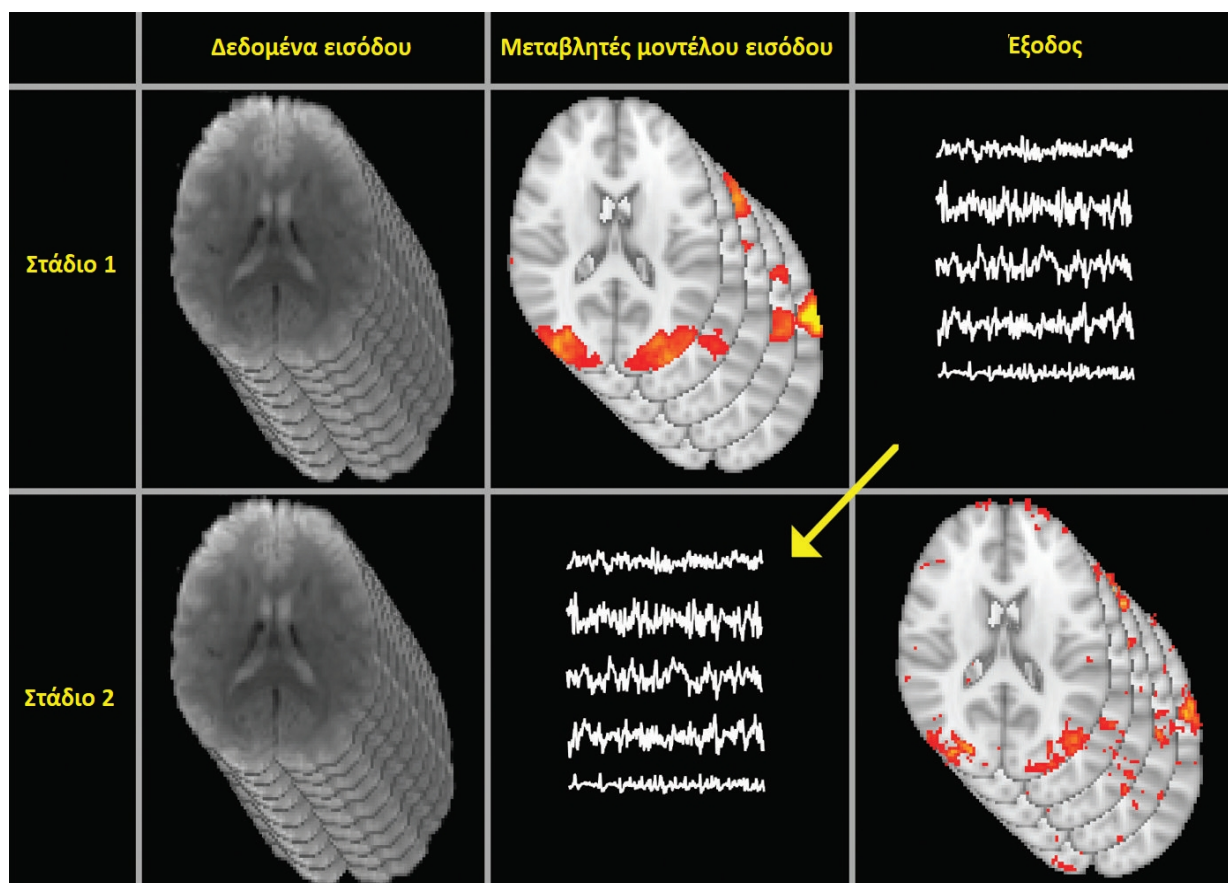
Προκειμένου να εξαχθούν οι συνιστώσες σε επίπεδο ομάδων είναι απαραίτητος ο συνδυασμός των δεδομένων σε κατάσταση ηρεμίας από όλους τους εξεταζόμενους (ασθενείς-υγιείς). Αυτό πραγματοποιείται με τη χωρική καταχώρηση των δεδομένων των εξεταζόμενων σε έναν πρότυπο χώρο (standard space) και στη συνέχεια τη χρονική ένωση των καταχωρημένων δεδομένων όλων

των εξεταζόμενων μαζί. Έπειτα, το συνενωμένο σύνολο δεδομένων όλου του δείγματος τροφοδοτείται στον αλγόριθμο ΑΑΣ και οι συνιστώσες εξάγονται χρησιμοποιώντας δεδομένα από όλους τους εξεταζόμενους. Όπως στην περίπτωση ανάλυσης ΑΑΣ ενός υποκειμένου (single-subject analysis), έτσι και στην περίπτωση ανάλυσης ΑΑΣ σε επίπεδο ομάδων, το προϊόν της ΑΑΣ περιέχει ένα σύνολο χωρικών χαρτών (ένας ανά συνιστώσα που αντιπροσωπεύει χάρτη ομάδας) και ένα σύνολο χρονοσειρών (μεγάλες χρονοσειρές για την κάθε συνιστώσα που περιέχει τον εξεταζόμενο 1 πρώτα και στη συνέχεια τον εξεταζόμενο 2 κ.ο.κ σύμφωνα με τη σειρά της συνένωσης).

Στο παρόν πείραμα, η ανάλυση των δεδομένων διεξήχθη κάνοντας χρήση του εργαλείου MELODIC του πακέτου FSL. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε αυτόματη εκτίμηση του μοντέλου (Ενότητα 6.4.2.2). Ο αριθμός όμως των ανεξάρτητων συνιστωσών που παράχθηκε ήταν αρκετά μεγάλος (274 συνιστώσες), με αποτέλεσμα η πληροφορία των δικτύων ηρεμίας να διαχυθεί σε πολλές διαφορετικές συνιστώσες, καθιστώντας αδύνατο τον εντοπισμό των δικτύων ενδιαφέροντος. Για το λόγο αυτό, η επιλογή του αριθμού των ανεξάρτητων συνιστωσών ορίστηκε χειροκίνητα, με βάση το γεγονός ότι αυτός ο αριθμός προσεγγίζει το ένα έκτο του αριθμού των χρονικών σημείων της σάρωσης. Πραγματοποιήθηκαν 4 διαφορετικές αναλύσεις (κάθε ανάλυση με διαφορετικό αριθμό συνιστωσών - 46, 47, 48, και 49 συνιστώσες) και στο τέλος επιλέχθηκε η ανάλυση με τις 49 συνιστώσες καθώς αυτός ο αριθμός εντόπιζε με μεγαλύτερη αξιοπιστία τα δίκτυα ενδιαφέροντος. Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή του κεφαλαίου, τα δίκτυα ενδιαφέροντος της παρούσας έρευνας επικεντρώνονται στο ΔΠΛ και στο ΔΠ. Συνεπώς, πριν την εφαρμογή της τεχνικής διπλής παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκε οπτική αναγνώριση των συγκεκριμένων δικτύων. Η τεχνική της διπλής παλινδρόμησης αποτελεί μια προσέγγιση εκτίμησης των διαφορών λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ ομάδων ή καταστάσεων (conditions).

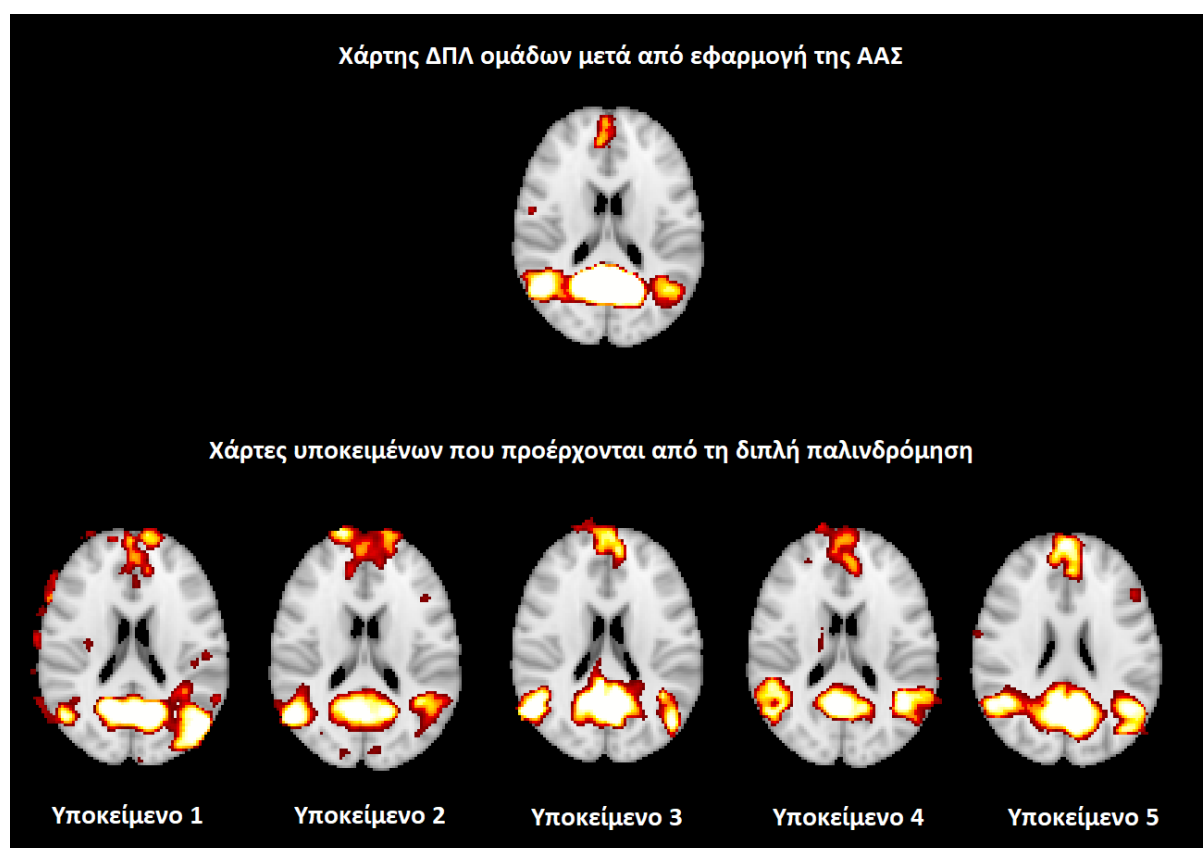
Όπως εξηγείται στο διάγραμμα ροής του Σχήματος 6.5, το πρώτο στάδιο της ανάλυσης διπλής παλινδρόμησης περιλαμβάνει την εκτέλεση μιας ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης όπου οι χάρτες ΑΑΣ σε επίπεδο ομάδας αποτελούν τις μεταβλητές του μοντέλου εισόδου (ανεξάρτητες μεταβλητές) και το προεπεξεργασμένο σύνολο δεδομένων του κάθε υποκειμένου αντιπροσωπεύει τα δεδομένα εισόδου (εξαρτημένη μεταβλητή). Το αποτέλεσμα του πρώτου

σταδίου περιλαμβάνει τις χρονοσειρές του κάθε υποκειμένου για την κάθε μια από τις δύο συνιστώσες ενδιαφέροντος (δηλαδή τα δύο δίκτυα που ελέγχουμε). Στο σημείο αυτό πραγματοποιείται κανονικοποίηση της χρονοσειράς της κάθε συνιστώσας διαιρώντας την με την τυπική της απόκλιση. Αυτό σημαίνει ότι οι διακυμάνσεις όλων των χρονοσειρών είναι πλέον ίδιες (ρυθμίζονται στο 1) μετά την κανονικοποίηση. Το πλεονέκτημα της εφαρμογής αυτού του τύπου κανονικοποίησης είναι οι χωρικοί χάρτες των υποκειμένων που παράγονται στο δεύτερο στάδιο της διπλής παλινδρόμησης να αντιπροσωπεύουν τις διαφορές μεταξύ των υποκειμένων τόσο στο σχήμα όσο και στη δύναμη των δικτύων, κάτι το οποίο κρίνεται απαραίτητο για την μελέτη διαφορών σε δίκτυα του εγκεφάλου σε επίπεδο ομάδων.



Σχήμα 6.5 Διάγραμμα ροής ανάλυσης διπλής παλινδρόμησης.

Το στάδιο 2 περιλαμβάνει τη δεύτερη ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης όπου οι χρονοσειρές που λήφθηκαν στο στάδιο 1 γίνονται πλέον οι είσοδοι του μοντέλου (ανεξάρτητες μεταβλητές) ενώ το προεπεξεργασμένο σύνολο δεδομένων του κάθε υποκειμένου συνεχίζει να αντιπροσωπεύει τα δεδομένα εισόδου (εξαρτημένη μεταβλητή). Το αποτέλεσμα του δεύτερου σταδίου της διπλής παλινδρόμησης περιλαμβάνει τους χωρικούς χάρτες του κάθε υποκειμένου για την κάθε μια από τις δύο αρχικές συνιστώσες (συνιστώσες ΑΑΣ σε επίπεδο ομάδας) ενδιαφέροντος (Σχήμα 6.6).



Σχήμα 6.6 Εξαγωγή χωρικών χαρτών του κάθε υποκειμένου από τη συνιστώσα ενδιαφέροντος όλων των ομάδων. Το σχήμα αναπαριστά το αποτέλεσμα του σταδίου 2 της ανάλυσης διπλής παλινδρόμησης στο ΔΠΛ.

Οι χωρικοί χάρτες που συλλέχθηκαν από το στάδιο 2 χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για αναλύσεις μεταξύ των υποκειμένων. Αναλυτικότερα, οι χωρικοί χάρτες του κάθε υποκειμένου εξετάζονται (σε επίπεδο εικονοστοιχείων) για στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των

ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών εξεταζόμενων κάνοντας χρήση της μη παραμετρικής μεθόδου της μετάθεσης (permutation testing). Η ιδέα πίσω από τη μέθοδο της μετάθεσης είναι να χρησιμοποιηθούν τα ίδια τα δεδομένα ώστε να δημιουργηθεί μια κατανομή από t-στατιστικές βασισμένη στη παραδοχή ότι η μηδενική υπόθεση είναι αληθής (στην υπόθεση μας, η κατανομή των αποτελεσμάτων που θα βρίσκαμε εάν δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ ασθενών με ΜΚΠ και υγιών υποκειμένων). Στη μέθοδο της μετάθεσης, η κατανομή αυτή δημιουργείται "αναμιγνύοντας" (μεταθέτοντας) τα υποκείμενα ώστε να μην αντιστοιχούν πλέον στη σωστή ετικέτα. Ουσιαστικά αυτό σημαίνει ότι και οι δύο ομάδες περιέχουν μια μίξη από όλα τα υποκείμενα. Με κάθε μετάθεση υπολογίζουμε κάθε φορά και μια t-στατιστική τιμή (t_{perm}), δηλαδή υπολογίζουμε τη μέση διαφορά μεταξύ των δύο γκρουπ διαιρούμενη από την τυπική τους απόκλιση στην εκάστοτε μετάθεση. Στο τέλος, οι τιμές αυτές συνδυάζονται και σχηματίζουν τη κατανομή της μηδενικής υπόθεσης (κατανομή μεταθέσεων).

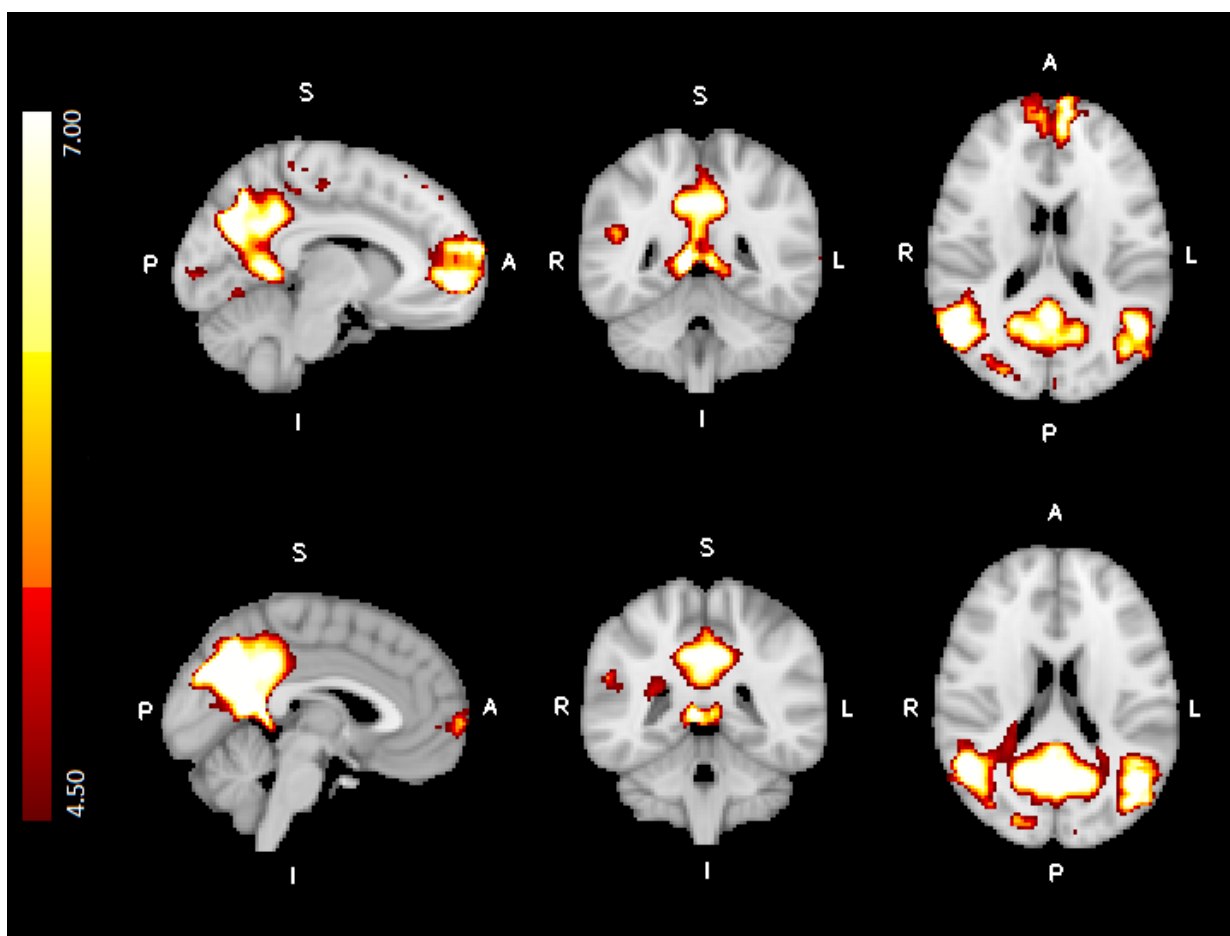
Τώρα, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τα αρχικά (μη μετατιθέμενα) δεδομένα (δηλαδή χωρίζουμε τα υποκείμενα ώστε να αντιστοιχούν ξανά στις πραγματικές ομάδες ασθενών και υγιών) και να υπολογίσουμε την πραγματική t-στατιστική (t_{real}). Για να καθορίσουμε την p-τιμή της (t_{real}), τη συγκρίνουμε με την κατανομή μετάθεσης που υπολογίστηκε προηγουμένως. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση του μονόπλευρου τεστ διαιρούμε τον αριθμό των (t_{perm}) της κατανομής μετάθεσης που οι τιμές τους είναι μεγαλύτερες ή ίσες από την τιμή της (t_{real}) διά τον συνολικό αριθμό των μεταθέσεων που εκτελέστηκαν (Εξίσωση 6.11). Το αποτέλεσμα της πράξης αυτής είναι η p-τιμή της πραγματικής στατιστικής εξέτασης.

$$p_{value} = \frac{N_{perm}(t_{perm} \geq t_{real})}{N_{perm}} \quad (\text{Εξίσωση 6.11})$$

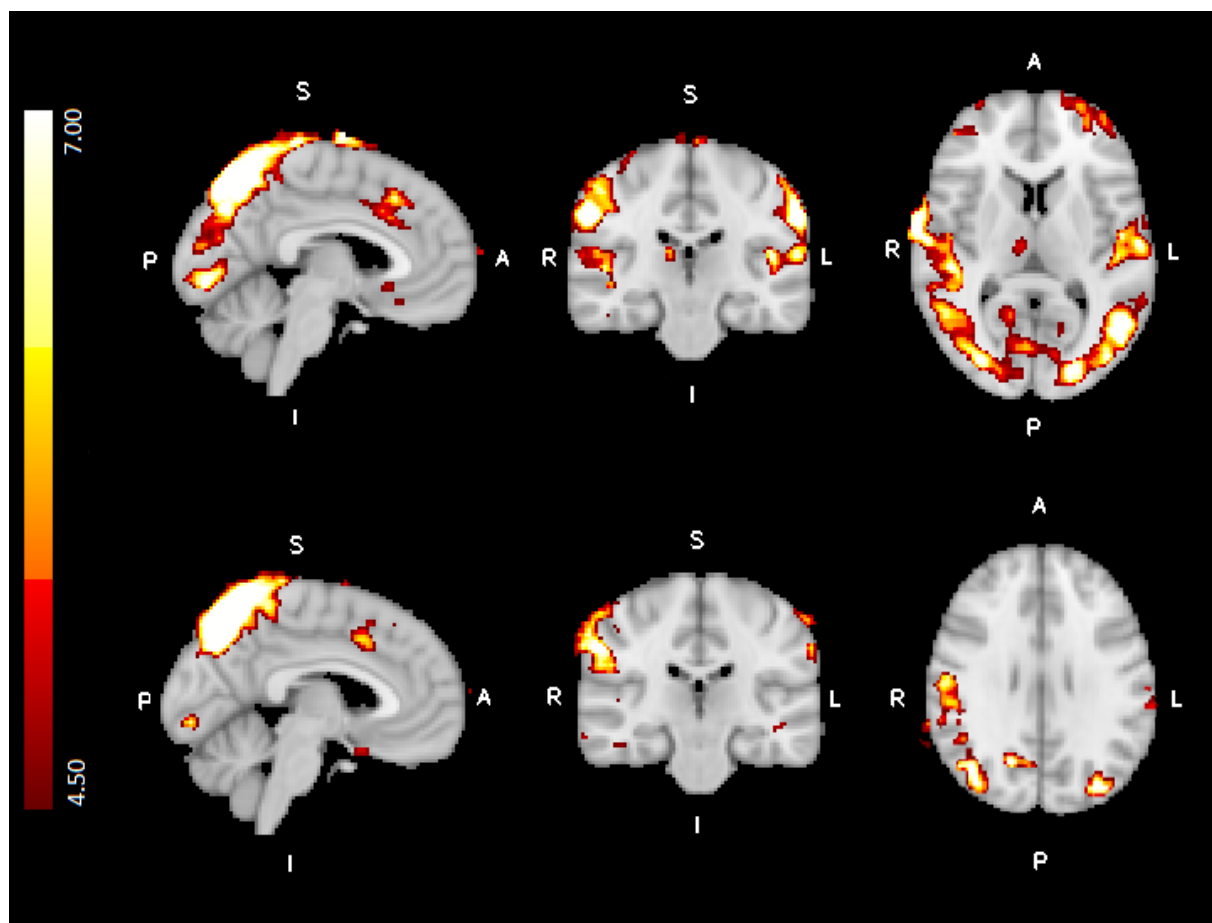
Όπως γίνεται κατανοητό, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των μεταθέσεων τόσο μικρότερη θα είναι η p-τιμή. Στην παρούσα ανάλυση, εκτελέστηκαν 5000 μεταθέσεις, ένας αριθμός "ασφαλής" που εξασφαλίζει χαμηλές p-τιμές και δε δημιουργεί μεγάλες διακυμάνσεις στην p-τιμή.

6.4.5 Αποτελέσματα

Παρακάτω παρουσιάζονται οι στατιστικοί χάρτες των ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών εξεταζόμενων για τα δίκτυα ενδιαφέροντος της παρούσας έρευνας (Σχήματα 6.7, 6.8).

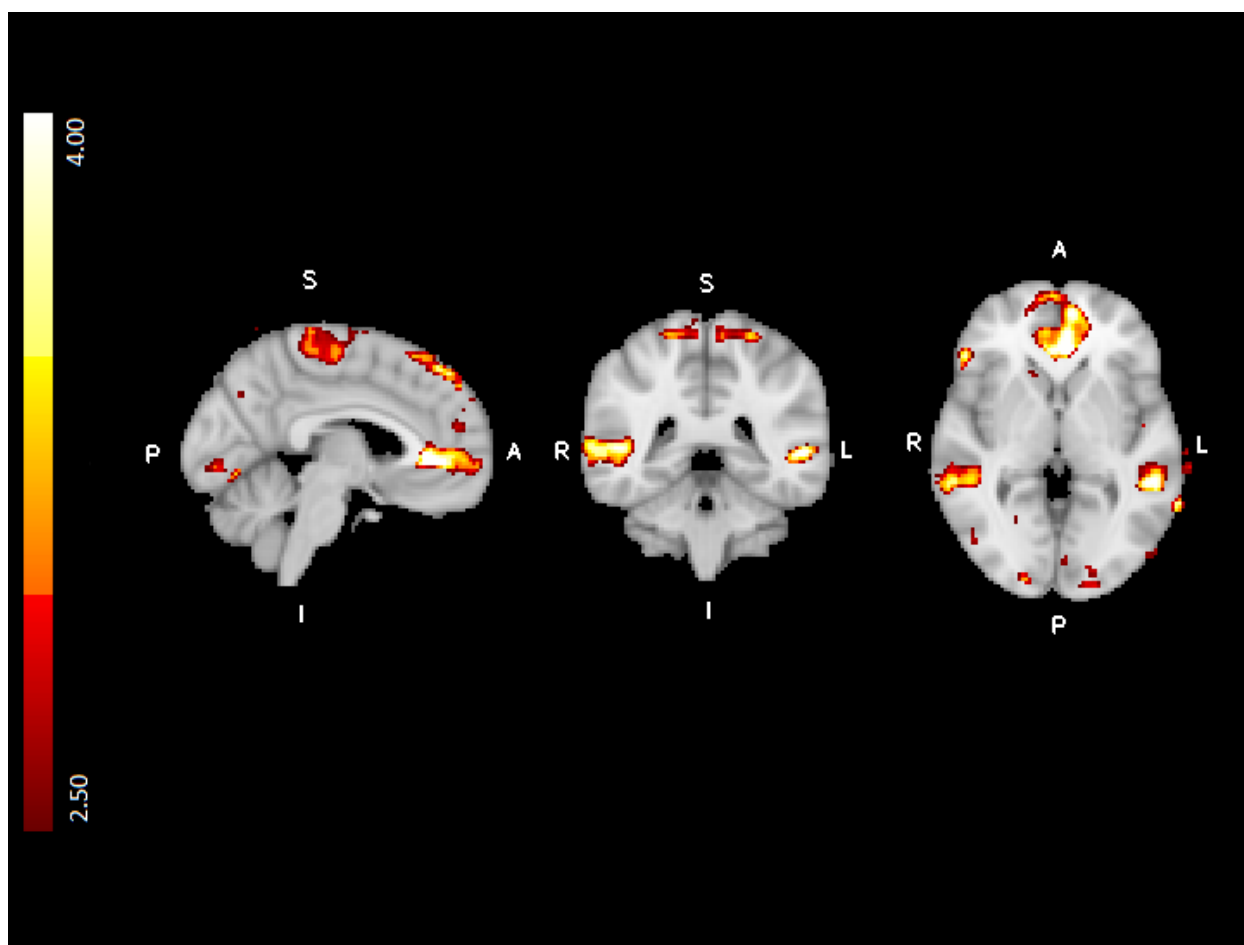


Σχήμα 6.7 Η συνιστώσα ΔΠΛ για τις δύο ομάδες. Επάνω: ομάδα υγιών. Κάτω: ομάδα ασθενών. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 4.5$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.



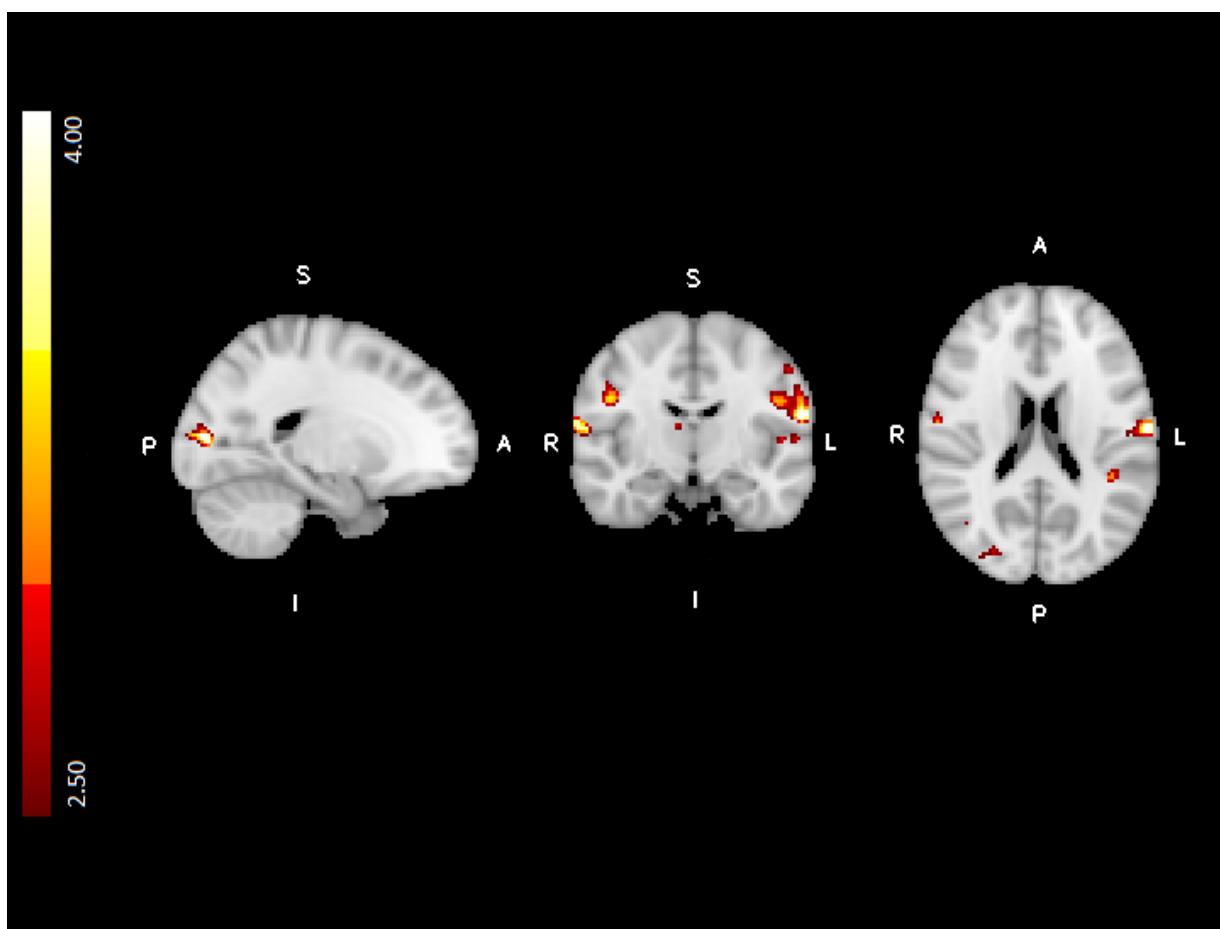
Σχήμα 6.8 Η συνιστώσα ΔΠ για τις δύο ομάδες. Επάνω: ομάδα υγιών. Κάτω: ομάδα ασθενών. Η κατωφλίωση που χρησιμοποιήθηκε ήταν $t \geq 4.5$. Οι εικόνες έχουν προσανατολισμό σύμφωνα με την νευρολογική σύμβαση.

Οι περιοχές των δικτύων ενεργοποιήθηκαν και στις δύο ομάδες όπως αναμενόταν (**Ενότητα 3.2.4.3**). Ωστόσο όπως φαίνεται από τα παραπάνω σχήματα υπάρχουν διαφορές ως προς το σχήμα και το πλάτος των δικτύων μεταξύ των ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών υποκειμένων. Αυτό επιβεβαιώνεται και από την σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων στα προαναφερόμενα δίκτυα. Συγκεκριμένα, ο χάρτης ΔΠΛ έδειξε χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς με ΜΚΠ στην περιοχή της μέσης κροταφικής έλικας, του δεξιού κατώτερου βρεγματικού λοβού, του τριγωνικού τμήματος της κατώτερης μετωπικής έλικας (περιοχή Broca), του πρόσθιου τμήματος της υπερμεσολόβιας έλικας, του μετωπιαίου πόλου, της αριστερής ανώτερης κροταφικής έλικας και της ανώτερης μετωπικής έλικας (Σχήμα 6.9).



Σχήμα 6.9 Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς στο ΔΠΛ.

Παρόμοια, ο χάρτης ΔΠ κατέδειξε χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς με ΜΚΠ στην περιοχή του αριστερού κατώτερου βρεγματικού λοβού, του πρωτοταγή σωματοαισθητικού φλοιού, του δευτεροταγή σωματοαισθητικού φλοιού, του πρωτοταγή ακουστικού φλοιού, του πλευρικού ινιακού φλοιού και της εμπρόσθιας νήσου (Σχήμα 6.10).



Σχήμα 6.10 Στατιστικά σημαντική χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς στο ΔΠ.

6.5 Μέθοδος Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους

Στη μέθοδο Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους (Seed-based correlation analysis) επιλέγεται μια περιοχή ενδιαφέροντος η οποία θα οδηγήσει στη δημιουργία του χάρτη λειτουργικής συνδεσιμότητας. Αυτή η περιοχή ενδιαφέροντος (Region of Interest – ROI) ή αλλιώς περιοχή-σπόρος (seed) μπορεί να είναι ένα μόνο εικονοστοιχείο, ή πιο συχνά μια λειτουργική περιοχή που αποτελείται από μια ομάδα εικονοστοιχείων. Ο σκοπός της ανάλυσης βασισμένης σε σπόρους (seed ROI-to-Voxel) είναι να αποκτηθεί ένας ολόκληρος χάρτης του

εγκεφάλου που περιγράφει την ισχύ της λειτουργικής συνδεσιμότητας κάθε εικονοστοιχείου στον εγκέφαλο με την περιοχή ενδιαφέροντος (σπόρος). Συνεπώς, ο χάρτης που θα προκύψει περιγράφει το μοτίβο λειτουργικής συνδεσιμότητας της περιοχής ενδιαφέροντος σε ολόκληρο τον εγκέφαλο.

Το πρώτο βήμα στην ανάλυση βασισμένη σε σπόρους είναι να οριστεί χωρικά η περιοχή-σπόρος. Τυπικά, ο σπόρος είναι μια λειτουργική περιοχή που περιλαμβάνει πολλαπλά εικονοστοιχεία και ο καθορισμός της περιοχής περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των ορίων (δηλαδή ποιά εικονοστοιχεία περιλαμβάνονται και ποιά όχι). Υπάρχουν διάφορες προσεγγίσεις για τον καθορισμό της περιοχής-σπόρου, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κάποιου καθορισμένου άτλαντα ή προσεγγίσεις που βασίζονται στα δεδομένα. Οι περιοχές ενδιαφέροντος που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα έρευνα εξήχθησαν από το εργαστήριο Λειτουργικής Απεικόνισης Νευροψυχιατρικών Διαταραχών του Πανεπιστημίου Στάνφορντ (Functional Imaging in Neuropsychiatric Disorders Lab of the Stanford University) [14–16]. Τρεις περιοχές ενδιαφέροντος που μαζί αποτελούν τον αμφίπλευρο οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου, καθορίστηκαν ως περιοχές-σπόροι για τη διερεύνηση του δικτύου ΔΠΛ. Ο οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου είναι γνωστό ότι αποτελεί κεντρικό λειτουργικό κόμβο του ΔΠΛ διατηρώντας ισχυρούς συσχετισμούς με όλες τις άλλες περιοχές αυτού του δικτύου [17]. Για το ΔΠ, οι περιοχές της αμφίπλευρης ενδοβρεγματικής σχισμής (intraparietal sulcus – IPL) ορίστηκαν ως περιοχές-σπόροι βασιζόμενοι σε προηγούμενες μελέτες που έχουν γίνει σε λειτουργίες προσοχής και βραχυπρόθεσμης μνήμης [18–20]. Για το ΑΚΔ, έπειτα από την εφαρμογή μιας ανάλυσης ευαισθησίας χρησιμοποιώντας το κάθε αμφίπλευρο ζεύγος των προκαθορισμένων περιοχών ενδιαφέροντος του συγκεκριμένου δικτύου ως σπόρους, βρέθηκε ότι ο αριστερός και ο δεξιός πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός είχαν την υψηλότερη συσχέτιση με τις άλλες κινητικές περιοχές και επομένως χρησιμοποιήθηκαν ως σπόροι στις τρέχουσες αναλύσεις.

Το δεύτερο βήμα, μετά τον ορισμό των σπόρων, είναι να εξαχθούν οι χρονοσειρές BOLD του κάθε σπόρου σε κάθε υποκείμενο. Επειδή όλοι οι σπόροι που δημιουργήθηκαν αποτελούνται από περισσότερα από ένα εικονοστοιχεία, η χρονοσειρά του κάθε σπόρου υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος όλων των χρονοσειρών των εικονοστοιχείων που το απαρτίζουν. Το επόμενο βήμα (ανάλυση σε επίπεδο υποκειμένου) είναι ο υπολογισμός των χαρτών λειτουργικής

συνδεσιμότητας (πλήρης συσχέτισης) για το κάθε υποκείμενο. Για να επιτευχθεί αυτό, υπολογίζεται ο συντελεστής συσχέτισης (r-Pearson correlation coefficient) μεταξύ της χρονοσειράς ενός εικονοστοιχείου (πχ. εικονοστοιχείο Y) και της χρονοσειράς του εκάστοτε σπόρου (πχ. περιοχή ενδιαφέροντος X). Η προκύπτουσα συσχέτιση εισάγεται στο χάρτη λειτουργικής συνδεσιμότητας στη θέση του εικονοστοιχείου Y. Η συνάρτηση που δίνει αυτή τη συσχέτιση είναι:

$$r = \frac{\sum XY - \frac{\sum X \sum Y}{N}}{\sqrt{(\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{N})(\sum Y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{N})}} \quad (\text{Εξίσωση 6.12})$$

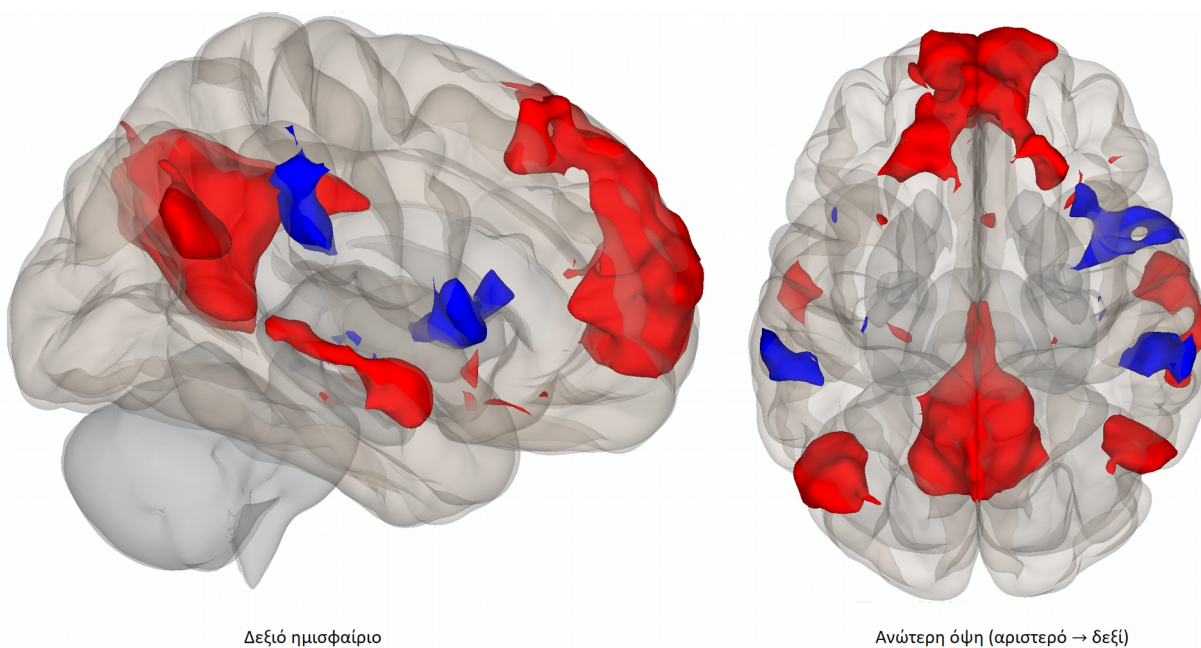
Το r παίρνει τιμές από -1 ως +1, με το +1 να θεωρείται η απόλυτη συσχέτιση μεταξύ των δύο χρονοσειρών και το 0 να υποδηλώνει ότι οι δύο χρονοσειρές είναι απόλυτα ασυσχέτιστες. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται για όλα τα εικονοστοιχεία του εγκεφάλου (εκτός από αυτά του σπόρου), οδηγώντας σε ένα χάρτη λειτουργικής συνδεσιμότητας ολόκληρου του εγκεφάλου. Ο χάρτης που προκύπτει λαμβάνεται για κάθε υποκείμενο και οι τελικοί χάρτες εισάγονται στην επόμενη ανάλυση (ανάλυση σε επίπεδο ομάδων).

Επειδή η κατανομή του r δεν ακολουθεί κανονική κατανομή, πριν από την πραγματοποίηση ανάλυσης σε επίπεδο ομάδων, οι χάρτες που προέκυψαν μετασχηματίστηκαν σε Z-scores χρησιμοποιώντας τον μετασχηματισμό Fisher r-to-Z. Η συνάρτηση που δίνει αυτό το μετασχηματισμό είναι:

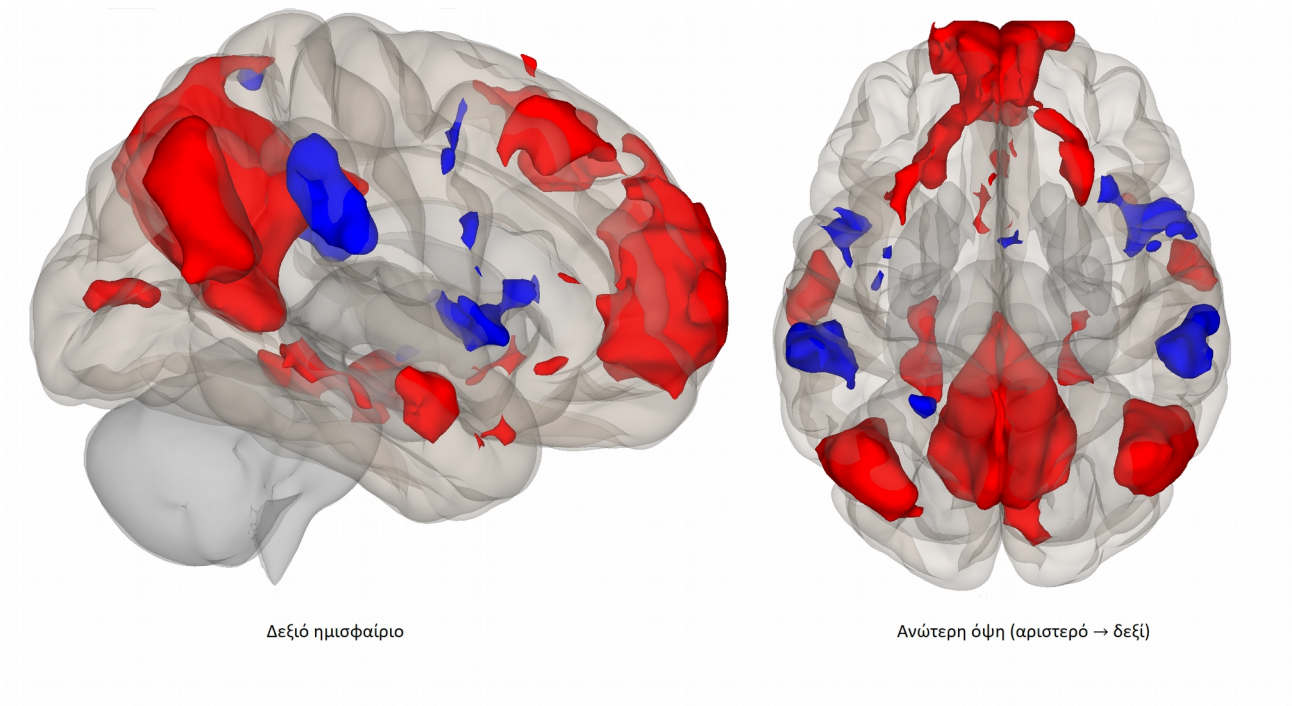
$$z' = 0.5 [\ln(1+r) - \ln(1-r)] \quad (\text{Εξίσωση 6.13})$$

Η συνάρτηση αυτή μετατρέπει τα αποτελέσματα με τέτοιο τρόπο ώστε να ακολουθούν κανονική κατανομή με διασπορά $\sigma_z^2 = \frac{1}{N-3}$. Μετασχηματίζοντας σε Z τις τιμές συσχέτισης που έχουν τα εικονοστοιχεία αλλάζει το εύρος των αριθμών, επειδή οι τιμές συσχέτισης κυμαίνονται από -1

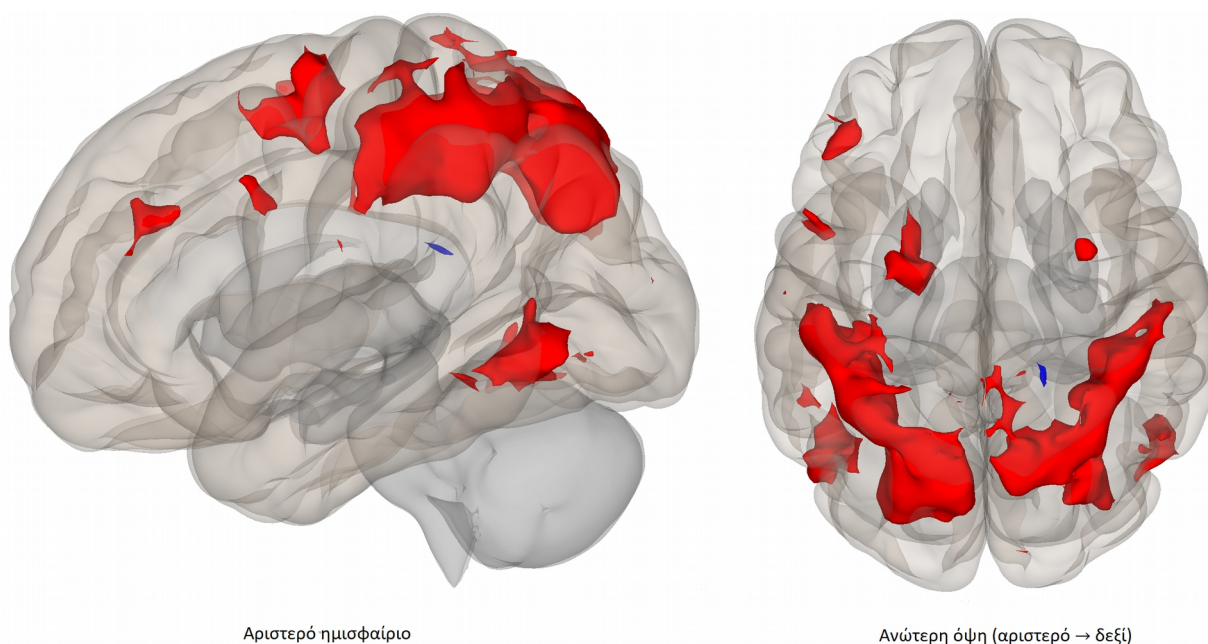
έως 1, ενώ οι τιμές Z δεν οριοθετούνται από ανώτερα ή κατώτερα όρια. Ο μετασχηματισμός αυτός είναι πολύ χρήσιμος για την αποτελεσματική εφαρμογή γενικών γραμμικών μοντέλων στη στατιστική σύγκριση των δύο ομάδων στη συνέχεια. Οι χάρτες λειτουργικής συνδεσιμότητας του κάθε υποκειμένου εισάγονται στην ανάλυση σε επίπεδο ομάδων. Η ηλικία και το φύλο εισήχθησαν ως συµμεταβλητές µη ενδιαφέροντος. Αρχικά πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση σε επίπεδο ομάδας (**Ενότητα 5.3.2.5**) ώστε να παραχθούν οι υπο διερεύνηση χάρτες των δικτύων της κάθε ομάδας (Σχήματα 6.11-6.16). Για την κατωφλίωση των στατιστικών χαρτών της κάθε ομάδας χρησιμοποιήθηκε $p_{uncorrected} \leq .000001$ με ταυτόχρονη κατωφλίωση για το μέγεθος των συστάδων (clusters) με έλεγχο FDR $p_{FDR} \leq .05$. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση σύγκρισης των δύο ομάδων ώστε να εξεταστούν αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των υγιών και των ασθενών με ΜΚΠ. Για τους χάρτες της σύγκρισης μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκε $p_{uncorrected} \leq .000001$ με την ίδια κατωφλίωση για το μέγεθος των συστάδων.



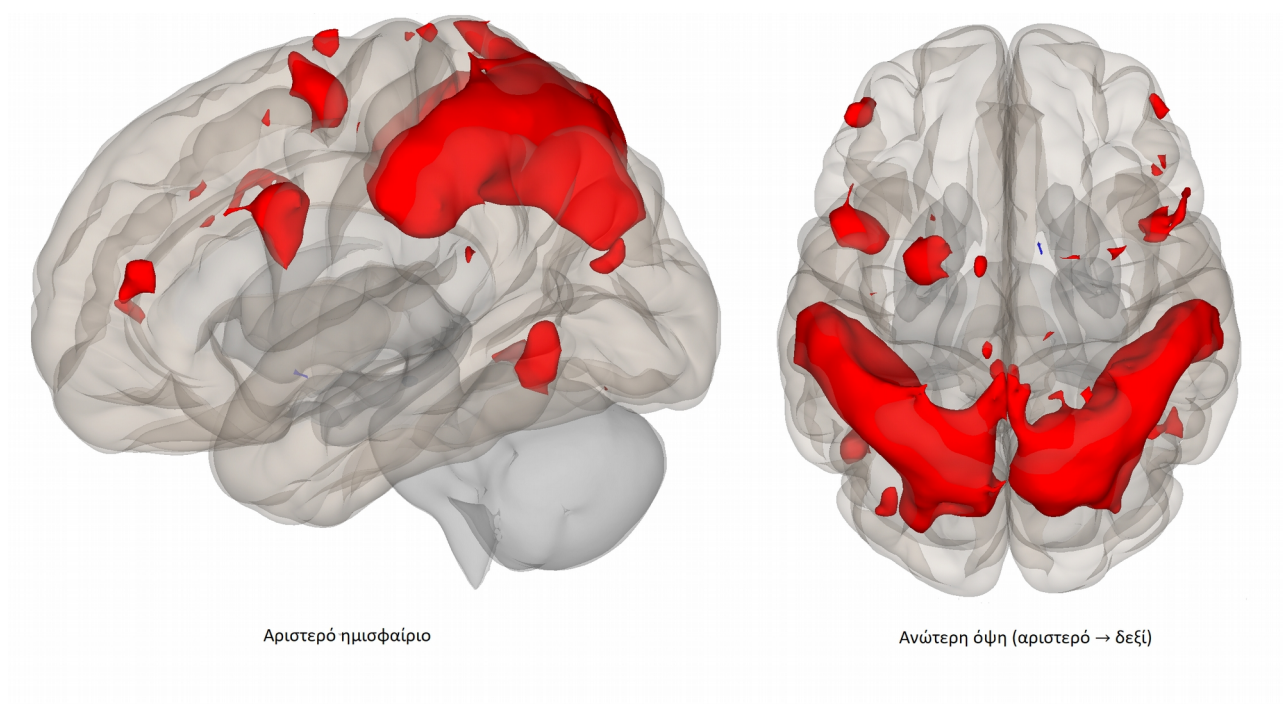
Σχήμα 6.11 Ο στατιστικός χάρτης του ΔΠΛ για την ομάδα των υγιών υποκειμένων. Εμφανίζονται οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχέτιση με τον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου (περιοχή-σπόρος).



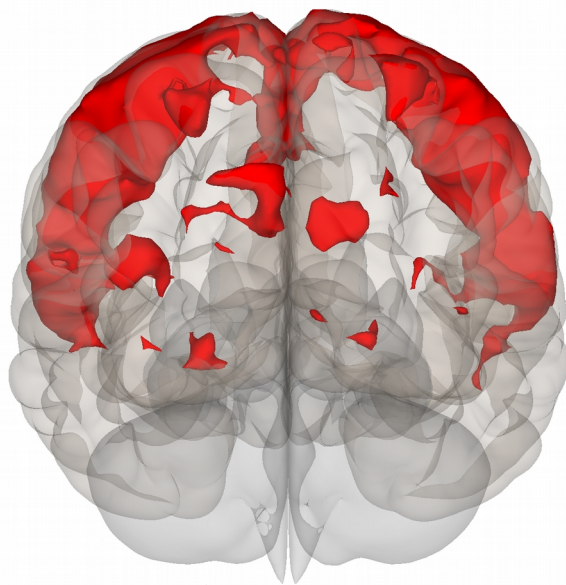
Σχήμα 6.12 Ο στατιστικός χάρτης του ΔΠΛ για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Εμφανίζονται οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχέτιση με τον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου (περιοχή-σπόρος).



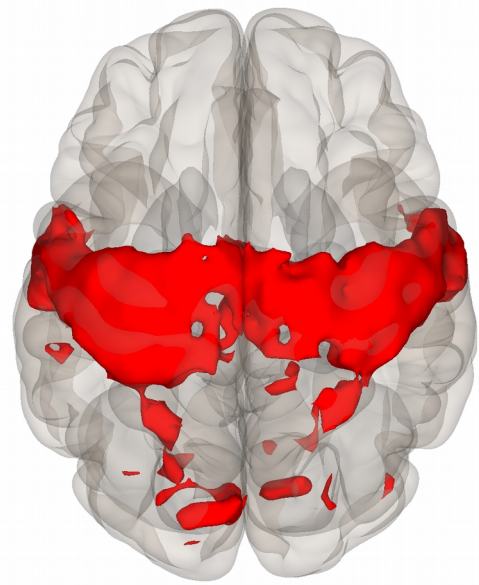
Σχήμα 6.13 Ο στατιστικός χάρτης του ΔΠ για την ομάδα των υγιών υποκειμένων. Εμφανίζονται οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχέτιση με την ενδοβρεγματική σχισμή (περιοχή-σπόρος).



Σχήμα 6.14 Ο στατιστικός χάρτης του ΔΠ για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Εμφανίζονται οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχέτιση με την ενδοβρεγματική σχισμή (περιοχή-σπόρος).

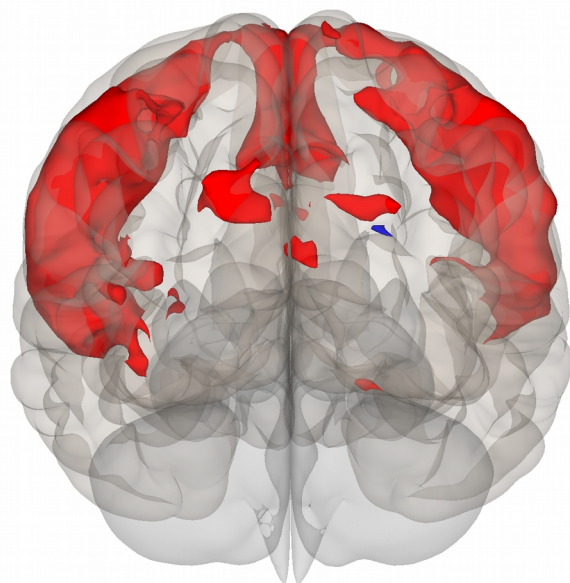


Οπίσθια όψη (αριστερό → δεξί)

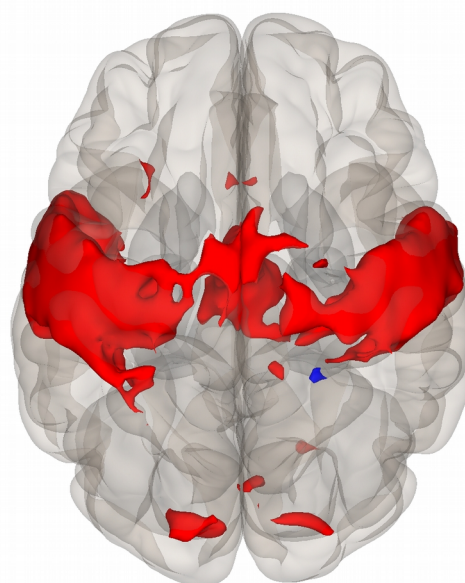


Ανώτερη όψη (αριστερό → δεξί)

Σχήμα 6.15 Ο στατιστικός χάρτης του ΑΚΔ για την ομάδα των υγιών υποκειμένων. Εμφανίζονται οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχέτιση με τον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό (περιοχή-σπόρος).



Οπίσθια όψη (αριστερό → δεξί)



Ανώτερη όψη (αριστερό → δεξί)

Σχήμα 6.16 Ο στατιστικός χάρτης του ΑΚΔ για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Εμφανίζονται οι περιοχές του εγκεφάλου που έχουν συσχέτιση με τον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό (περιοχή-σπόρος).

6.5.1 Αποτελέσματα

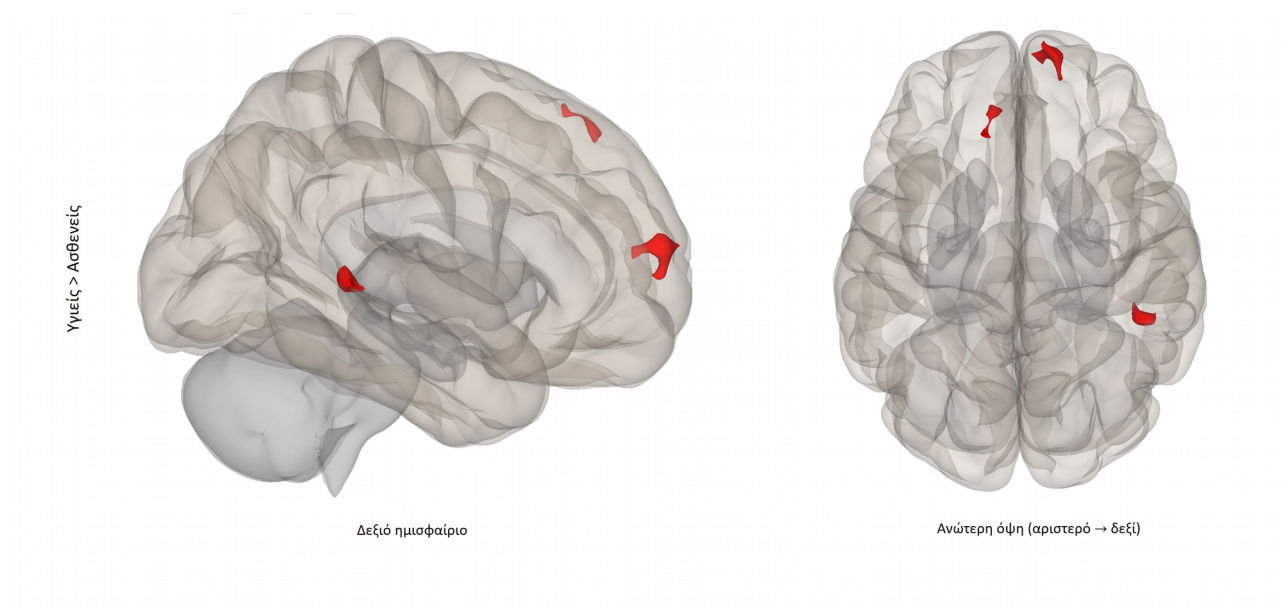
Η σύγκριση μεταξύ ομάδων αποκάλυψε χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα για τους ασθενείς με ΜΚΠ και στα τρία δίκτυα που ερευνήθηκαν. Στον Πίνακα 6.1 παρουσιάζεται μια σύνοψη όλων των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων από την ανάλυση συσχετισμού βασισμένη σε σπόρους για τα υπο διερεύνηση δίκτυα.

ΜΕΛΕΤΗ ΕΥΡΕΣΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΚΠ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δίκτυα	Περιοχές-σπόροι	Περιοχές-στόχοι/Ημισφαίριο	Συντεταγμένες *	Μέγεθος Συστάδα ς	Συστάδα p _{FDR}
Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας	Οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου (αμφίπλευρα)	Μετωπιαίος πόλος, /δεξή	(14, 62, 16)	96	0.016
		Μέση κροταφική έλικα, /δεξή	(46, -40, 00)	74	0.029
		Ανώτερη μετωπική έλικα, /αριστερό	(-08, 40, 48)	61	0.043
Δίκτυο Προσοχής	Ενδοβρεγματική σχισμή (αμφίπλευρα)	Προκινητικός/πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός, /αριστερό	(-48, -22, 52)	128	0.004
		Ανώτερη μετωπική έλικα, /αριστερό	(-20, -08, 62)	102	0.008
		Πλευρικός ινιακός φλοιός, /αριστερό	(-42, -62, 04)	61	0.044
Αισθητηριοκινη- τικό Δίκτυο	Σωματοαισθητικός φλοιός (αμφίπλευρα)	Προκινητικός/πρωτοταγήςκινητικός φλοιός, /αριστερό	(-48, -16, 58)	227	<0.001
		Ανώτερος βρεγματικός λοβός, /αριστερό	(-32, -40, 54)	76	0.041

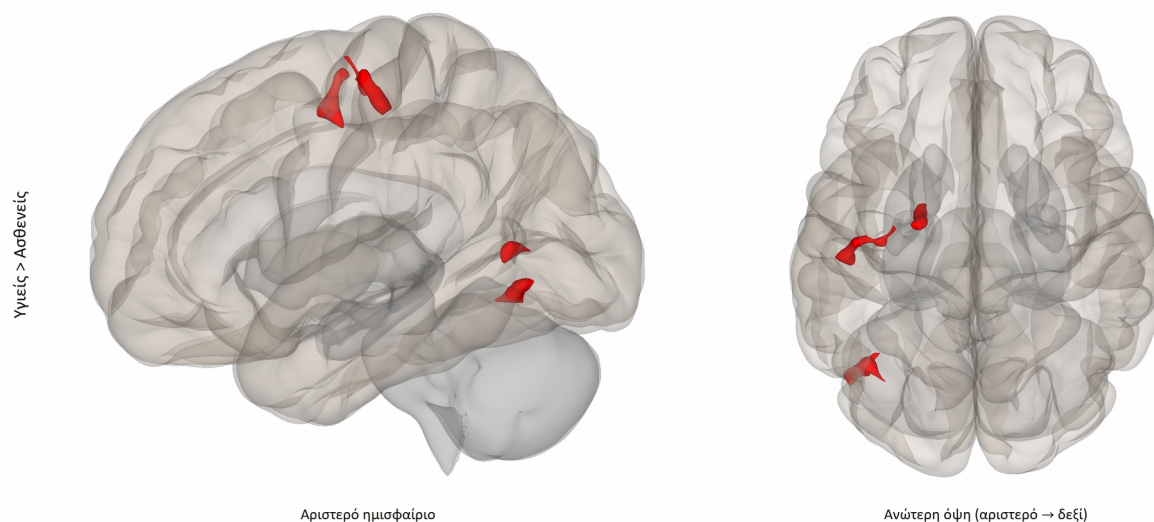
Πίνακας 6.1 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς εξεταζόμενους.
*mm: χώρος Talairach.

Ο χάρτης ΔΠΛ κατέδειξε χαμηλότερη συνδεσιμότητα μεταξύ του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου (περιοχή-σπόρος) και του δεξιού μετωπιαίου πόλου, της δεξιάς μέσης κροταφικής έλικας και της αριστερής ανώτερης μετωπικής έλικας στην ομάδα των ασθενών σε σύγκριση με τους υγιείς (Σχήμα 6.17).



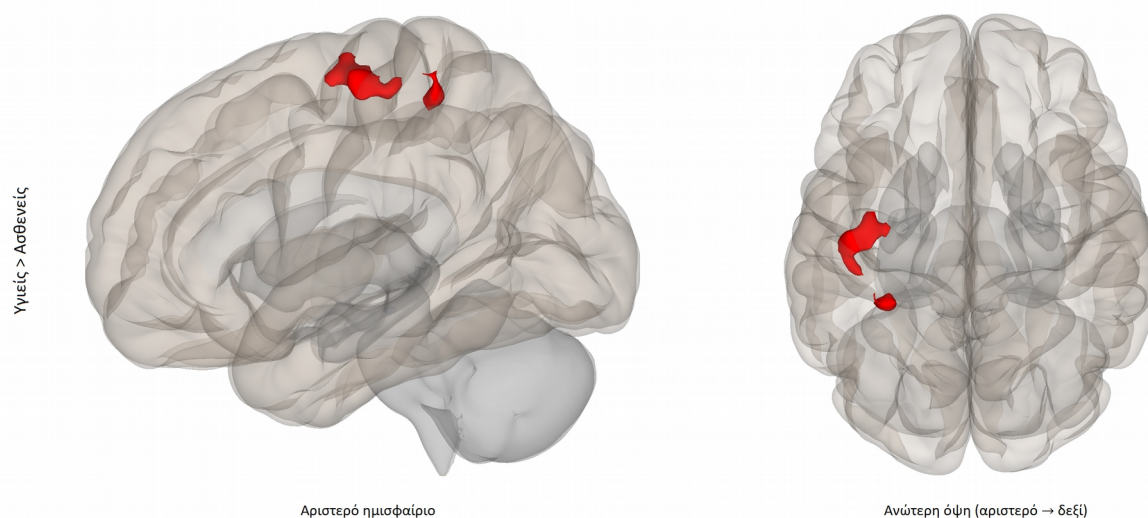
Σχήμα 6.17 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς για το ΔΠΛ (εικονοστοιχείο $p_{uncorrected} \leq .01$; συστάδα $p_{FDR} \leq .0.5$). Το κόκκινο χρώμα υποδεικνύει συστάδα με μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα για την ομάδα των ασθενών.

Ο χάρτης ΔΠ κατέδειξε χαμηλότερη συνδεσιμότητα μεταξύ της ενδοβρεγματικής σχισμής (περιοχή-σπόρος) και του προκινητικού φλοιού, του πρωτοταγή σωματοαισθητικού φλοιού, της ανώτερης μετωπικής έλικας και του πλευρικού ινιακού φλοιού στην ομάδα των ασθενών σε σύγκριση με τους υγιείς (Σχήμα 6.18).



Σχήμα 6.18 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς για το ΔΠ (εικονοστοιχείο $p_{uncorrected} \leq .01$; συστάδα $p_{FDR} \leq .0.5$). Το κόκκινο χρώμα υποδεικνύει συστάδα με μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα για την ομάδα των ασθενών.

Ο χάρτης ΑΚΔ κατέδειξε χαμηλότερη συνδεσιμότητα μεταξύ του πρωτοταγή σωματοαισθητικού φλοιού και του αριστερού ανώτερου βρεγματικού λοβού, του αριστερού προκινητικού φλοιού και του πρωτοταγή κινητικού φλοιού (Σχήμα 6.19).



Σχήμα 6.19 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς για το ΑΚΔ (εικονοστοιχείο $p_{uncorrected} \leq .01$; συστάδα $p_{FDR} \leq .0.5$). Το κόκκινο χρώμα υποδεικνύει συστάδα με μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα για την ομάδα των ασθενών.

6.6 Μέθοδος Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους

Για να καθοριστεί περαιτέρω εάν η συνδεσιμότητα στους ασθενείς διαφέρει από το μοτίβο συνδεσιμότητας των υγιών, στην παρούσα έρευνα εφαρμόστηκε η μέθοδος Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους. Οι δύο προηγούμενες μέθοδοι (ΑΑΣ, Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους) είναι μέθοδοι που βασίζονται στα εικονοστοιχεία (voxel-based methods) και οι χάρτες που παράγονται παρέχουν πληροφορία για αλλαγές στην τοπική ισχύ της συνδεσιμότητας καθώς και για αλλαγές στη χωρική μορφή και στο μέγεθος των δικτύων. Από την άλλη μεριά, στην ανάλυση συνδεσιμότητας βασισμένη σε κόμβους, οι κόμβοι έχουν προκαθοριστεί της ανάλυσης και η μορφή τους όπως και το μέγεθος τους δεν αλλάζουν ως μέρος της ανάλυσης. Επομένως, η μέθοδος αυτή είναι κατάλληλη για τη μελέτη διαφορών στην ισχύ της συνδεσιμότητας μεταξύ ενός συνόλου γνωστών περιοχών, μειώνοντας την πιθανότητα ύπαρξης θορύβου που μπορεί να εμφανιστεί στις αναλύσεις που βασίζονται στα εικονοστοιχεία.

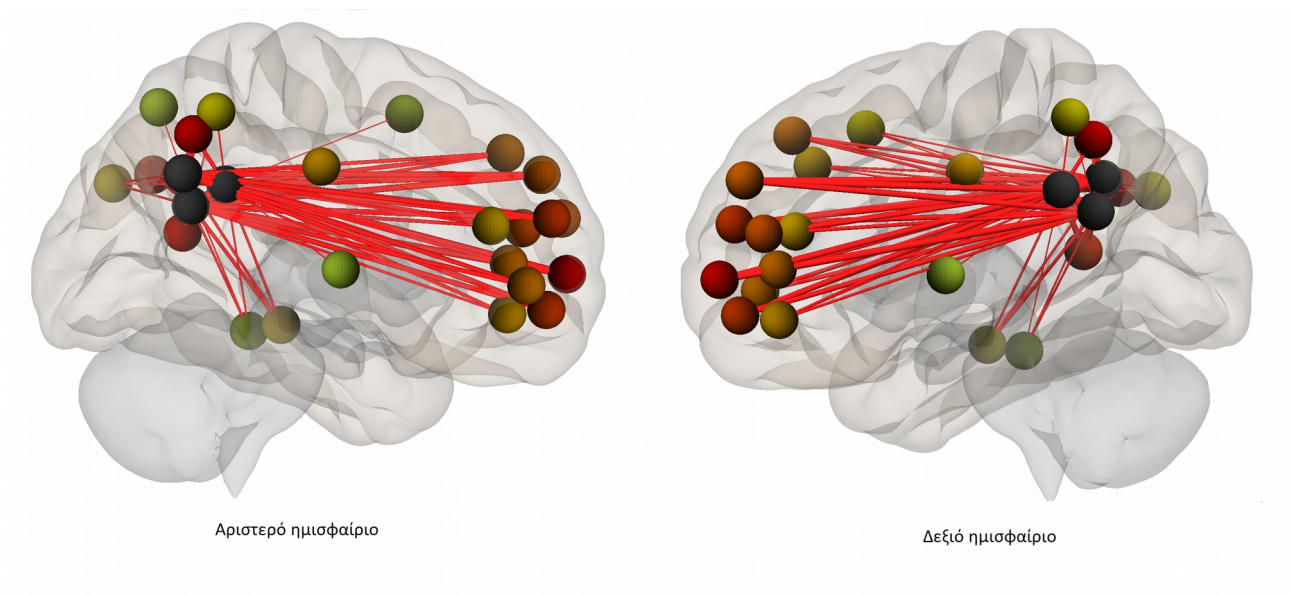
Η κοινή αναφορά όλων αυτών των προσεγγίσεων είναι ότι συνάγουν τη συνδεσιμότητα από τη χρονική συσχέτιση των BOLD χρονοσειρών των περιοχών.

Οι περιοχές αυτές επιλέχθηκαν με βάση τη βιβλιογραφία που αφορά στα συγκεκριμένα δίκτυα που εξετάζονται στην παρούσα έρευνα καθώς και με βάση τα αποτελέσματα που εξήχθησαν από τις προηγούμενες δύο αναλύσεις. Οι περιοχές ενδιαφέροντος (κόμβοι), όπως και προηγουμένως, παρήχθησαν από το εργαστήριο Λειτουργικής Απεικόνισης Νευροψυχιατρικών Διαταραχών του Πανεπιστημίου Στάνφορντ (Functional Imaging in Neuropsychiatric Disorders Lab of the Stanford University) [14–16]. Η επιλογή του συγκεκριμένου άτλαντα βασίστηκε στο μέγεθος των συστάδων (cluster size) που το αποτελούν. Το μικρό μέγεθος που έχουν οι περιοχές ενδιαφέροντος επιτρέπει τη διερεύνηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου χωρίς να υπάρχει παράλληλα ευαισθησία στο θόρυβο. Επιλέχθηκαν 34 περιοχές για τον καθορισμό του ΔΠΛ, 40 περιοχές για τον καθορισμό του ΔΠ και 13 περιοχές για τον καθορισμό του ΑΚΔ.

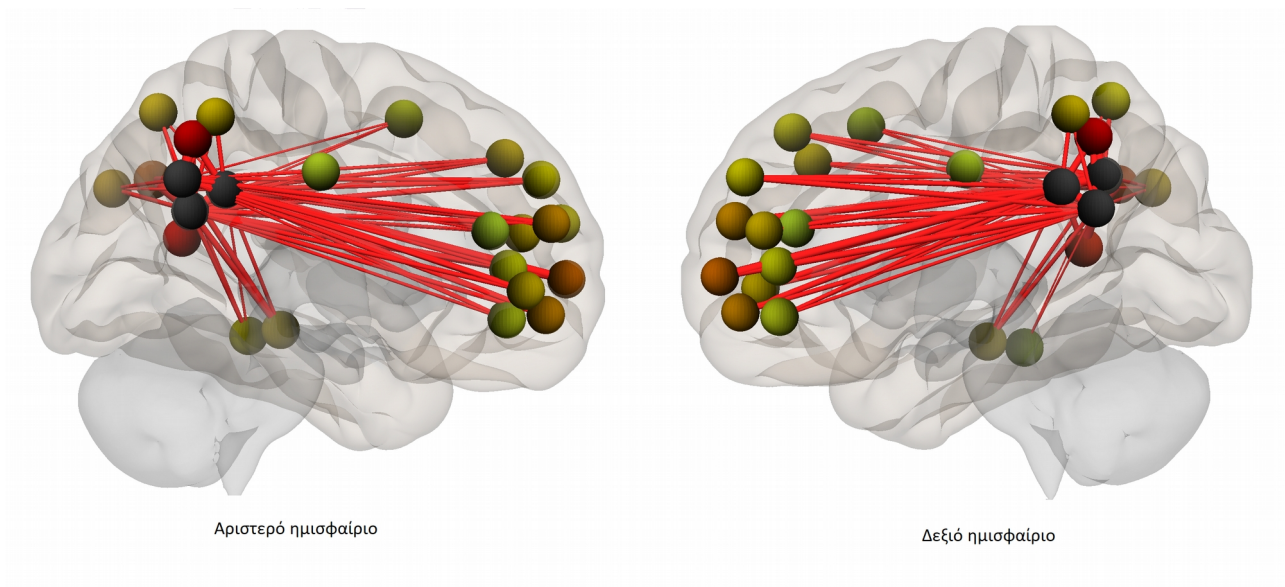
Η γενική προσέγγιση της Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους στηρίζεται στη σύγκριση των χρονοσειρών μεταξύ όλων των ζευγών των περιοχών-κόμβων δημιουργώντας έναν τετραγωνικό πίνακα συνδεσιμότητας που έχει μέγεθος όσο είναι ο αριθμός των κόμβων που το αποτελούν. Ωστόσο, στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε μια παραλλαγή της Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους (Ενότητα 6.5) ερευνώντας τη συσχέτιση μεταξύ μιας περιοχής ενδιαφέροντος (σπόρος) με όλες τις προκαθορισμένες περιοχές ενδιαφέροντος (seed ROI-to-ROI). Ο καθορισμός των περιοχών-σπόρων για τα τρία δίκτυα που ερευνώνται όπως και όλα τα βήματα ανάλυσης, πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους της Ενότητας 6.5.

6.6.1 Αποτελέσματα

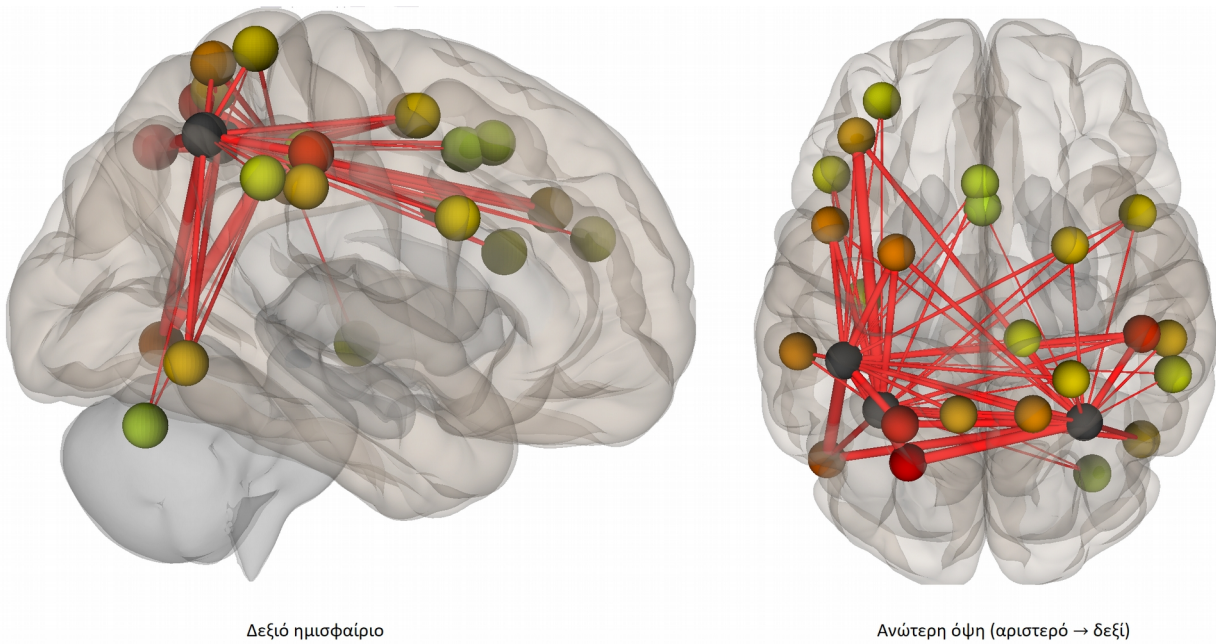
Οι χάρτες συνδεσιμότητας της κάθε ομάδας για καθένα από τα τρία δίκτυα δημιουργήθηκαν με βάση την επίδραση κάθε περιοχής-σπόρου (Σχήματα 6.20-6.25).



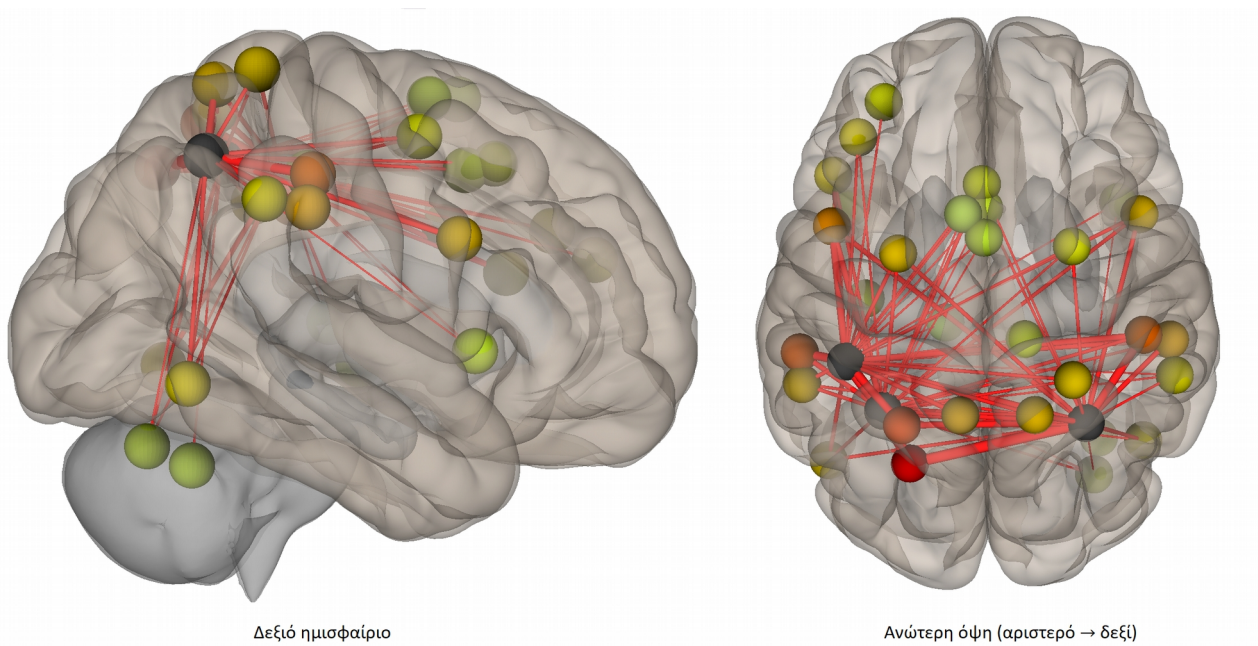
Σχήμα 6.20 Χάρτης λειτουργικής συνδεσιμότητας από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για το ΔΠΛ ($p_{FDR} \leq .05$) για την ομάδα των υγιών. Οι μαύρες σφαίρες αντιπροσωπεύουν τον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου (περιοχή-σπόρος). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των συνδέσεων.



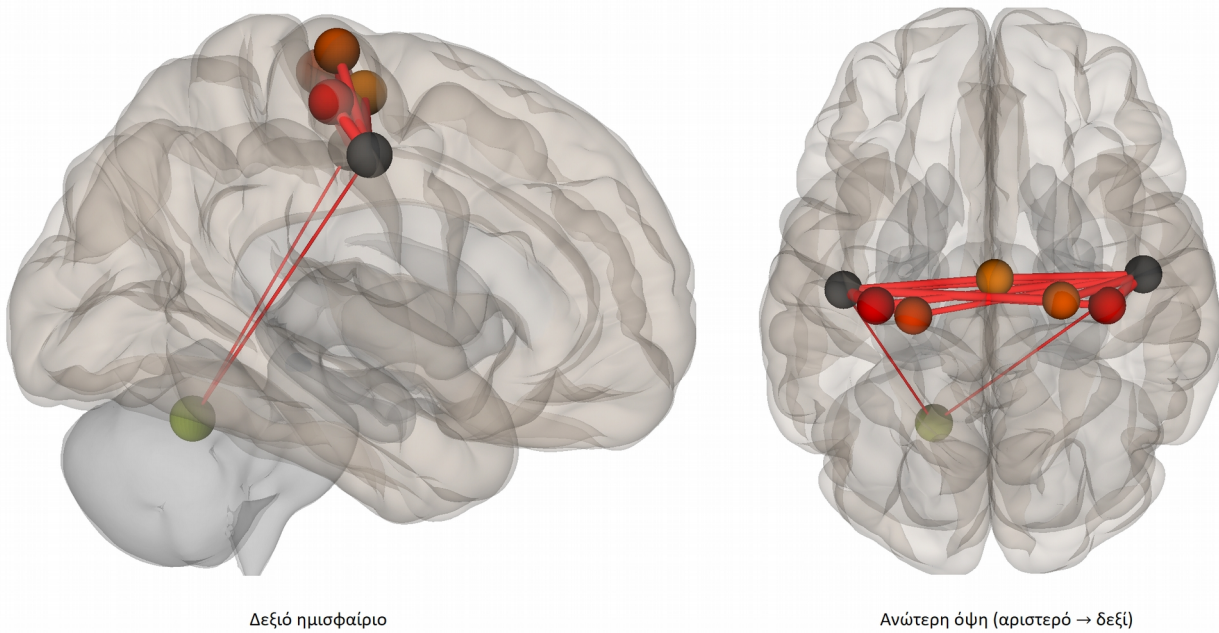
Σχήμα 6.21 Χάρτης λειτουργικής συνδεσιμότητας από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για το ΔΠΛ ($p_{FDR} \leq .05$) για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Οι μαύρες σφαίρες αντιπροσωπεύουν τον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου (περιοχή-σπόρος). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των συνδέσεων.



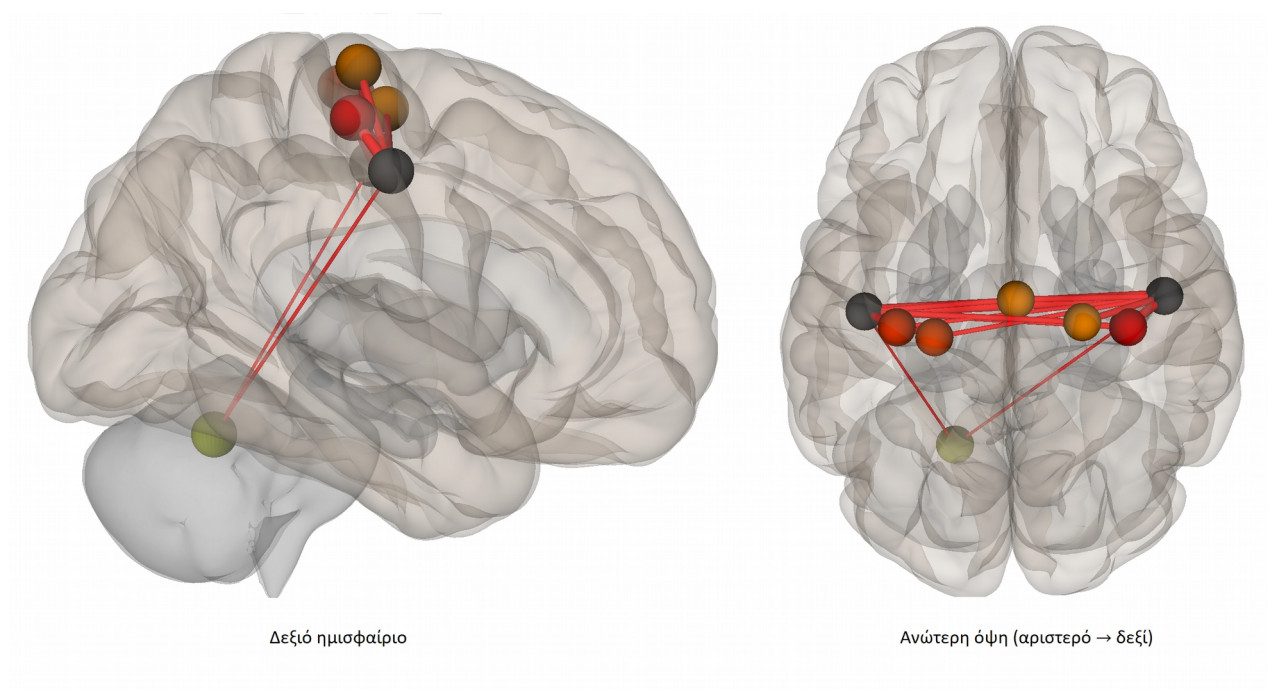
Σχήμα 6.22 Χάρτης λειτουργικής συνδεσιμότητας από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για το ΔΠ ($p_{FDR} \leq .05$) για την ομάδα των υγιών. Οι μαύρες σφαίρες αντιπροσωπεύουν την ενδοβρεγματική σχισμή (περιοχή-σπόρος). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των συνδέσεων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των συνδέσεων σύμφωνα με την χρωματική μπάρα.



Σχήμα 6.23 Χάρτης λειτουργικής συνδεσιμότητας από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για το ΔΠ ($p_{FDR} \leq .05$) για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Οι μαύρες σφαίρες αντιπροσωπεύουν την ενδοβρεγματική σχισμή (περιοχή-σπόρος). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των συνδέσεων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των συνδέσεων σύμφωνα με την χρωματική μπάρα.



Σχήμα 6.24 Χάρτης λειτουργικής συνδεσιμότητας από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για το ΑΚΔ ($p_{FDR} \leq .05$) για την ομάδα των υγιών. Οι μαύρες σφαίρες αντιπροσωπεύουν τον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό (περιοχή-σπόρος). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των συνδέσεων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των συνδέσεων σύμφωνα με την χρωματική μπάρα.



Σχήμα 6.25 Χάρτης λειτουργικής συνδεσιμότητας από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για το ΑΚΔ ($p_{FDR} \leq .05$) για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ. Οι μαύρες σφαίρες αντιπροσωπεύουν τον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό (περιοχή-σπόρος). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των συνδέσεων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των συνδέσεων σύμφωνα με την χρωματική μπάρα.

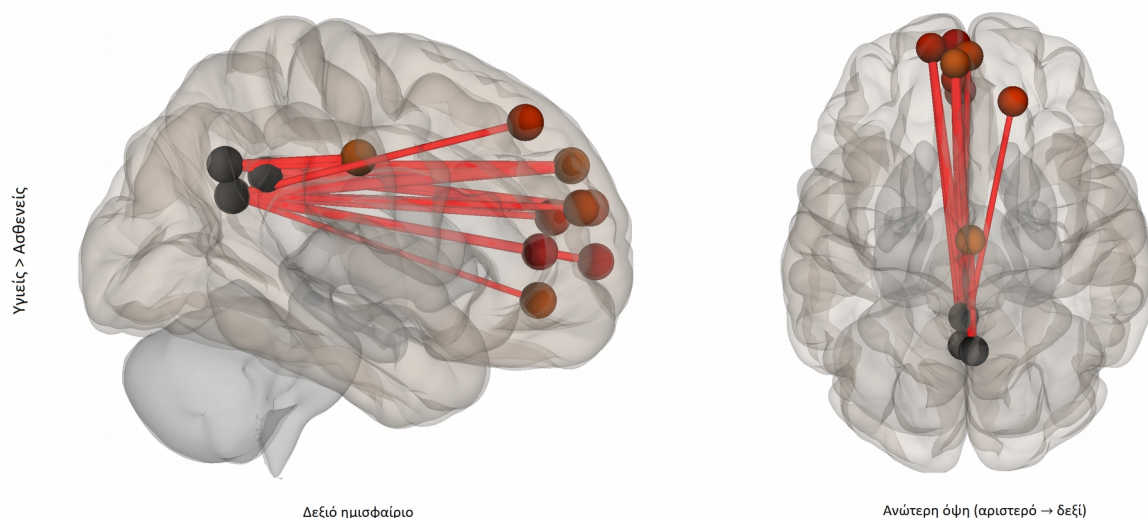
Η σύγκριση μεταξύ ομάδων αποκάλυψε χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα για τους ασθενείς με ΜΚΠ και στα τρία δίκτυα που ερευνήθηκαν. Στον Πίνακα 6.2 παρουσιάζεται μια σύνοψη όλων των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων από την Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους για τα υπο διερεύνηση δίκτυα.

ΜΕΛΕΤΗ ΕΥΡΕΣΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΚΠ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δίκτυα	Περιοχές-σπόροι	Περιοχές-στόχοι/Ημισφαίριο	Συντεταγμένες*	T(30)	p _{unc}	p _{FDR}
Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας	Οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου (αμφίπλευρα)	Μετωπιαίος πόλος, αριστερός	(-13, 59, 20)	4.14	0.0003	0.0028
			(-4, 60, 2)	3.36	0.0021	0.0176
		Μετωπιαίος πόλος, δεξιός	(1, 56, 19)	2.83	0.0082	0.0388
		Ανώτερη μετωπική έλικα, αμφίπλευρα				
			(-4, 53, 33)	4.8	0.0001	0.0014
		Ανώτερη μετωπική έλικα, αριστερή				
			(18, 38, 47)	2.97	0.0058	0.0319
Δίκτυο Προσοχής	Ενδοβρεγματική σχισμή (αμφίπλευρα)	Ανώτερη μετωπική έλικα, δεξιά				
			(2, -16, 36)	3.33	0.0023	0.0255
		Υπερμεσολόβια έλικα του προσαγωγίου, αμφίπλευρα				
		Προκινητικός φλοιός, αριστερός	(-28, -2, 53)	2.96	0.006	0.0468
		Μέση μετωπική έλικα, αριστερή	(-40, 35, 29)	4.66	0.0001	0.0028
		Οπτικός φλοιός, αριστερός	(-49, -66, -6)	4.6	0.0001	0.0028
		Ανώτερος βρεγματικός φλοιός, αριστερός	(-26, -56, 57)	2.98	0.0056	0.0468
Αισθητηριοκινητικό Δίκτυο	Σωματοαισθητικός φλοιός (αμφίπλευρα)	Προκινητικός φλοιός, αριστερός	(-36, -22, 64)	2.89	0.0071	0.0392
		Προκινητικός φλοιός, δεξιός	(23, -21, 71)	3.58	0.0012	0.0132
		Πρωτοταγής κινητικός φλοιός, δεξιός	(-32, -40, 54)	2.62	0.0135	0.049

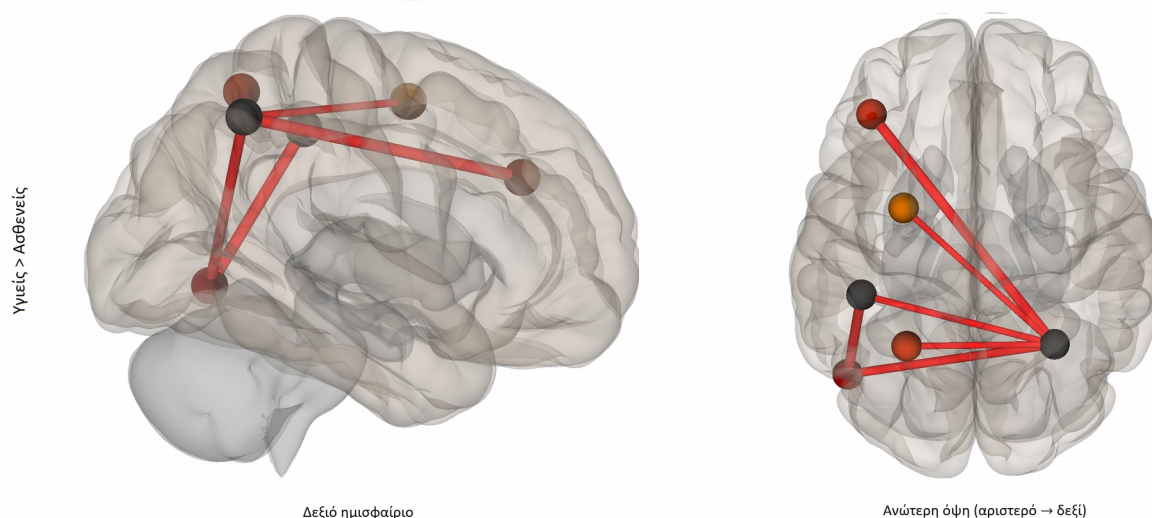
Πίνακας 6.2. Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς εξεταζόμενους.

Ο χάρτης ΔΠΛ κατέδειξε χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου (περιοχή-σπόρος) και του μετωπιαίου πόλου, της υπερμεσολόβιας έλικας του μεσολοβίου και της ανώτερης μετωπικής έλικας στην ομάδα των ασθενών σε σύγκριση με τους υγιείς (Σχήμα 6.26).



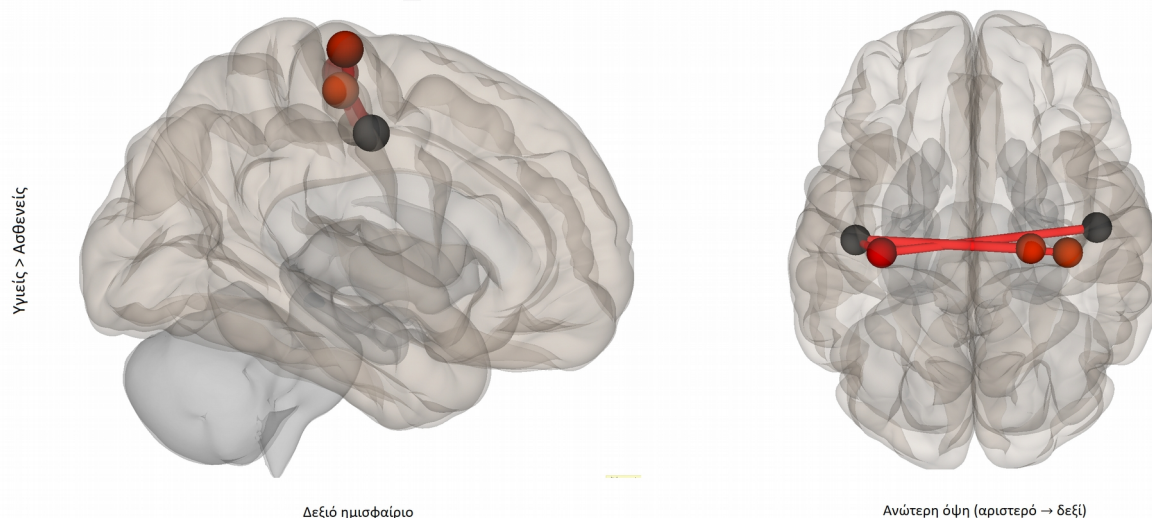
Σχήμα 6.26 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στο ΔΠΛ για τους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς ($p_{FDR} \leq .05$). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των διαφορών των δύο ομάδων σύμφωνα με τη χρωματική μπάρα.

Ο χάρτης ΔΠ κατέδειξε χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ της ενδοβρεγματικής σχισμής (περιοχή-σπόρος) και της μέσης μετωπικής έλικας, του οπτικού φλοιού, του ανώτερου βρεγματικού λοβού και του προκινητικού φλοιού στην ομάδα των ασθενών σε σύγκριση με τους υγιείς. Όλες οι περιοχές που συνδέονται με μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα βρίσκονται στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου (Σχήμα 6.27).



Σχήμα 6.27 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στο ΔΠ για τους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς ($p_{FDR} \leq .05$). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των διαφορών των δύο ομάδων σύμφωνα με τη χρωματική μπάρα.

Στο χάρτη ΑΚΔ ο πρωτοταγής σωματοαισθητικός φλοιός (περιοχή-σπόρος) ήταν στατιστικά σημαντικά λιγότερο συνδεδεμένος με τον προκινητικό καθώς και με τον δεξιό πρωτοταγή κινητικό φλοιό (Σχήμα 6.28).



Σχήμα 6.28 Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους. Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στο ΑΚΔ για τους ασθενείς με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς ($p_{FDR} \leq .05$). Το πάχος των γραμμών αντιστοιχεί στις πραγματικές τιμές p των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων. Το χρώμα των σφαιρών (ROIs) υποδηλώνει την τιμή p των διαφορών των δύο ομάδων σύμφωνα με τη χρωματική μπάρα.

6.7 Συμπεράσματα

Στην παρούσα ερευνητική μελέτη εφαρμόστηκαν τρεις διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις για την καταγραφή διαφοροποιήσεων στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου ασθενών με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία. Οι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν είναι η Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών, η Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους και η Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους. Οι δύο πρώτες μέθοδοι πραγματοποιούν εκτίμηση της τιμής της λειτουργικής συνδεσιμότητας για κάθε εικονοστοιχείο στον εγκέφαλο και παρά τις διαφορές τους στον τρόπο μεθοδολογικής προσέγγισης της λειτουργικής συνδεσιμότητας, καταλήγουν στη δημιουργία ενός χάρτη του εγκεφάλου που περιέχει τιμές για κάθε εικονοστοιχείο. Η ΑΑΣ είναι μια μέθοδος που οδηγείται πλήρως από τα δεδομένα και έχει ως στόχο τη διάσπαση του πολυμεταβλητού σήματος σε ένα σύνολο ανεξάρτητων συνιστωσών

που αντιπροσωπεύουν κάποια δομή που υπάρχει στα δεδομένα (συμπεριλαμβανομένων και των λειτουργικών δικτύων κατάστασης ηρεμίας)

Από την άλλη μεριά, στη μέθοδο Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους, επιλέγεται μια περιοχή ενδιαφέροντος η οποία θα οδηγήσει στον προκύπτον χάρτη λειτουργικής συνδεσιμότητας. Η εκάστοτε περιοχή ενδιαφέροντος επιλέγεται με βάση τη γνώση που έχουμε για τα δίκτυα και για τις περιοχές εντός αυτών των δικτύων. Συνήθως επιλέγεται η περιοχή που λειτουργεί ως καλύτερος διανομέας της πληροφορίας εντός του δικτύου ενδιαφέροντος. Έτσι, υπολογίζεται η χρονική συσχέτιση μεταξύ της περιοχής-σπόρου και όλων των εικονοστοιχείων του εγκεφάλου, δημιουργώντας ένα μοτίβο λειτουργικής συνδεσιμότητας αυτής της περιοχής σε ολόκληρο τον εγκέφαλο. Τέλος, στη μέθοδο Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους επιλέχθηκαν οι περιοχές-σπόροι από την προηγούμενη μέθοδο, όμως αυτή τη φορά εξετάστηκε η συσχέτιση με προκαθορισμένες περιοχές ενδιαφέροντος.

Προϊόν της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου αποτελούν τα δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας. Ένα από τα πιο κοινώς παρατηρούμενα δίκτυα είναι το Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (ΔΠΛ) το οποίο υποστηρίζει σημαντικές διεργασίες όπως είναι η έμμεση μάθηση, η αυτοβιογραφική ανάκτηση μνήμης, η αναζήτηση, η παρακολούθηση και άλλες διεργασίες εσωτερικής σκέψης [21]. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του ΔΠΛ και της γνωστικής λειτουργίας [22,23]. Η μείωση στη συνδεσιμότητα του ΔΠΛ έχει περιγραφεί ως ένας πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης της γήρανσης του εγκεφάλου, της ήπιας γνωστικής εξασθένησης (mild cognitive impairment) και της νόσου Αλτσχάϊμερ [24,25].

Όσον αφορά τη συνδεσιμότητα του ΔΠΛ και τη χημειοθεραπεία, τα αποτελέσματα και των τριών μεθόδων που εφαρμόσαμε, κατέδειξαν μειωμένη συνδεσιμότητα στο μετωπιαίο πόλο και στην ανώτερη μετωπική έλικα. Ο μετωπιαίος πόλος έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με γνωστικές λειτουργίες όπως η βραχυπρόθεσμη μνήμη, η μάθηση και η προσοχή [26–28]. Συγκεκριμένα, μειώσεις στη δραστηριότητα του μετωπιαίου πόλου παρατηρούνται σε επιδόσεις που απαιτούν προσοχή σε γνωστικά καθήκοντα [29,30] ενώ η ανώτερη μετωπική έλικα θεωρείται ως περιοχή κλειδί στο δίκτυο της βραχυπρόθεσμης μνήμης [31]. Τα αποτελέσματα μας βρίσκονται σε

συμφωνία με μια ανασκόπηση μελετών fMRI που βασίζονται σε κάποιο ερέθισμα σε ασθενείς με καρκίνο του μη ΚΝΣ μετά από χημειοθεραπεία [12], η οποία κατέδειξε ως το πιο σταθερό εύρημα, υποενεργοποιήσεις σε προμετωπιαίες και βρεγματικές περιοχές. Παράλληλα, σε μια πρόσφατη εργασία τους, ο Kesler και οι συνεργάτες του [10] διεξήγαγαν μια πολυμεταβλητή ανάλυση προτύπου (multivariate pattern analysis) της λειτουργικής συνδεσιμότητας του ΔΠΛ προκειμένου να κάνουν διάκριση μεταξύ επιζώντων καρκίνου του μαστού που έλαβαν χημειοθεραπεία και υγιών υποκειμένων. Η συνδεσιμότητα μεταξύ του ΔΠΛ και των προμετωπιαίων περιοχών αποτέλεσε την πιο διακριτή μεταβλητή που διαχωρίζει τις δύο ομάδες παρέχοντας ακρίβεια της τάξης του 90%-91%. Προς την ίδια κατεύθυνση βρίσκεται και μια πρόσφατη έρευνα [11] σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού όπου κατέδειξε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη συνδεσιμότητα στο υποσύστημα του μετωπιαίου πόλου που βρίσκεται εντός του ΔΠΛ. Συνεπώς, η χαμηλότερη συνδεσιμότητα στο ΔΠΛ θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας δείκτης ελλειμματικής προσοχής στους ασθενείς με ΜΚΠ.

Επιπρόσθετα, εντός του ΔΠΛ παρατηρήθηκε μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα στην περιοχή της αριστερής ανώτερης κροταφικής έλικας, της μέσης κροταφικής έλικας και του τριγωνικού τμήματος της κατώτερης μετωπικής έλικας. Η αριστερή ανώτερη κροταφική έλικα καθώς και ένα τμήμα της μέσης κροταφικής έλικας συνιστούν την περιοχή Wernicke [32] ενώ το τριγωνικό τμήμα της κατώτερης μετωπικής έλικας αποτελεί το ένα από τα δύο μέρη που συνιστούν την περιοχή Broca. Συνεπώς, λειτουργικές διαφοροποιήσεις σε αυτές τις περιοχές μπορεί να υποδηλώνει προβλήματα στη λεκτική ευχέρεια και στην κατανόηση της γλώσσας. Πράγματι, μια πρόσφατη νευροδιαγνωστική έρευνα [33] παρατήρησε ότι οι ασθενείς με ΜΚΠ εμφάνισαν γνωστική εξασθένιση λίγο μετά τη χημειοθεραπεία με ιδιαίτερη έμφαση στις οπτικοακουστικές ικανότητες και τη λεκτική ευχέρεια. Οι λειτουργικές διαφοροποιήσεις που παρατηρήσαμε στις περιοχές αυτές επιβεβαιώνουν ένα υποσύνολο προηγούμενων ευρημάτων [3-4, 33], αλλά παράλληλα εστιάζουν σε περιοχές του εγκεφάλου που δεν έχουν ερευνηθεί εκτενώς και ενδέχεται να επηρεάζονται μετά από τη χημειοθεραπεία.

Ακόμη μια αξιοσημείωτη παρατήρηση αποτέλεσε η μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα που εντοπίστηκε στην περιοχή του πρόσθιου τμήματος της υπερμεσολοβίου έλικας μετά την

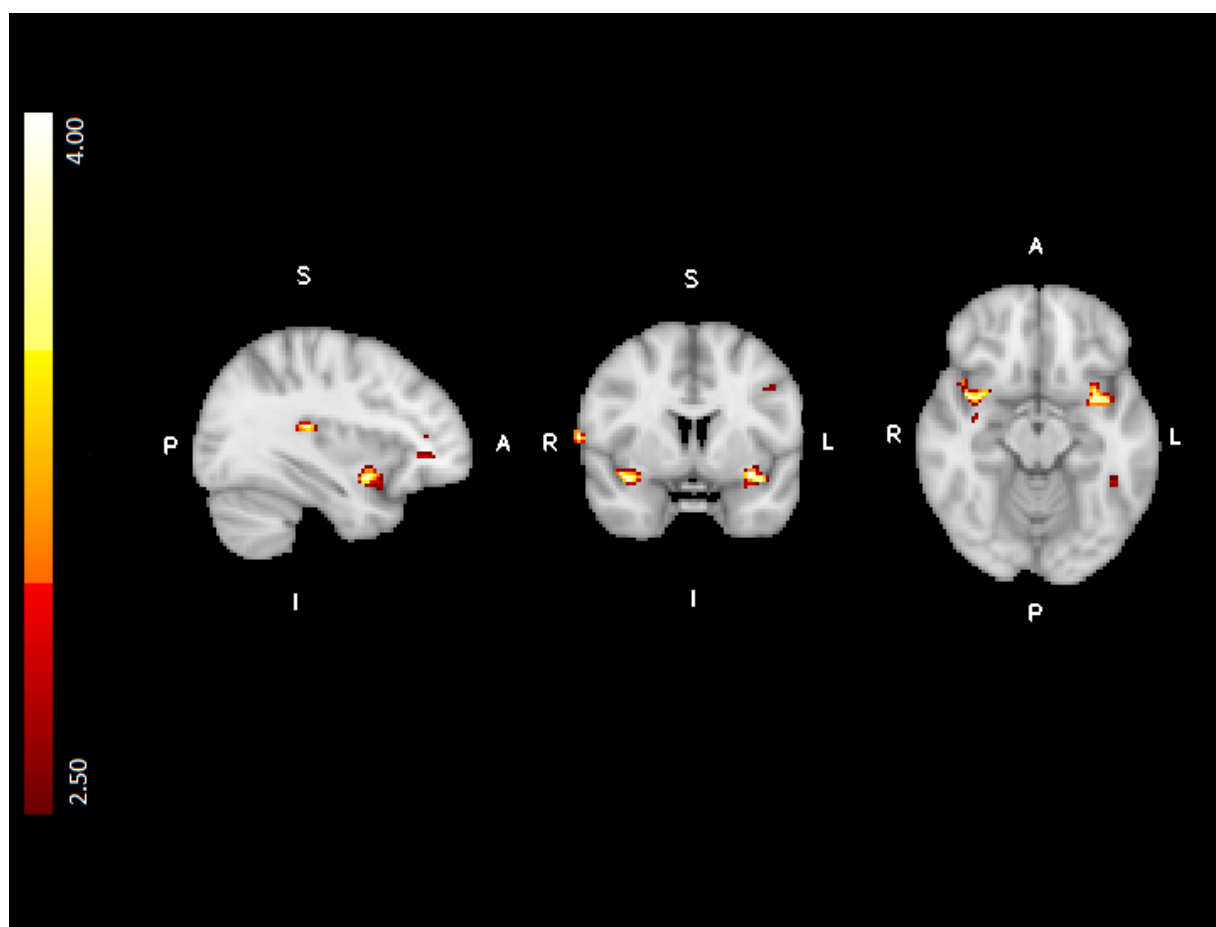
εφαρμογή της μεθόδου ΑΑΣ καθώς και στη διευρυμένη περιοχή της υπερμεσολοβίου έλικας του προσαγωγίου όπως παρατηρήθηκε μετά την εφαρμογή της μεθόδου Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένης σε Κόμβους. Το πρόσθιο τμήμα της υπερμεσολοβίου έλικας έχει μια διευρυμένη σύνδεση με διάφορα μέρη του εγκεφάλου και είναι απαραίτητο για την επίλυση προβλημάτων, την αναγνώριση σφαλμάτων και την προσαρμοστική ανταπόκριση στις μεταβαλλόμενες συνθήκες. Αντίστοιχα, η υπερμεσολοβίου έλικα του προσαγωγίου αποτελεί μια συλλογή ινών λευκής ουσίας που συνδέεται με διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και μεταπίπτει προς τα πίσω στην παραϊπποκάμπια έλικα και στον ενδορρινικό φλοιό, ο οποίος είναι μια από τις σημαντικότερες περιοχές της υπερμεσολοβίου έλικας καθώς συγκεντρώνει φλοιϊκές οδούς που μεταφέρουν πληροφορίες στον ιππόκαμπο.

Παρόμοιο μοτίβο λειτουργικής αποσύνδεσης δεν έχει παρατηρηθεί μέχρι σήμερα σε προηγούμενες έρευνες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά από χημειοθεραπεία. Ακόμη και σε εργασίες που ελέγχουν δομικές μεταβολές στον εγκέφαλο ασθενών με καρκίνο του μαστού δεν έχει εντοπιστεί κάποια διαφοροποίηση σε αυτές τις περιοχές. Ωστόσο, στη μοναδική έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία εξετάζοντας δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο, παρατηρήθηκε μείωση στην πυκνότητα της φαιάς ουσίας στην περιοχή του πρόσθιου τμήματος της υπερμεσολοβίου έλικας. Ταυτόχρονα, τα αποτελέσματα τους μετά την εφαρμογή της μεθόδου απεικόνισης Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging – DTI) έδειξαν μια αύξηση στην αξονική διάχυση (Axial Diffusivity – AD) στην υπερμεσολοβίου έλικα του προσαγωγίου. Η αξονική διάχυση αντιπροσωπεύει την κύρια κατεύθυνση διάχυσης που ευθυγραμμίζεται με τις οδούς της λευκής ουσίας και αύξηση της συνεπάγεται με αρκετές νευροπαθολογικές αλλαγές και αξονική ατροφία [34]. Τα αποτελέσματα του τανυστή διάχυσης σε συνδυασμό με τις δομικές αλλαγές αλλά και τα ευρήματα της παρούσας έρευνας παρέχουν ισχυρή υποστήριξη για οξείες δομικές και λειτουργικές μεταβολές στις διμερείς περιοχές του μεταχιακού συστήματος, οι οποίες πιθανόν σχετίζονται ή με τον ΜΚΠ ή με τον τύπο της χημειοθεραπείας που ακολουθούν οι ασθενείς με ΜΚΠ. Σε αντίθεση με τον πληθυσμό με καρκίνο του μαστού, οι ασθενείς με ΜΚΠ υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, η οποία όπως περιγράφεται σε μελέτες με ζώα, σχετίζεται με αυξημένο κυτταρικό

θάνατο και μειωμένη κυτταρική διαίρεση στην οδοντωτή έλικα του υποκάμπου και στο μεσολόβιο [35].

Σχετικά με το Δίκτυο Προσοχής, αλλοιώσεις στη συνδεσιμότητα εντός αυτού του δικτύου μπορεί να προσφέρει μια αξιόπιστη εικόνα για τον τρόπο με τον οποίο η χημειοθεραπεία επηρεάζει τη γνωστική λειτουργία. Όπως έχει αποδειχθεί από εργασίες fMRI βασισμένες σε κάποιο ερέθισμα, το ΔΠ εμπλέκεται στον έλεγχο της προσοχής και οι περιοχές εντός αυτού του δικτύου συμμετέχουν σε διάφορες λειτουργίες συμπεριλαμβανομένου της εκτελεστικής, της βραχυπρόθεσμης μνήμης και των καθηκόντων προσοχής. Στη παρούσα έρευνα, μετά την εφαρμογή της ΑΑΣ παρατηρήθηκε μειωμένη συνδεσιμότητα στον κατώτερο βρεγματικό φλοιό, μια περιοχή που παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες γνωστικές λειτουργίες όπως αυτή της προσοχής [36]. Το εύρημα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με μια πρόσφατη έρευνα [11] όπου παρατηρήθηκαν μειώσεις στη λειτουργική συνδεσιμότητα στη περιοχή αυτή σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά από χημειοθεραπεία. Επιπροσθέτως, μια προηγούμενη έρευνα με ασθενείς με Αλτσχάϊμερ που συνοδεύονται από ελλείμματα επιλεκτικής προσοχής διαπίστωσε ατροφία λευκής και φαιάς ουσίας στον κατώτερο βρεγματικό φλοιό [37]. Συνεπώς, η μειωμένη συνδεσιμότητα στη περιοχή αυτή θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας πιθανός δείκτης έλλειψης προσοχής στους ασθενείς με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία. Ωστόσο, δεν γνωρίζουμε εάν τα ελλείμματα αυτά αποτελούν προϊόν της χημειοθεραπείας ή προϋπάρχουν αυτής πιθανόν λόγω του καρκίνου. Μελλοντικές εργασίες θα πρέπει να εστιάσουν σε αυτά τα ευρήματα και να εξετάσουν την προέλευση τους.

Επιπροσθέτως, εντοπίστηκε αλλοιωμένη συνδεσιμότητα στην περιοχή του πρόσθιου νησιωτικού φλοιού, μια περιοχή του λιμβικού συστήματος που παίζει σημαντικό ρόλο στον γνωστικό έλεγχο υψηλού επιπέδου, στη βραχυπρόθεσμη μνήμη και σε καθήκοντα προσοχής [38] (Σχήμα 6.29). Σε μια πρόσφατη εργασία [6] σε ασθενείς με ΜΚΠ παρατηρήθηκαν δομικές αλλοιώσεις στην προαναφερθείσα περιοχή πριν τη χημειοθεραπεία η οποίες ενισχύθηκαν μετά τη χημειοθεραπεία, δείχνοντας έτσι την ύπαρξη τόσο δομικών όσο και λειτουργικών αλλοιώσεων σε περιοχές υπεύθυνες για διάφορες γνωστικές επεξεργασίες.



Σχήμα 6.29 Στατιστικά σημαντικά μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα στην περιοχή του πρόσθιου νησιωτικού φλοιού.

Επιπλέον, στο ΔΠ τα αποτελέσματα και των τριών μεθοδολογικών προσεγγίσεων κατέδειξαν μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα στην περιοχή του προκινητικού φλοιού, του πρωτοταγή σωματοαισθητικού φλοιού και του πρωτοταγή ινιακού φλοιού. Παρόμοια μοτίβα λειτουργικής αποσύνδεσης παρατηρήθηκαν από δύο προηγούμενες εργασίες σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά από χημειοθεραπεία [9,39]. Οι συγκεκριμένες λειτουργικές αλλοιώσεις εμφανίστηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό όταν εξετάστηκε το ΑΚΔ εφαρμόζοντας τις μέθόδους Ανάλυσης Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους και σε Κόμβους. Συγκεκριμένα, έχοντας ως περιοχή-σπόρο τον πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό, παρατηρήσαμε μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα στον προκινητικό φλοιό και στον αριστερό πρωτοταγή σωματοαισθητικό φλοιό

ενώ οι αλλοιώσεις επεκτάθηκαν στην περιοχή του δεξιού πρωτοταγή κινητικού φλοιού και του αριστερού ανώτερου βρεγματικού λοβού. Τα αποτελέσματα έδειξαν χαμηλότερη ενδοημισφαιρική λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ των κινητικών και των αισθητήριων περιοχών, γεγονός που υποδεικνύει πιθανή συσχέτιση με τον μειωμένο συντονισμό της κίνησης που έχει αναφερθεί από νευροδιαγνωστικές εργασίες σε ασθενείς με ΜΚΠ. Οι μεταβολές αυτές δεν παρατηρήθηκαν από το πείραμα fMRI βασισμένο σε χτύπημα δακτύλων με τον αντίχειρα που περιγράφηκε στο Κεφάλαιο 5. Ωστόσο, μια πιθανή αιτία είναι ότι οι αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα αποτελεί ένα πιο ευαίσθητο μέτρο της επίδρασης της χημειοθεραπείας στο ΚΝΣ σε σύγκριση με τις επιδόσεις σε τέστ με κάποιο ερέθισμα [9].

Βιβλιογραφία

- [1] Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Riviere A, Chomy P, Monnet I, et al. Prophylactic Cranial Irradiation for Patients With Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission. JNCI J Natl Cancer Inst. 1995 Feb 1;87(3):183–90.
- [2] Gregor A, Cull A, Stephens RJ, Kirkpatrick JA, Yarnold JR, Girling DJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 1997 Oct;33(11):1752–8.
- [3] Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, Davenport SD, Komaki R. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer : effect of prophylactic cranial irradiation. Cancer. 2008 Feb 1;112(3):589–95.
- [4] Komaki R, Meyers CA, Shin DM, Garden AS, Byrne K, Nickens JA, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Aug 30;33(1):179–82.
- [5] Meyers CA, Byrne KS, Komaki R. Cognitive deficits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy. Lung Cancer Amst Neth. 1995 Jun;12(3):231–5.
- [6] Simó M, Root JC, Vaquero L, Ripollés P, Jové J, Ahles T, et al. Cognitive and brain structural changes in a lung cancer population. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2015 Jan;10(1):38–45.

- [7] Simó M, Vaquero L, Ripollés P, Gurtubay-Antolin A, Jové J, Navarro A, et al. Longitudinal Brain Changes Associated with Prophylactic Cranial Irradiation in Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2016 Apr;11(4):475–86.
- [8] Simó M, Rifà-Ros X, Vaquero L, Ripollés P, Cayuela N, Jové J, et al. Brain functional connectivity in lung cancer population: an exploratory study. *Brain Imaging Behav*. 2017 Mar 13;
- [9] Dumas JA, Makarewicz J, Schaubhut GJ, Devins R, Albert K, Dittus K, et al. Chemotherapy Altered Brain Functional Connectivity in Women with Breast Cancer: A Pilot Study. *Brain Imaging Behav* [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 Jun 27];7(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3852152/>
- [10] Kesler SR, Wefel JS, Hosseini SMH, Cheung M, Watson CL, Hoeft F. Default mode network connectivity distinguishes chemotherapy-treated breast cancer survivors from controls. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jul 9;110(28):11600–5.
- [11] Miao H, Chen X, Yan Y, He X, Hu S, Kong J, et al. Functional connectivity change of brain default mode network in breast cancer patients after chemotherapy. *Neuroradiology*. 2016 Sep;58(9):921–8.
- [12] de Ruiter MB, Schagen SB. Functional MRI studies in non-CNS cancers. *Brain Imaging Behav*. 2013 Dec;7(4):388–408.
- [13] Hyvärinen A. New Approximations of Differential Entropy for Independent Component Analysis and Projection Pursuit. In: *Proceedings of the 1997 Conference on Advances in Neural Information Processing Systems 10* [Internet]. Cambridge, MA, USA: MIT Press; 1998 [cited 2017 Oct 24]. p. 273–279. (NIPS '97). Available from: <http://dl.acm.org/citation.cfm?id=302528.302606>
- [14] Shirer WR, Ryali S, Rykhlevskaia E, Menon V, Greicius MD. Decoding Subject-Driven Cognitive States with Whole-Brain Connectivity Patterns. *Cereb Cortex N Y NY*. 2012 Jan;22(1):158–65.
- [15] Richiardi J, Altmann A, Milazzo A-C, Chang C, Chakravarty MM, Banaschewski T, et al. BRAIN NETWORKS. Correlated gene expression supports synchronous activity in brain networks. *Science*. 2015 Jun 12;348(6240):1241–4.
- [16] Shirer W, Ng B. FIND Lab at Stanford University :: Research [Internet]. Available from: https://findlab.stanford.edu/functional_ROIs.html
- [17] Andrews-Hanna JR, Smallwood J, Spreng RN. The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 May;1316:29–52.

- [18] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jul 5;102(27):9673–8.
- [19] Corbetta M, Kincade JM, Shulman GL. Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *J Cogn Neurosci*. 2002 Apr 1;14(3):508–23.
- [20] Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*. 2000 Jan;12(1):1–47.
- [21] Raichle ME. The restless brain. *Brain Connect*. 2011;1(1):3–12.
- [22] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Mar;1124:1–38.
- [23] Anticevic A, Cole MW, Murray JD, Corlett PR, Wang X-J, Krystal JH. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn Sci*. 2012 Dec;16(12):584–92.
- [24] Damoiseaux JS. Resting-state fMRI as a biomarker for Alzheimer's disease? *Alzheimers Res Ther*. 2012 Mar 15;4(2):8.
- [25] Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, Morris JC, Head D, Wang S, et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 15;67(6):584–7.
- [26] Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Mar;10(3):211–23.
- [27] Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004 Nov;28(7):771–84.
- [28] Arnsten AFT, Li B-M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1377–84.
- [29] Elliott R, Dolan RJ, Frith CD. Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 2000 Mar;10(3):308–17.
- [30] Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Mar 27;98(7):4259–64.
- [31] Boisseau F du, Levy R, Volle E, Seassau M, Duffau H, Kinkingnehun S, et al. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain*. 2006 Dec 1;129(12):3315–28.

- [32] Saffran EM. Wernicke's Area. In: Ramachandran VS, editor. *Encyclopedia of the Human Brain* [Internet]. New York: Academic Press; 2002. p. 805–18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0122272102003691>
- [33] Simó M, Root JC, Vaquero L, Ripollés P, Jové J, Ahles T, et al. Cognitive and brain structural changes in a lung cancer population. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2015 Jan;10(1):38–45.
- [34] Acosta-Cabronero J, Alley S, Williams GB, Pengas G, Nestor PJ. Diffusion tensor metrics as biomarkers in Alzheimer's disease. *PloS One*. 2012;7(11):e49072.
- [35] Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Pröschel M, Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol*. 2006;5(7):22.
- [36] Visintin E, De Panfilis C, Antonucci C, Capecci C, Marchesi C, Sambataro F. Parsing the intrinsic networks underlying attention: a resting state study. *Behav Brain Res*. 2015 Feb 1;278:315–22.
- [37] Binnewijzend MAA, Schoonheim MM, Sanz-Arigita E, Wink AM, van der Flier WM, Tolboom N, et al. Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2012 Sep;33(9):2018–28.
- [38] Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 2010 Jun;214(5–6):655–67.
- [39] Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Arch Neurol*. 2011 Nov;68(11):1447–53.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΜΙΚΡΟΚΟΣΜΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΔΙΚΤΥΑ ΗΡΕΜΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

7.1 Εισαγωγή

Στο προηγούμενο κεφάλαιο περιγράφηκαν μέθοδοι που εξετάζουν τη λειτουργική συνδεσιμότητα περιοχών του εγκεφάλου που συνιστούν τα δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας. Η ανάλυση δικτύων βασισμένη στη θεωρία γράφων αποτελεί μια εναλλακτική προσέγγιση διερεύνησης συνδεσιμότητας που επιτρέπει την επίδειξη της εγγενούς τοπολογικής οργάνωσης των δικτύων του εγκεφάλου μέσω ποσοτικοποίησης των τοπολογικών τους ιδιοτήτων. Μια από τις πιο μελετημένες τοπολογικές ιδιότητες στον τομέα των νευροεπιστημών αποτελεί η μικροκοσμικότητα (small-worldness). Οι ιδιότητες μικρού κόσμου αποκαλύπτονται με συνέπεια στα δίκτυα του ανθρώπινου εγκεφάλου, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο εγκέφαλος παράγει και ενσωματώνει πληροφορίες με υψηλή απόδοση [1–6]. Παράλληλα, το μοντέλο μικρού κόσμου θεωρείται μια κρίσιμη πτυχή της αποτελεσματικής οργάνωσης και υγιούς λειτουργίας του εγκεφάλου. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η τοπολογική οργάνωση μικρού κόσμου των δικτύων του εγκεφάλου υφίσταται αλλαγές κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και της γήρανσης [7–9] καθώς και στην περίπτωση διαταραχών όπως το Άλτσχάϊμερ, η ήπια γνωστική εξασθένηση, η κατάθλιψη, η σχιζοφρένεια [10–16] και ότι οι αλλαγές αυτές παρέχουν νέες γνώσεις για τους βιολογικούς μηχανισμούς στην υγεία και στην ασθένεια.

Εκτός από τη διερεύνηση των ιδιοτήτων μικρού κόσμου εντός των δικτύων του εγκεφάλου, ένας μικρός αριθμός εργασιών έχει εστιάσει στη μελέτη της μικροκοσμικότητας που διέπει η σχέση μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου [17,18]. Όπως αναλύθηκε εκτενώς στο Κεφάλαιο 6, στη χωρική ΑΑΣ, οι διάφορες συνιστώσες που εξάγονται είναι χωρικά ανεξάρτητες, όμως οι χρονοσειρές τους δεν είναι ανεξάρτητες και μπορούν να παρουσιάσουν σημαντικές χρονικές

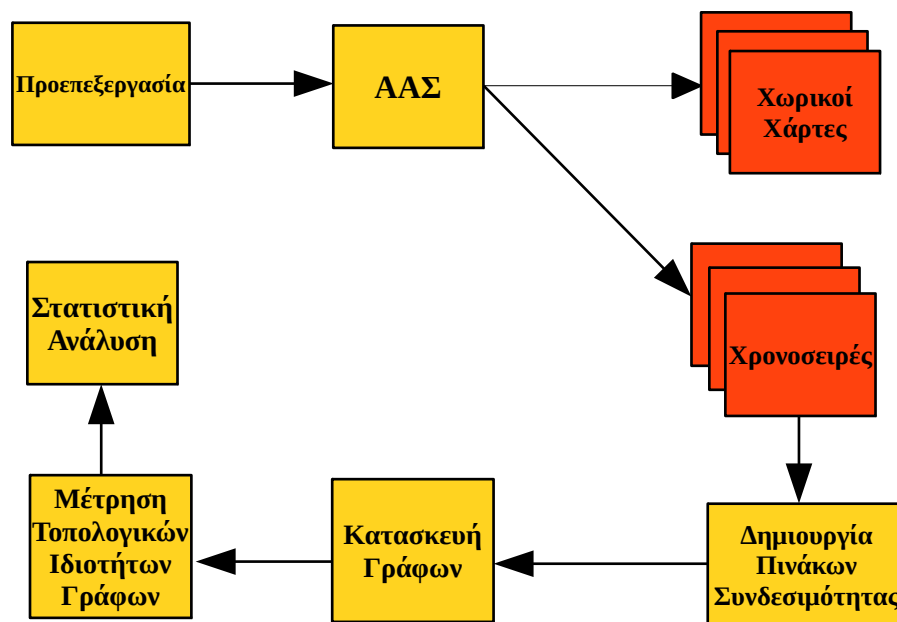
εξαρτήσεις. Η χρονική αυτή εξάρτηση μεταξύ των διάφορων δικτύων του εγκεφάλου έχει οριστεί ως Λειτουργική Συνδεσιμότητα Δικτύων (Functional Network Connectivity – FNC) και παρέχει ένα μέσο αξιολόγησης της χρονικής συνδεσιμότητας μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου [19]. Συνεπώς, η διερεύνηση των ιδιοτήτων μικρού κόσμου μεταξύ των δικτύων ηρεμίας του εγκεφάλου παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον και μπορεί να διευρύνει τις γνώσεις μας για την τοπολογική αποδιοργάνωση του εγκεφάλου ως συνέπεια της γήρανσης και των διάφορων διαταραχών και νόσων.

Στο παρόν κεφάλαιο, εφαρμόζοντας την μεθοδολογική προσέγγιση της Λειτουργικής Συνδεσιμότητας Δικτύων, αναπτύχθηκε ένας αλγόριθμος που έχει ως στόχο τον καθορισμό των τοπολογικών ιδιοτήτων μικρού κόσμου που διέπει η σχέση μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου. Προτείνεται μια εναλλακτική προσέγγιση υπολογισμού της μικροκοσμικότητας των δικτύων η οποία χαρακτηρίζεται με μεγαλύτερη ακρίβεια τα δίκτυα μικρού κόσμου σε σχέση με την καθιερωμένη προσέγγιση. Ο αλγόριθμος αυτός εφαρμόστηκε σε δεδομένα ηρεμίας ασθενών με ΜΚΠ καθώς και σε υγιείς εξεταζόμενους. Ωστόσο, έχει κατασκευαστεί με τρόπο ώστε να μπορεί να προσαρμοστεί με ευκολία και σε άλλα δεδομένα και να χρησιμοποιηθεί από την επιστημονική κοινότητα για τον καθορισμό λειτουργικών διαφορών μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου σε διάφορους τύπους εγκεφαλικών διαταραχών. Τέλος, μπορεί να εφαρμοστεί για την εύρεση των τοπολογικών ιδιοτήτων εντός του κάθε δικτύου του εγκεφάλου καθώς και να εξετάσει για διαφορές στις τοπολογικές ιδιότητες σε διάφορες διαταραχές του εγκεφάλου.

7.2 Μεθοδολογική προσέγγιση

Στην ενότητα αυτή, θα καλυφθούν οι μεθοδολογίες που χρησιμοποιήθηκαν για τη λειτουργική συνδεσιμότητα δικτύων καθώς και για την παραγωγή των τοπολογικών ιδιοτήτων. Αρχικά, χρησιμοποιείται η μέθοδος ΑΑΣ για να αποσυντεθούν τα δεδομένα σε ένα σύνολο χωρικών χαρτών εγκεφαλικών δικτύων με τις αντίστοιχες χρονοσειρές τους. Στη συνέχεια, δημιουργείται πίνακας λειτουργικής συνδεσιμότητας (ένας για κάθε εξεταζόμενο) που τα κελιά του αποτελούνται από τις συσχετίσεις των χρονοσειρών του κάθε δικτύου. Έπειτα, κάθε πίνακας μετατρέπεται σε μια γραφική δομή και μετρώνται οι ιδιότητες συνδεσιμότητας του κάθε γράφου.

Τέλος, πραγματοποιείται στατιστική ανάλυση με στόχο την εκτίμηση διαφορών στις τοπολογικές μετρήσεις των δικτύων του εγκεφάλου μεταξύ ασθενών με ΜΚΠ και υγιών εξεταζόμενων. Ένα διάγραμμα ροής που απεικονίζει αυτή τη διαδικασία εμφανίζεται στο Σχήμα 7.1.



Σχήμα 7.1 Διάγραμμα ροής μεθοδολογίας ανάλυσης μετρικών γράφων στα δεδομένα fMRI.

7.2.1 Προεπεξεργασία

Για την προεπεξεργασία των fMRI δεδομένων σε κατάσταση ηρεμίας ακολουθήθηκε η ίδια ακριβώς διαδικασία με το πρώτο επίπεδο προεπεξεργασίας που πραγματοποιήθηκε στο Κεφάλαιο 6 (Ενότητα 6.3).

7.2.2 Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών

Για την εξαγωγή των δικτύων του εγκεφάλου από τα δεδομένα εφαρμόστηκε η μέθοδος ΑΑΣ σε επίπεδο ομάδων (MELODIC FSL – Temporal Concatenation). Η μέθοδος παρουσιάζεται

αναλυτικά στην [Ενότητα 6.4](#). Επιλέχθηκαν 49 συνιστώσες καθώς ο συγκεκριμένος αριθμός εντόπισε με μεγαλύτερη αξιοπιστία τα δίκτυα ενδιαφέροντος. Μετά την εφαρμογή της ΑΑΣ, δημιουργήθηκαν 49 χάρτες καθένας από τους οποίους συνδυάζει τα δεδομένα από όλους τους εξεταζόμενους (ασθενείς-υγιείς) ([Ενότητα 6.4.4](#)). Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε οπτική αναγνώριση των δικτύων ενδιαφέροντος. Παρατηρήθηκαν 16 λειτουργικά δίκτυα του εγκεφάλου σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [20] ([Ενότητα 3.2.4.3.1](#)), τα οποία αποτελούν και τους κόμβους που θα χρησιμοποιηθούν μετέπειτα για τη δημιουργία των γράφων. Εφόσον έχουν καθοριστεί οι κόμβοι, το επόμενο βήμα είναι η εξαγωγή μιας αντιπροσωπευτικής χρονοσειράς για κάθε κόμβο από το κάθε υποκείμενο. Αυτό πραγματοποιήθηκε με χρήση της μεθόδου διπλής παλινδρόμησης (προϊόν πρώτου σταδίου διπλής παλινδρόμησης; [Ενότητα 6.4.4](#)). Οι χρονοσειρές αυτές χρησιμοποιούνται στο επόμενο βήμα που είναι η δημιουργία ενός πίνακα συνδεσιμότητας για το κάθε υποκείμενο.

7.2.3 Κατασκευή Πινάκων Λειτουργικής Συνδεσιμότητας Δικτύων

Μετά την εξαγωγή των χρονοσειρών (κόμβων) από κάθε υποκείμενο, το επόμενο βήμα είναι ο υπολογισμός της συνδεσιμότητας μεταξύ κάθε πιθανού ζεύγους χρονοσειρών (ή αλλιώς ακμές γράφου). Οι ακμές μεταξύ όλων των ζευγών χρονοσειρών μπορούν να συνδυαστούν σε έναν τετραγωνικό πίνακα (στον οποίο ο αριθμός των σειρών και των στηλών ισούται με τον αριθμό των χρονοσειρών), ο οποίος ονομάζεται πίνακας συνδεσιμότητας. Ο καθορισμός της κοινής δραστηριότητας (συνδεσιμότητας), καθορίζεται με τον υπολογισμό μιας μέτρησης απόστασης βασισμένης στη συσχέτιση. Η συνάρτηση απόστασης είναι ένας μετασχηματισμός της μέγιστης απόλυτης συσχέτισης μεταξύ δύο χρονοσειρών. Ο υπολογισμός αυτός γίνεται για κάθε πιθανό ζεύγος χρονοσειρών εντός ενός υποκειμένου, μετασχηματίζοντας έτσι τα αρχικά fMRI δεδομένα σε έναν πίνακα. Ουσιαστικά, αυτό αποτελεί ένα μέτρο της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ των δικτύων εγκεφάλου για ένα υποκείμενο. Η συνάρτηση απόστασης (συνάρτηση ετεροσυσχέτισης – cross-correlation function) μεταξύ αυτών των χρονοσειρών υπολογίζεται σε ένα εύρος χρονικών καθυστερήσεων (lags). Αφαιρείται η μέγιστη απόλυτη ετεροσυσχέτιση από το 1 και δημιουργείται ένα μέτρο ψεύδο-απόστασης $d(A_{\mu i}, A_{\mu j})$, που δίνεται από τη σχέση:

$$d(A_{\mu i}, A_{\mu j}) = 1 - \max[|CCF(A_{\mu i}, A_{\mu j}, l)|] \quad (\text{Εξίσωση 7.1})$$

όπου:

$$CCF(A_{\mu i}, A_{\mu j}, l) = \frac{E[(\alpha_{\mu i, t+l} - \bar{A}_{\mu j})(\alpha_{\mu j, t} - \bar{A}_{\mu j})]}{\sqrt{E[(\alpha_{\mu i, t} - \bar{A}_{\mu i})^2]E[(\alpha_{\mu j, t} - \bar{A}_{\mu j})^2]}} \quad (\text{Εξίσωση 7.2})$$

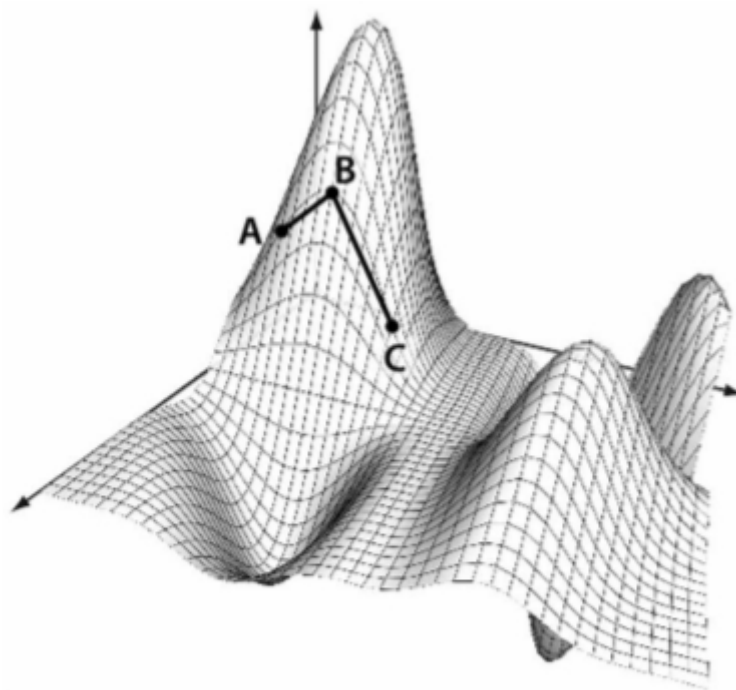
όπου το l είναι η χρονική καθυστέρηση που χωρίζει τις δύο χρονοσειρές $A_{\mu i}$ και $A_{\mu j}$, τα $\bar{A}_{\mu i}$ και $\bar{A}_{\mu j}$ είναι οι μέσοι όροι του συνόλου των χρονοσειρών $A_{\mu i} = (\alpha_{\mu i, 1}, \alpha_{\mu i, 2}, \dots, \alpha_{\mu i, T})$ ενώ το E αποτελεί την αναμενόμενη τιμή. Οι χρονοσειρές υπολογίζονται σε καθυστερήσεις που κυμαίνονται από 0 έως 3 σημεία ($\text{lag.max}=3$), καθώς υψηλότερες καθυστερήσεις οδηγούν σε λιγότερα χρονικά σημεία για τον υπολογισμό της συσχέτισης καθώς και σε πιο θορυβώδη εκτίμηση.

Ωστόσο, οι πίνακες από μόνοι τους είναι ακατανόητοι καθώς αποτελούν απλώς αναπαραστάσεις ενός συνόλου συνδεδεμένων αντικειμένων. Επιπλέον, οι σειρές και οι στήλες αυτών των πινάκων, που αντιπροσωπεύουν τις μοναδικές ανεξάρτητες συνιστώσες εντός κάθε υποκειμένου, δεν είναι από μόνες τους συγκρίσιμες μεταξύ των υποκειμένων. Απώτερος στόχος είναι η μέτρηση αυτής της συνδεσιμότητας τόσο στο πόσο στενά συνδέονται τα δίκτυα μεταξύ τους όσο και στο πώς αλλάζει η συνδεσιμότητά τους σε σχέση με τη διάγνωση. Για παράδειγμα, υπάρχει αλληλεπίδραση όλων των δικτύων με όλα τα άλλα δίκτυα; Διαφέρει ο αριθμός των βημάτων που ταξιδεύουν μεταξύ των κόμβων; Υπάρχουν γράφοι που είναι πιο πυκνά συνδεδεμένοι από κάποιους άλλους; Για να απαντηθούν αυτά τα ερωτήματα θα πρέπει οι πίνακες συνδεσιμότητας να μετατραπούν σε γράφους.

7.2.4 Κατασκευή Γράφων

Εννοιολογικά, κάθε σύνολο σημείων που περιέχονται σε έναν πίνακα συνδεσιμότητας διαστάσεων d μπορεί να ενσωματωθεί σε ένα χώρο διαστάσεων $d-1$ χωρίς να υπάρχει απώλεια

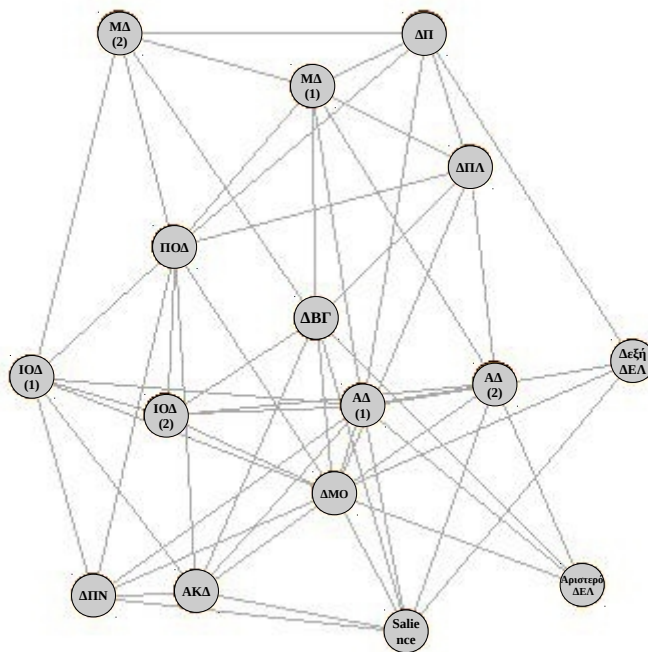
πληροφοριών (διατηρούνται όλες οι αποστάσεις μεταξύ των σημείων). Συνήθως ένας τέτοιος μετασχηματισμός υποθέτει ότι ο χώρος στον οποίο βρίσκονται τα σημεία είναι γραμμικός. Ο μετασχηματισμός του πίνακα συνδεσιμότητας κάθε υποκειμένου σε γραφική δομή πραγματοποιείται με χρήση ενός αρχικού υπολογισμού της γεωδαισιακής απόστασης (geodesic distance). Η γεωδαισιακή απόσταση (ή αλλιώς μονοπάτι-απόσταση μεταξύ των σημείων) είναι μια μέθοδος μέτρησης της απόστασης, που υποθέτει ότι το μονοπάτι μεταξύ απομακρυσμένων σημείων συνήθως απαιτεί δρομολόγηση μέσω ενδιάμεσων κόμβων (Σχήμα 7.2).



Σχήμα 7.2 Υπολογισμός γεωδαισιακής απόστασης. Η απόσταση μεταξύ του A και του C υπολογίζεται ως απόσταση πολλαπλής διαδρομής από το A μέσω του B στο C, αντί της άμεσης διαδρομής από το A στο C. Αυτό εξαλείφει την υπόθεση ότι τα σημεία καταλαμβάνουν γραμμικό χώρο όταν χρησιμοποιείται η Ευκλείδεια απόσταση ϵ [17].

Είναι αυτή η έννοια που θα καθοδηγήσει τα επόμενα βήματα ώστε να αποκοπούν οι ασθενείς συνδέσεις μεταξύ κόμβων και να δημιουργηθούν οι γράφοι από τους πίνακες συνδεσιμότητας. Συγκεκριμένα, κόμβοι μπορούν να συνδέονται μεταξύ τους εάν βρίσκονται σε απόσταση ϵ ο ένας από τον άλλον έτσι ώστε: $(|x - y| \leq \epsilon)$. Οι αποστάσεις αναπροσαρμόζονται μετά το

"κλάδεμα", όπου η απόσταση μεταξύ των συνδεδεμένων κόμβων είναι η ίδια όπως ήταν αρχικά, αλλά η νέα απόσταση μεταξύ των μη συνδεδεμένων κόμβων υπολογίζεται ως η συντομότερη διαδρομή μέσω των ενδιάμεσων συνδεδεμένων κόμβων. Ένα παράδειγμα τέτοιου γράφου που δημιουργήθηκε μέσω του μετασχηματισμού της γεωδαισιακής απόστασης απεικονίζεται στο Σχήμα 7.3.



Σχήμα 7.3 Γράφος που αναπαριστά τη συνδεσιμότητα μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου σε έναν ασθενή με ΜΚΠ. Οι κόμβοι (δίκτυα εγκεφάλου) που βρίσκονται πιο κοντά μεταξύ τους, επιδεικνύουν υψηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα. Ο χάρτης αυτός παρήχθη από τον επαναυπολογισμό του πίνακα συνδεσιμότητας χρησιμοποιώντας τη γεωδαισιακή απόσταση. Τα πλήρη ονομάτα των δικτύων βρίσκονται στην ενότητα [Συντομογραφίες](#).

7.2.5 Τοπολογικές ιδιότητες γράφων

Σε αυτό το σημείο, κάθε σάρωση του εγκεφάλου έχει μετασχηματιστεί σε γραφική δομή, όπου κάθε κόμβος αντιπροσωπεύει ένα δίκτυο εγκεφάλου και η συνδεσιμότητα μεταξύ των κόμβων αντιπροσωπεύει την ομοιότητα στη δραστηριότητα αυτών των δικτύων. Κάθε γράφημα μπορεί εν συνεχεία να συνοψιστεί με τις ιδιότητες συνδεσιμότητας του. Η δημιουργία γράφων από

πίνακες συνδεσιμότητας χρησιμοποιώντας μετρικές μη γραμμικής απόστασης όπως είναι η γεωδαισιακή απόσταση, όχι μόνο επιτρέπει μια πιο αποτελεσματική χαμηλής διάστασης προβολή του πίνακα, αλλά επίσης ενθαρρύνει την αποδοτικότερη σύνδεση του γράφου κόβοντας τις ασθενείς συνδέσεις και διατηρώντας παράλληλα τις ισχυρότερες. Ο κατακερματισμός αυτός, μας επιτρέπει να καθορίσουμε πόσες ισχυρές συνδέσεις υπάρχουν εντός ενός υποκειμένου, πόσα υποδίκτυα (υπογράφοι) υπάρχουν, ποιά είναι τα μεγέθη αυτών των υποδικτύων και πόσο αποτελεσματικά συνδέονται οι κόμβοι συνολικά. Αυτές οι ιδιότητες, όλες αλληλένδετες, παρέχουν ποσοτικές μετρήσεις της συνδεσιμότητας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ένα δακτυλικό αποτύπωμα για τις διαφορές δικτύωσης που σχετίζονται με διαφορετικές διαταραχές. Αυτές οι μεμονωμένες μετρήσεις μπορούν να συγκριθούν μεταξύ των ομάδων προσαρμοσμένες για πολλαπλές συγκρίσεις. Ορισμένες από αυτές τις ιδιότητες παρουσιάζονται παρακάτω και μπαίνουν ως είσοδοι στον παρόν αλγόριθμο.

7.2.5.1 Βαθμός κόμβου και κατανομή βαθμού κόμβου

Μια από τις πιο βασικές μετρήσεις στην ανάλυση γράφων αποτελεί ο βαθμός κόμβου (degree). Ο βαθμός ενός μεμονωμένου κόμβου είναι ίσος με τον αριθμό των ακμών (συνδέσεων) που συνδέονται με αυτόν τον κόμβο, ο οποίος ουσιαστικά είναι ίσος με τον αριθμό των γειτονικών του κόμβων. Επομένως, οι μεμονωμένες τιμές του βαθμού αντανakλούν τη σημασία των κόμβων στο γράφο. Οι βαθμοί όλων των κόμβων στο γράφο αποτελούν την κατανομή βαθμού κόμβων (degree distribution), η οποία αποτελεί σημαντικό δείκτη ανάπτυξης και ανθεκτικότητας του γράφου. Ο μέσος βαθμός κόμβου του γράφου αποτελεί ένα μέτρο πυκνότητας (ή κόστος καλωδίωσης) του γράφου (όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός τόσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των συνδέσεων).

7.2.5.2 Συντελεστής Ομαδοποίησης

Ο συντελεστής ομαδοποίησης (clustering coefficient) αποτελεί τη βασική μετρική της τοπικής δομής ενός γράφου που μπορεί να υπολογιστεί για μεμονωμένους κόμβους ή για ολόκληρο το δίκτυο. Ο συντελεστής ομαδοποίησης c_i ενός κόμβου i με βαθμό κόμβου k_i μπορεί να οριστεί ως ο λόγος του πραγματικού αριθμού των συνδέσεων μεταξύ των γειτονικών κόμβων του i (e_i) και

του μέγιστου πιθανού αριθμού συνδέσεων μεταξύ των γειτονικών κόμβων (οι γειτονικοί κόμβοι συνδέονται κατευθείαν με τον κόμβο i).

$$c_i = \frac{2e_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (\text{Εξίσωση 7.3})$$

Ο συντελεστής ομαδοποίησης ολόκληρου του δικτύου είναι ο μέσος όρος όλων των μεμονωμένων c_i :

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N c_i \quad (\text{Εξίσωση 7.4})$$

Οι συντελεστές ομαδοποίησης κυμαίνονται από 0 έως 1. Υψηλοί συντελεστές ομαδοποίησης συνεπάγεται με καλή σύνδεση μεταξύ των γειτονικών κόμβων. Αυτό αποτελεί έναν πλεονασμό στις συνδέσεις, κάτι το οποίο λειτουργεί ως ασπίδα πρόστασιας του δικτύου απέναντι σε κάποιο τυχαίο σφάλμα (π.χ η απώλεια ενός μεμονωμένου κόμβου θα έχει πολύ μικρή επίδραση στη δομή του δικτύου).

Εναλλακτικά, η τοπική αποδοτικότητα (local efficiency) E_{loc} [21], παρέχει μια κλιμακωτή αναλογική της μετρικής του συντελεστή ομαδοποίησης και ορίζεται ως:

$$E_{loc} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_{loc,i} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} a_{ij} a_{ih} [d_{jh}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i - 1)} \quad (\text{Εξίσωση 7.5})$$

όπου το $E_{loc,i}$ αποτελεί την τοπική αποδοτικότητα του κόμβου i , το N αποτελεί το σύνολο όλων των κόμβων στο δίκτυο, το n είναι ο αριθμός των κόμβων στο υπογράφημα που συνιστά ο κόμβος i , το a_{ij} είναι μια συνάρτηση ένδειξης ύπαρξης σύνδεσης μεταξύ των κόμβων i και j , το k_i είναι ο βαθμός του κόμβου i και το d_{jh} αποτελεί το συντομότερο μονοπάτι μεταξύ των κόμβων j και h που περιέχει μόνο γειτονικούς κόμβους του i .

7.2.5.3 Μέσο Μήκος Μονοπατιού

Το μέσο μήκος μονοπατιού (average path length) είναι μια μετρική γράφων που υποδεικνύει πόσο ολοκληρωμένο είναι ένα δίκτυο και πόσο εύκολα μπορεί να διαχυθεί η πληροφορία εντός του δικτύου. Το μήκος μονοπατιού (ή γεωδαισιακή απόσταση) d_{ij} μεταξύ δύο κόμβων i και j είναι ο μικρότερος αριθμός ακμών που συνδέουν το i με το j . Συνεπώς, το μέσο μήκος μονοπατιού ορίζεται ως ο μέσος όρος του μήκους των συντομότερων μονοπατιών μεταξύ όλων των ζευγών κόμβων σε ένα δίκτυο.

$$L = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j \in N, i \neq j} d_{i,j} \quad (\text{Εξίσωση 7.6})$$

Στην περίπτωση γράφων με βάρη (όπως συμβαίνει στον παρόν αλγόριθμο), το μέσο μήκος μονοπατιού που συνδέει δύο κόμβους ορίζεται ως το μονοπάτι που οι ακμές του συνεισφέρουν αθροιστικά στο ελάχιστο βάρος.

Εναλλακτικά, η συνολική αποδοτικότητα (global efficiency) E_{glob} [21] παρέχει μια κλιμακωτή αναλογική του L και ορίζεται ως η μέση αντίστροφη συντομότερη απόσταση μεταξύ των ζευγών κόμβων (Εξίσωση 7.7). Είναι σημαντικό να αναφερθεί, ότι τόσο η συνολική όσο και η τοπική αποδοτικότητα υπολογίζουν την ικανότητα του δικτύου να μεταφέρει την πληροφορία σε ολικό και τοπικό επίπεδο αντίστοιχα.

$$E_{glob} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j \in N, i \neq j} d_{i,j}^{-1} \quad (\text{Εξίσωση 7.7})$$

7.2.5.4 Κεντρικότητα Ενδιαμεσότητας

Μια σημαντική πτυχή της θεωρίας γράφων είναι η αναγνώριση της σημασίας και της επίδρασης που έχει ένας κόμβος στο δίκτυο. Για το λόγο αυτό εισάγεται η έννοια της κεντρικότητας, η οποία είναι μια συνάρτηση που αποδίδει σε κάθε κόμβο μια πραγματική τιμή με βάση τη θέση του στο συνολικό δίκτυο. Η πιο σημαντική μετρική κεντρικότητας είναι η κεντρικότητα

ενδιαμεσότητας (betweenness centrality). Η συγκεκριμένη μετρική υπολογίζει την έκταση στην οποία ένας κόμβος βρίσκεται αναμέσα στα συντομότερα μονοπάτια άλλων κόμβων. Οι κόμβοι με υψηλή ενδιαμεσότητα μπορεί να έχουν σημαντική επιρροή μέσα σε ένα δίκτυο λόγω του ελέγχου τους στην πραγματική ροή της πληροφορίας που περνά μεταξύ των άλλων κόμβων. Παράλληλα, η απομάκρυνση τους από το δίκτυο θα διαταράξει περισσότερο τις επικοινωνίες μεταξύ των άλλων κόμβων καθώς από αυτούς περνούν οι μεγαλύτεροι αριθμοί διαδρομών.

Με μαθηματικό τρόπο, δεδομένου ενός κόμβου i και ενός ζεύγους κόμβων $\{j, h\}$ όπου $i \neq j, h$, η κεντρικότητα ενδιαμεσικότητας $b_{jh}(i)$ ενός κόμβου i σε σχέση με το ζεύγος (j, h) μπορεί να οριστεί με τον ακόλουθο τρόπο: 1) Στην περίπτωση όπου δεν υπάρχει κάποιο μονοπάτι όπου οι κόμβοι j και h μπορούν να προσεγγίσουν ο ένας τον άλλον τότε η κεντρικότητα ενδιαμεσότητας θα ισούται με το μηδέν. 2) Εάν μεταξύ των κόμβων j και h υπάρχουν ένα ή περισσότερα μονοπάτια, τότε η πιθανότητα να χρησιμοποιηθούν κάποια από τα πιθανά εναλλακτικά γεωδαισιακά μονοπάτια που συνδέουν τους j και h είναι $1/n_{jh}$, όπου το n_{jh} είναι ο αριθμός των γεωδαισιακών που συνδέουν τους j και h . Η δυνατότητα του κόμβου i στον έλεγχο της ροής της πληροφορίας μεταξύ των j και h μπορεί να οριστεί ως η πιθανότητα ο κόμβος i να βρίσκεται πάνω σε ένα τυχαία επιλεγμένο γεωδαισιακό μονοπάτι που συνδέει τους j και h . Εάν θεωρήσουμε ότι το $n_{j,h}(i)$ είναι ο αριθμός των γεωδαισιακών μονοπατιών από το j στο h που περνούν μέσω του i , τότε η προαναφερόμενη πιθανότητα είναι:

$$b_{jh}(i) = \frac{n_{j,h}(i)}{n_{jh}} \quad (\text{Εξίσωση 7.8})$$

Η παραπάνω εξίσωση γίνεται ίση με 1 όταν ο κόμβος i βρίσκεται πάνω στο μοναδικό γεωδαισιακό μονοπάτι που συνδέει τους κόμβους j και h , ή σε κάθε διαθέσιμο μονοπάτι.

7.2.5.6 Κεντρικότητα Εγγύτητας

Η κεντρικότητα εγγύτητας (closeness centrality) υπολογίζει το πόσο σημαντικοί είναι οι κόμβοι σε ένα δίκτυο με βάση το κατά πόσο είναι χωρικά οι πιο κεντρικοί κόμβοι στο δίκτυο αυτό. Πιο

συγκεκριμένα, οι κόμβοι που βρίσκονται περισσότερο κεντρικά στην τοπολογία ενός δικτύου πέρνουν υψηλές τιμές κεντρικότητας. Η μέτρηση αυτής της κεντρικότητας εγγύτητας βασίζεται στον υπολογισμό της απόστασης κάθε κόμβου από όλους τους υπόλοιπους, θεωρώντας ως πιο κεντρικό αυτόν τον κόμβο που αθροιστικά έχει τη μικρότερη απόσταση από τους υπόλοιπους κόμβους του δικτύου. Συνεπώς, πραγματοποιεί μια ποσοτική περιγραφή του πόσο κοντά είναι ένας κόμβος με όλους τους υπόλοιπους.

Η απόσταση μεταξύ δύο κόμβων i και j συμβολίζεται ως $d(i,j)$ και περιγράφει τη γεωδαισιακή (συντομότερη) απόσταση μεταξύ των κόμβων αυτών. Η κεντρικότητα εγγύτητας ορίζεται αντίστοιχα ως:

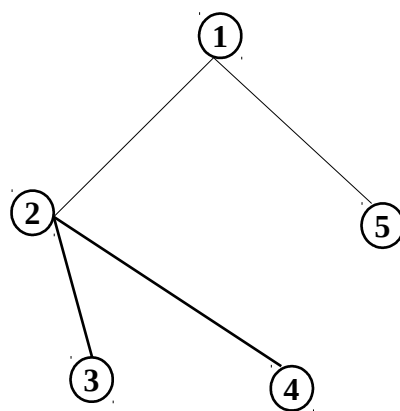
$$C_p(j) = \left(\sum_{i=1}^n d(i,j) \right)^{-1} \quad (\text{Εξίσωση 7.9})$$

7.2.5.7 Κεντρικότητα Πυρηνοποίησης

Ο k -πυρήνας (k -core) σε ένα γράφο ορίζεται ως το εναπομείναν υπογράφημα μετά την απομάκρυνση όλων των κόμβων με βαθμό $\leq k-1$ κατά το οποίο: 1) όταν ένας κόμβος απομακρύνεται, τότε αφαιρούνται και όλες οι ακμές του και 2) μετά την απομάκρυνση ενός κόμβου με βαθμό $\leq k-1$, όλοι οι κόμβοι με νέο βαθμό $\leq k-1$ στο γράφο που απομένει επίσης αφαιρούνται. Εάν ένας κόμβος ανήκει στον k -πυρήνα του γράφου, τότε αυτός ο κόμβος λέγεται ότι έχει πυρηνοποίηση k (coreness k) [22].

Ο βασικός σκοπός της εισαγωγής στην έννοια της πυρηνοποίησης έγκειται στον αντικατοπτρισμό του γεγονότος ότι ένας υψηλότερος πυρήνας είναι σημαντικότερος από έναν χαμηλότερο πυρήνα και ότι σε έναν γράφο ένας κόμβος με υψηλότερο πυρήνα είναι σημαντικότερος από έναν κόμβο με χαμηλότερο πυρήνα. Αυτό μπορεί να αποκαλύψει την ιεραρχική δομή ενός γράφου, όπου υψηλότεροι πυρήνες καθώς και κόμβοι με υψηλότερους πυρήνες ανήκουν σε υψηλότερα επίπεδα στην ιεραρχική δομή του γράφου.

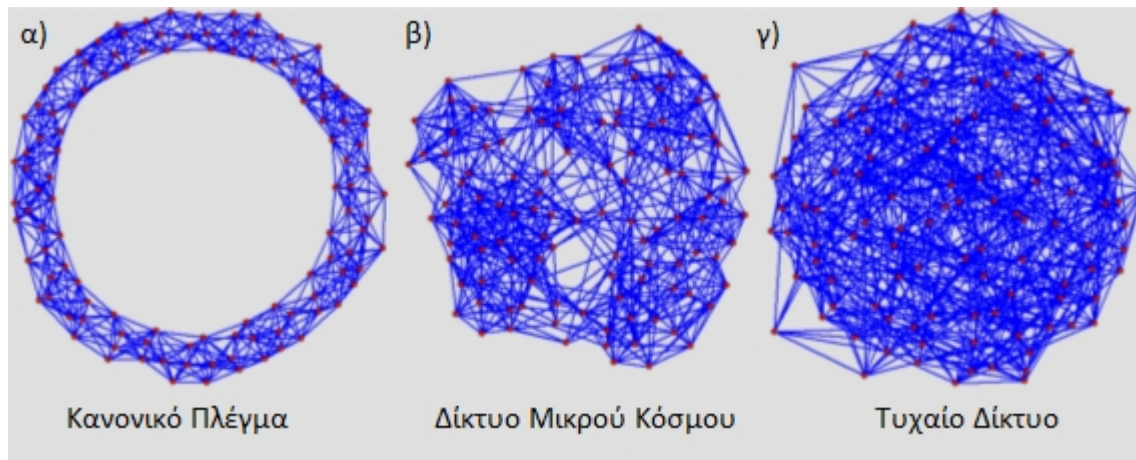
Η κύρια επίδραση της έννοιας της πυρηνοποίησης, είναι ότι λειτουργεί ως ένας ισχυρός δείκτης αξιολόγησης της δυνατότητας διάχυσης της πληροφορίας μέσα στο δίκτυο. Αυτό σημαίνει, ότι υψηλότερη πυρηνοποίηση συνεπάγεται με καλύτερη διάδοση της πληροφορίας εντός του δικτύου. Ένα απλό παράδειγμα πυρηνοποίησης φαίνεται στο Σχήμα 7.4 όπου ο 1-πυρήνας του γράφου είναι ο ίδιος ο γράφος και ο 2-πυρήνας του γράφου είναι το υπογράφημα (τρίγωνο) 1-2-3. Οι κόμβοι 1, 2, 3 έχουν πυρηνοποίηση 2 ενώ οι κόμβοι 4, 5 έχουν πυρηνοποίηση 1. Λέμε συνολικά ότι ο γράφος έχει πυρηνοποίηση 2.



Σχήμα 7.4 Παράδειγμα υπολογισμού πυρηνοποίησης.

7.2.5.7 Δίκτυα Μικρού Κόσμου

Η ανακάλυψη των δικτύων μικρού κόσμου έφερε μια επανάσταση στην έρευνα της επιστήμης των δικτύων. Οι Watts και Strogatz [23] σε μια εργασία-ορόσημο, ανέπτυξαν ένα μοντέλο δικτύου το οποίο έχει υψηλή τιμή συντελεστή ομαδοποίησης όπως τα κανονικά πλέγματα (lattice networks) όπου κάθε κόμβος συνδέεται μόνο με τους γειτονικούς (τοπολογικά) του κόμβους (Σχήμα 7.5α) και σύντομο κατά μέσο όρο μήκος μονοπατιών όπως οι τυχαίοι γράφοι (random networks) για τους οποίους το μέσο μήκος μονοπατιού τους μεγαλώνει πιο αργά σε σχέση με τον αριθμό των κόμβων τους (Σχήμα 7.5γ). Συνεπώς, ο τρέχων αποδεκτός ορισμός του δικτύου μικρού κόσμου (small world) είναι ότι έχει συντελεστή ομαδοποίησης συγκρίσιμο με αυτό ενός κανονικού πλέγματος και μήκος μονοπατιού συγκρίσιμο με αυτό ενός τυχαίου γράφου (Σχήμα 7.5β).



Σχήμα 7.5 α. Κανονικό πλέγμα, β. Τοπολογία μικρού κόσμου, γ. Τυχαίο δίκτυο.

Ωστόσο, στην πράξη, η μικροκοσμικότητα ενός δικτύου ορίζεται συγκρίνοντας το συντελεστή ομαδοποίησης και το μήκος μονοπατιού με αυτό ενός τυχαίου δικτύου [24]. Συγκεκριμένα, ο Humphries και οι συνάδελφοί του στην [24] όρισαν έναν ποσοτικό μετρικό συντελεστή μικρού κόσμου σ , ο οποίος χρησιμοποιεί μια αναλογία συντελεστή ομαδοποίησης και μήκος μονοπατιού του δικτύου ενδιαφέροντος σε σύγκριση με το αντίστοιχο προερχόμενο από αυτό τυχαίο δίκτυο. Η μετρική αυτή έχει γίνει πολύ δημοφιλής και ιδιαίτερα στον τομέα της νευροαπεικόνισης [2,17,25–27] καθώς οι νευροεπιστήμονες έχουν δώσει ιδιαίτερη σημασία στα χαρακτηριστικά μικρού κόσμου των δικτύων του εγκεφάλου. Σε αυτήν την ποσοτική προσέγγιση, ο συντελεστής ομαδοποίησης C και το μήκος μονοπατιού L μετριοούνται σε σχέση με τα αντίστοιχα προερχόμενα από αυτά τυχαία δίκτυα (C_{rand} και L_{rand} αντίστοιχα) ώστε να παραχθούν οι αναλογίες $\gamma = C / C_{rand}$ και $\lambda = L / L_{rand}$. Οι αναλογίες αυτές χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για να υπολογιστεί ο συντελεστής μικρού κόσμου σ :

$$\sigma = \frac{C / C_{rand}}{L / L_{rand}} = \frac{\gamma}{\lambda} \quad (\text{Εξίσωση 7.10})$$

Οι συνθήκες που πρέπει να πληρούνται για να χαρακτηριστεί ένα δίκτυο ως μικροκοσμικό είναι $C \gg C_{rand}$ και $L \ll L_{rand}$ που έχει ως αποτέλεσμα το $\sigma > 1$. Η σύγκριση του μήκους μονοπατιού με

το αντίστοιχο ενός τυχαίου δικτύου έχει νόημα καθώς το μήκος μονοπατιού ενός δικτύου μικρού κόσμου θα πρέπει να πλησιάζει αυτό του τυχαίου δικτύου. Ωστόσο, η σύγκριση του συντελεστή ομαδοποίησης με τον αντίστοιχο του τυχαίου δικτύου δε συλλαμβάνει σωστά τη συμπεριφορά του δικτύου μικρού κόσμου καθώς ο συντελεστής ομαδοποίησης του δικτύου μικρού κόσμου μιμείται περισσότερο τον αντίστοιχο συντελεστή ενός κανονικού πλέγματος. Συγκεκριμένα, όπως φαίνεται στην Εξίσωση 7.10, ο συντελεστής μικρού κόσμου σ χρησιμοποιεί τη σχέση μεταξύ του C και του C_{rand} για να καθορίσει την τιμή του γ . Επειδή τυπικά ο συντελεστής ομαδοποίησης σε ένα τυχαίο δίκτυο είναι εξαιρετικά μικρός, η τιμή του γ γίνεται ευάλωτη από μικρές μόνο αλλαγές στην τιμή του C_{rand} . Για παράδειγμα, αν θεωρήσουμε δύο δίκτυα Α και Β με παρόμοια μήκη μονοπατιών και συντελεστές ομαδοποίησης 0.5 και 0.05 και οι αντίστοιχοι συντελεστές ομαδοποίησης των τυχαίων τους δικτύων είναι 0.01 και 0.001, τότε τα δύο αυτά δίκτυα θα έχουν παρόμοιες τιμές σ . Αυτό σημαίνει ότι τα δύο δίκτυα θα έχουν τα ίδια χαρακτηριστικά μικρού κόσμου παρά το γεγονός ότι το δίκτυο Β έχει σημαντικά μικρότερο συντελεστή ομαδοποίησης. Όπως φαίνεται, τα δύο δίκτυα έχουν διαφορετικά επίπεδα ομαδοποίησης, με το δίκτυο Α να ευθυγραμμίζεται περισσότερο με ένα κανονικό πλέγμα από ότι το Β δείχνοντας έτσι ότι η τιμή του συντελεστή μικρού κόσμου επηρεάζεται από μικρές αλλαγές στην τιμή του C_{rand} .

Παράλληλα, οι τιμές του σ κυμαίνονται από το 0 έως το άπειρο και εξαρτώνται από το μέγεθος του δικτύου. Μεγαλύτερα δίκτυα τείνουν να έχουν μεγαλύτερες τιμές σ σε σχέση με μικρότερα δίκτυα. Επίσης, είναι πολύ σημαντικό να υπάρχει πληροφορία εάν ένα δίκτυο παρουσιάζει μια συγκεκριμένη συμπεριφορά όπως το να έχει ιδιότητες που τείνουν σε ένα κανονικό πλέγμα ή να έχει την ικανότητα να μεταδίδει αποτελεσματικά την πληροφορία (τυχαία δίκτυα). Όλες αυτές οι ιδιότητες δεν μπορούν να καθοριστούν με το συγκεκριμένο συντελεστή μικρού κόσμου. Για αυτό το λόγο, στην παρούσα εργασία δημιουργήσαμε έναν αλγόριθμο υπολογισμού της μικροκοσμικότητας που βασίζεται στη μετρική ω που ανακαλύφθηκε από τον Telesford και τους συναδέλφους του [10] με στόχο να ερμηνευτούν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο οι μικροκοσμικές ιδιότητες της λειτουργικής συνδεσιμότητας των δικτύων του εγκεφάλου που ερευνώνται στην παρούσα εργασία.

Σύμφωνα με τον Telesford και τους συνεργάτες του [28], δωσμένου ενός γράφου με μήκος μονοπατιού L και συντελεστή ομαδοποίησης C , ο συντελεστής μικρού κόσμου ω καθορίζεται συγκρίνοντας το C του γράφου με τον αντίστοιχο προερχόμενο από αυτόν συντελεστή ομαδοποίησης ενός κανονικού πλέγματος C_{latt} και το μήκος μονοπατιού L με το αντίστοιχο προερχόμενο από αυτόν μήκος μονοπατιού ενός τυχαίου γράφου C_{rand} . Η σχέση είναι απλά η διαφορά μεταξύ των δύο αναλογιών και ορίζεται ως:

$$\omega = \frac{L_{rand}}{L} - \frac{C}{C_{latt}} \quad (\text{Εξίσωση 7.11})$$

Κάνοντας χρήση αυτής της μετρικής, πλέον ο υπολογισμός της μικροκοσμικότητας ενός δικτύου δεν παρουσιάζει τις διακυμάνσεις που παρατηρήθηκαν με την προηγούμενη μέθοδο καθώς χρησιμοποιείται ο συντελεστής C_{latt} αντί του C_{rand} . Παράλληλα, οι τιμές του ω κυμαίνονται από το -1 έως το 1, με τις τιμές που βρίσκονται κοντά στο 0 να είναι ένδειξη μικροκοσμικότητας του δικτύου ($C \approx C_{latt}$ και $L \approx L_{rand}$). Οι θετικές τιμές αποτελούν ένδειξη ότι ένας γράφος παρουσιάζει περισσότερο τις ιδιότητες ενός τυχαίου γράφου ($L \approx L_{rand}$ και $C \ll C_{latt}$) ενώ οι αρνητικές τιμές αποτελούν ένδειξη ότι ένας γράφος πλησιάζει περισσότερο τα χαρακτηριστικά ενός κανονικού πλέγματος ($C \approx C_{latt}$ και $L \gg L_{rand}$).

7.2.6 Κατασκευή Αλγορίθμου Εύρεσης Μικροκοσμικότητας

Για τον υπολογισμό του συντελεστή μικρού κόσμου ω ενός γράφου (Εξίσωση 7.11), είναι απαραίτητο να υπολογιστεί το μέσο μήκος μονοπατιού L_{rand} ενός τυχαίου γράφου ισοδύναμου με το γράφο ενδιαφέροντος, καθώς και ο συντελεστής ομαδοποίησης C_{latt} ενός κανονικού πλέγματος ισοδύναμου με το γράφο ενδιαφέροντος.

Αρχικά, για τον υπολογισμό του μέσου μήκους μονοπατιού L_{rand} , κατασκευάστηκε μια συνάρτηση (`random_small`) που δημιουργεί έναν τυχαίο γράφο έχοντας ως στοιχεία εισόδου δύο παραμέτρους, τον αριθμό των κόμβων και τον αριθμό των ακμών του γράφου ενδιαφέροντος. Η επιλογή αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι θέλουμε ο τυχαίος γράφος να διατηρεί το βαθμό

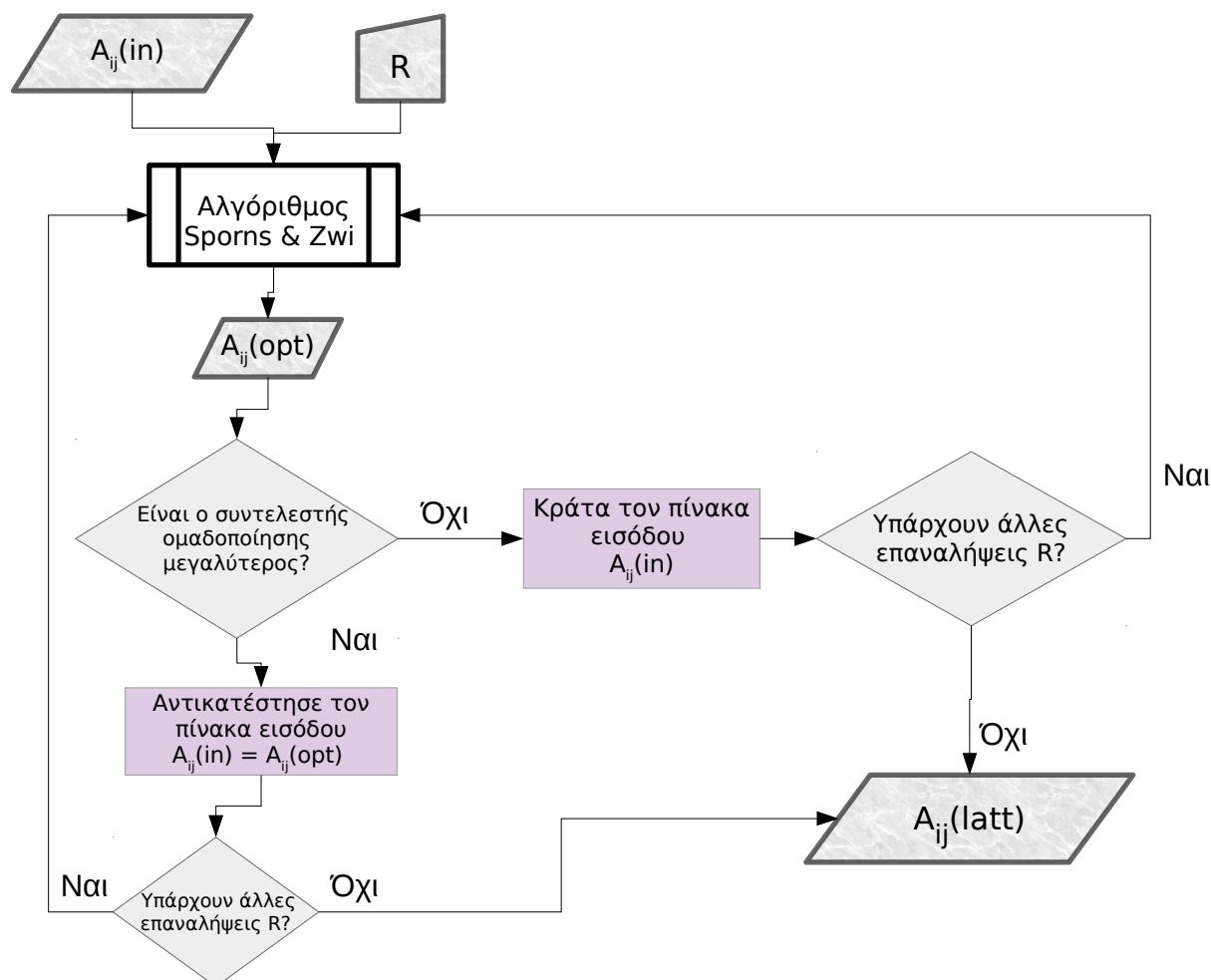
κατανομής του αρχικού γράφου, ώστε η τιμή του συντελεστή ω που θα παραχθεί να είναι έγκυρη. Οι ακμές επανασυνδέθηκαν 5000 φορές με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί ένας μονόστηλος πίνακας με 5000 σειρές, καθεμία από τις οποίες έχει μια τιμή μήκος μονοπατιού L . Ο μέσος όρος των τιμών αυτών υπολογίστηκε και χρησιμοποιήθηκε ως το μέσο μήκος μονοπατιού του ισοδύναμου τυχαίου γράφου L_{rand} .

Στη συνέχεια, για τον υπολογισμό του συντελεστή ομαδοποίησης C_{latt} ενός κανονικού πλέγματος, κατασκευάστηκε η συνάρτηση `ccf_lattice`, η οποία βασίζεται σε μια τροποποιημένη εκδοχή του αλγορίθμου μετατροπής συνδεδεμένου, μη-κατευθυνόμενου γράφου σε κανονικό πλέγμα (latticezation algorithm) που προτάθηκε από τους Sporns και Zwi [3]. Η διαδικασία αυτή βασίζεται σε έναν αλγόριθμο αλυσίδας Markov που διατηρεί το βαθμό των κόμβων και εναλλάσσει τις ακμές με πιθανότητα ομοιόμορφης κατανομής. Η εναλλαγή των ακμών πραγματοποιείται μόνο αν ο προκύπτων πίνακας έχει τιμές που βρίσκονται κοντά στην κύρια διαγώνιο. Παρόλα αυτά, ο αλγόριθμος αυτός δεν εξασφαλίζει αναγκαστικά τη μεγιστοποίηση της ομαδοποίησης στο δίκτυο. Για το λόγο αυτό, στην παρούσα έρευνα παρουσιάζουμε μια εμπλουτισμένη εκδοχή του αλγορίθμου των Sporns-Zwi, εξασφαλίζοντας τη μέγιστη δυνατή ομαδοποίηση στο προκύπτων κανονικό πλέγμα.

Συγκεκριμένα, για τη δημιουργία ενός κανονικού πλέγματος, αρχικά πραγματοποιείται τυχαία αναταξινόμηση των στοιχείων του δυαδικού πίνακα του γράφου ενδιαφέροντος ($A_{ij}(in)$), με τον κάτω τριγωνικό πίνακα αυτού να διατηρείται σε μια μεταβλητή ενώ ο άνω τριγωνικός μηδενίζεται. Εν συνεχεία, οι συνδεδεμένοι i και j κόμβοι αυτού ($c_{i,j}=1$) καταχωρούνται σε έναν πίνακα w διαστάσεων $K \times 2$, όπου K είναι ο συνολικός αριθμός συνδέσεων που υφίστανται μεταξύ των κόμβων. Βάσει του πίνακα αυτού, πραγματοποιείται έπειτα η εναλλαγή ακμών μεταξύ συνδεδεμένων κόμβων, η οποία ολοκληρώνεται σε $I * K$ επαναλήψεις της όλης διαδικασίας, όπου $I=5$, διατηρώντας το περιεχόμενο του πίνακα w στην αρχική του μορφή. Ο ορισμός του αριθμού I επαναλήψεων είναι δυναμικός· ωστόσο επιλέχθηκε ο συγκεκριμένος αριθμός καθώς έχει αποδειχθεί ότι έτσι επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ του απαιτούμενου χρόνου επεξεργασίας και του αριθμού των διασυνδεδεμένων κόμβων κοντά στη κύρια διαγώνιο. Η επιλογή των ζευγών των κόμβων (i_1, j_1) και (i_2, j_2) για την εναλλαγή των ακμών αυτών

γίνεται τυχαία, αρκεί $c_{i_1j_1}=1$, $c_{i_2j_2}=1$, $c_{i_1j_2}=0$, $c_{i_2j_1}=0$ και ο προκύπτον πίνακας να μην περιέχει μηδενικά στοιχεία κοντά στη κύρια διαγώνιο. Η εναλλαγή πραγματοποιείται μέσω μιας συνάρτησης κόστους απόστασης από τη κύρια διαγώνιο, θέτοντας εν τέλει $c_{i_1j_1}=0$, $c_{i_2j_2}=0$, $c_{i_1j_2}=1$ και $c_{i_2j_1}=1$.

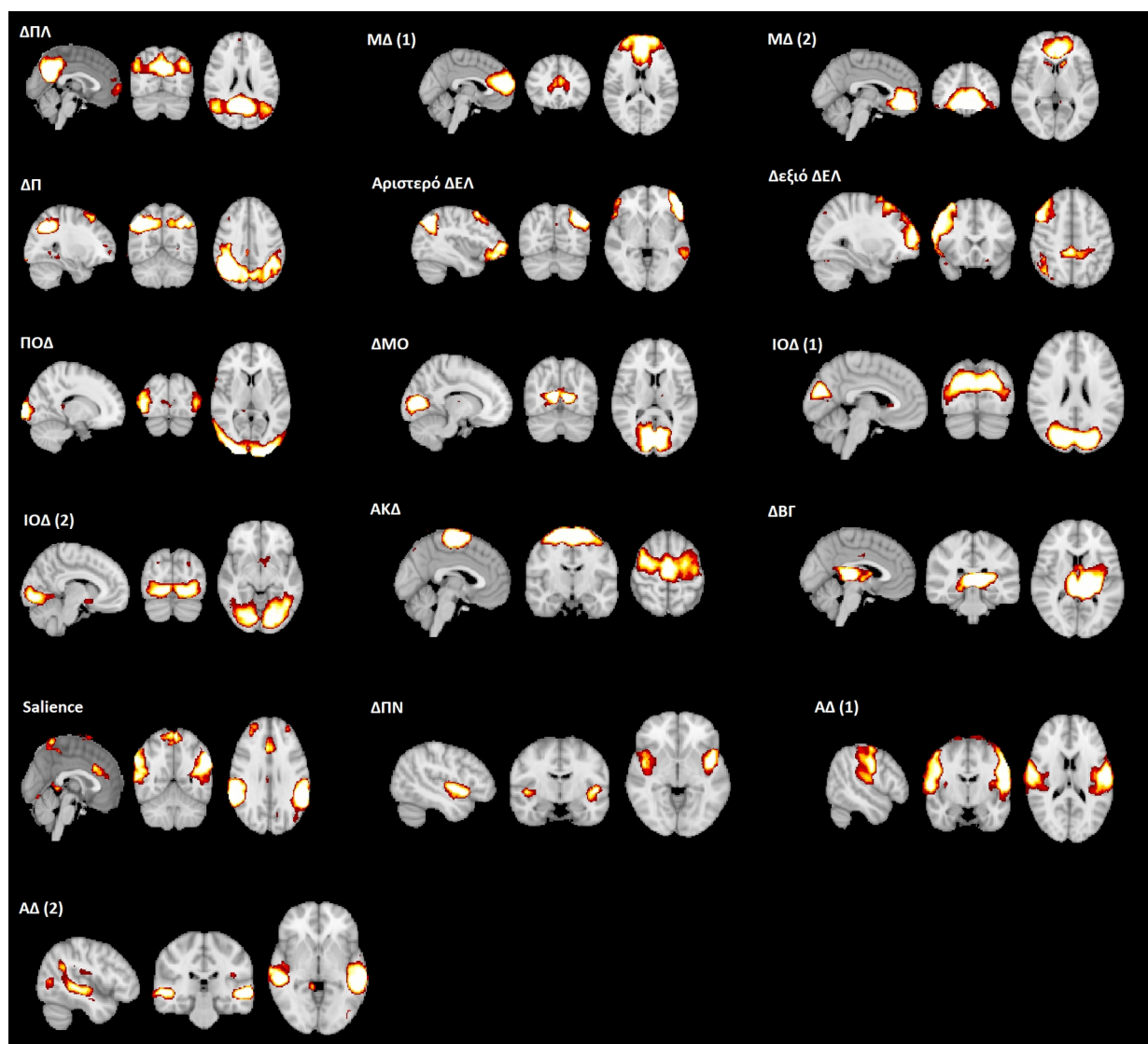
Μετά την ολοκλήρωση πέντε (5) επαναλήψεων, υπολογίζεται ο συντελεστής ομαδοποίησης του προκύπτοντος κανονικού πλέγματος ($A_{ij}(\text{opt})$), ο οποίος ελέγχεται με βάση το συντελεστή ομαδοποίησης του αρχικού γράφου ($A_{ij}(\text{in})$). Εάν η τιμή του είναι μικρότερη από την τιμή του αρχικού, τότε η διαδικασία επαναλαμβάνεται έχοντας ξανά ως είσοδο το δυαδικό πίνακα του αρχικού γράφου. Αντίθετα, εάν η τιμή του είναι μεγαλύτερη, η διαδικασία επαναλαμβάνεται έχοντας ως είσοδο το δυαδικό πίνακα του προκύπτοντος κανονικού πλέγματος. Ο αριθμός επαναλήψεων R της συνολικής διαδικασίας μετατροπής του αρχικού γράφου σε κανονικό πλέγμα καθορίζεται από το χρήστη. Μετά το πέρας των επαναλήψεων, η διαδικασία ολοκληρώνεται και επιλέγεται ως συντελεστής ομαδοποίησης του κανονικού πλέγματος ($A_{ij}(\text{latt})$) η μεγαλύτερη τιμή από τις R τιμές που υπολογίστηκαν συνολικά. Τα βήματα του προτεινόμενου αλγορίθμου παρουσιάζονται στο διάγραμμα ροής του Σχήματος 7.6. Ο αλγόριθμος Sports-Zwi εκτελεί μόνο μια φορά την παραπάνω διαδικασία για τη δημιουργία του κανονικού πλέγματος, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται η μέγιστη τιμή του συντελεστή ομαδοποίησης του παραγόμενου κανονικού πλέγματος. Ο ορισμός επαναλήψεων από το χρήστη οδηγεί στην παραγωγή μεγαλύτερων τιμών συντελεστή ομαδοποίησης σε σχέση με τον πρωτότυπο αλγόριθμο, γεγονός που μεγιστοποιεί την ακρίβεια στον υπολογισμό του συντελεστή μικροκοσμικότητας ω .



Σχήμα 7.6 Σχηματική αναπαράσταση εύρεσης της μέγιστης τιμής του συντελεστή ομαδοποίησης του κανονικού πλέγματος. $A_{ij}(in)$: πίνακας αρχικού γράφου, $A_{ij}(opt)$: πίνακας τρέχοντος κανονικού πλέγματος, $A_{ij}(latt)$: τελικός πίνακας κανονικού πλέγματος.

7.3 Αποτελέσματα

Η εφαρμογή της ΑΑΣ δημιούργησε 49 χάρτες ο καθένας από τους οποίους συνδυάζει τα δεδομένα από όλους τους εξεταζόμενους (ασθενείς-υγιείς), Έπειτα από οπτική αναγνώριση, από τις 49 συνιστώσες που παράχθηκαν επιλέχθηκαν οι 16 ως δίκτυα του εγκεφάλου (Σχήμα 7.7).



Σχήμα 7.7 Δίκτυα ηρεμίας όπως εξήχθησαν από τη μέθοδο ΑΑΣ. Τα πλήρη ονόματα των δικτύων βρίσκονται στην ενότητα [Συντομογραφίες](#).

Μετά την εφαρμογή της μεθόδου διπλής παλινδρόμησης, τα 16 δίκτυα του εγκεφάλου του κάθε εξεταζόμενου εισήχθησαν στον αλγόριθμο και υπολογίστηκε η χρονική τους συσχέτιση, η οποία στη συνέχεια αποθηκεύτηκε σε έναν πίνακα συνδεσιμότητας για τον κάθε εξεταζόμενο. Έπειτα, οι πίνακες συνδεσιμότητας μετατράπηκαν σε γραφικές δομές όπου στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι τοπολογικές ιδιότητες των γράφων του κάθε εξεταζόμενου όπως φαίνεται στους Πίνακες 7.1 και 7.2. Οι τοπολογικές ιδιότητες του κάθε εξεταζόμενου εξετάστηκαν για στατιστικά

σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών κάνοντας χρήση της μη παραμετρικής μεθόδου της μετάθεσης (Ενότητα 6.4.4). Τα αποτελέσματα δεν κατέδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών εξεταζόμενων. Και οι δύο ομάδες εμφάνισαν χαρακτηριστικά μικροκοσμικότητας, με τους υγιείς να εμφανίζουν ιδιότητες δικτύων που είναι πιο κοντά σε αυτό κανονικού πλέγματος (δηλ. υψηλότερο συντελεστή ομαδοποίησης), ενώ οι ασθενείς εμφάνισαν ιδιότητες που είναι πιο κοντά σε αυτό ενός τυχαίου γράφου (δηλ. μικρότερο μήκος μονοπατιού).

Υποκείμενα	Μέσο Μήκος Μονοπατιού	Αριθμός Κλικών	Συνδεσιμότητα Ακμών	Κεντρικότητα Εγγύτητας	Κεντρικότητα Πυρηνοποίησης	Μέγιστος Βαθμός Κόμβου	Μέσος Βαθμός Κόμβου	Ελάχιστος Βαθμός Κόμβου	Συντελεστής Ομαδοποίησης	Κεντρικότητα Ενδιαμεσότητας	Συνολική Αποδοτικότητα	Τοπική Αποδοτικότητα	Μικροκοσμικότητα
Υγιείς 1	1.550	6	3	0.051	6	10	7.5	3	0.565	3.5	0.882	0.958	0.154
Υγιείς 2	1.592	6	3	0.048	5	11	7	3	0.579	2	0.857	0.929	0.081
Υγιείς 3	1.625	5	3	0.044	5	10	7	3	0.580	0.5	0.807	0.957	0.029
Υγιείς 4	1.692	7	2	0.050	7	10	8.5	2	0.696	4	0.941	1.290	-0.076
Υγιείς 5	1.625	7	1	0.059	5	11	8	1	0.608	3	1.012	1.101	0.012
Υγιείς 6	1.642	7	2	0.056	6	11	8	2	0.660	1.5	1.070	1.430	-0.058
Υγιείς 7	1.633	7	1	0.052	6	11	8	1	0.650	2	0.880	1.008	-0.031
Υγιείς 8	1.633	7	1	0.055	5.5	12	7.5	1	0.629	1	0.949	1.156	0.024
Υγιείς 9	1.476	6	4	0.060	5	11	8	4	0.644	2	0.949	0.998	0.030
Υγιείς 10	1.667	8	1	0.063	6	11	8	1	0.684	4	1.236	1.772	-0.106
Υγιείς 11	1.742	7	4	0.047	6	10	7.5	4	0.704	2	0.857	1.080	-0.233
Υγιείς 12	1.642	6	1	0.048	5.5	12	7	1	0.646	1	0.862	0.941	-0.059
Υγιείς 13	1.575	6	3	0.054	5	10	7	3	0.515	2	0.929	0.977	0.165

Πίνακας 7.1. Τοπολογικές ιδιότητες υγιών υποκειμένων

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΜΙΚΡΟΚΟΣΜΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΔΙΚΤΥΑ ΗΡΕΜΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Υποκείμενα	Μέσο Μήκος Μονοπατιού	Αριθμός Κλικών	Συνδεσιμότητα Ακμών	Κεντρικότητα Εγγύτητας	Κεντρικότητα Πυρηνοποίησης	Μέγιστος Βαθμός Κόμβου	Μέσος Βαθμός Κόμβου	Ελάχιστος Βαθμός Κόμβου	Συντελεστής Ομαδοποίησης	Κεντρικότητα Ενδιαμεσότητας	Συνολική Αποδοτικότητα	Τοπική Αποδοτικότητα	Μικροκοσμικότητα
Ασθενής 1	1.533	5	4	0.044	5	12	7	4	0.484	3	0.758	0.762	0.258
Ασθενής 2	1.583	6	3	0.047	5	12	6.5	3	0.625	0.5	0.816	0.925	-0.036
Ασθενής 3	1.633	8	1	0.065	6	11	8	1	0.688	1.5	1.087	1.319	-0.075
Ασθενής 4	1.617	6	4	0.054	5	11	7	4	0.586	3	1.000	1.263	0.019
Ασθενής 5	1.683	7	2	0.046	6	11	7	2	0.683	1.5	0.836	1.014	-0.152
Ασθενής 6	1.642	6	1	0.056	5.5	11	7	1	0.642	0.5	0.962	1.161	-0.047
Ασθενής 7	1.282	9	2	0.108	8	12	9	2	0.825	0	1.468	1.731	0.008
Ασθενής 8	1.642	6	1	0.052	6	11	7	1	0.586	1.5	0.948	1.142	0.048
Ασθενής 9	1.575	5	2	0.047	5	10	8	2	0.536	2	0.777	0.833	0.144
Ασθενής 10	1.617	6	1	0.051	6	11	8.5	1	0.642	2	0.877	1.015	0.029
Ασθενής 11	1.558	6	3	0.053	5	10	7	3	0.567	1	0.938	1.059	0.103
Ασθενής 12	1.575	5	2	0.050	5	9	8	2	0.521	2.5	0.828	0.893	0.148
Ασθενής 13	1.583	4	2	0.042	5	10	7.5	2	0.507	3.5	0.726	0.738	0.182
Ασθενής 14	1.667	8	1	0.060	6.5	11	7.5	1	0.699	0.5	1.027	1.299	-0.083
Ασθενής 15	1.792	7	1	0.056	7	11	8.5	1	0.707	2	1.022	1.281	-0.180
Ασθενής 16	1.583	7	2	0.048	6	12	8	2	0.627	3	0.878	1.062	0.030
Ασθενής 17	1.592	6	3	0.046	5	12	7	3	0.550	2	0.793	0.881	0.105
Ασθενής 18	1.592	6	1	0.055	6	11	7.5	1	0.616	0.5	0.998	1.139	0.028
Ασθενής 19	1.608	7	2	0.061	6	12	7.5	2	0.646	1	1.028	1.248	-0.007

Πίνακας 7.2. Τοπολογικές ιδιότητες ασθενών με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία.

7.4 Συμπεράσματα

Στο παρόν κεφάλαιο εφαρμόστηκε η μέθοδος Ανάλυσης Συνδεσιμότητας Δικτύων με στόχο τον καθορισμό των τοπολογικών ιδιοτήτων που διέπει η σχέση μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου. Οι τοπολογικές ιδιότητες αποκαλύπτονται με μεγάλη συνέπεια στα δίκτυα του ανθρώπινου εγκεφάλου, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει ότι ο εγκέφαλος παράγει και ενσωματώνει

πληροφορίες με υψηλή απόδοση. Μια από τις σημαντικότερες ιδιότητες αποτελεί η μικροκοσμικότητα των δικτύων. Είναι κοινώς αποδεκτό ότι ο εγκέφαλος αποτελεί ένα δίκτυο μικρού κόσμου. Η μικροκοσμικότητα πιστεύεται ότι είναι μια κρίσιμη πτυχή της αποτελεσματικής οργάνωσης του εγκεφάλου και θεωρείται απαραίτητη για την υγιή λειτουργία του εγκεφάλου. Τα δίκτυα μικρού κόσμου είναι δίκτυα τα οποία έχουν υψηλή ομαδοποίηση, όπως τα κανονικά πλέγματα και μικρό μήκος μονοπατιού όπως οι τυχαίοι γράφοι. Ωστόσο, η καθιερωμένη έως τώρα προσέγγιση υπολογισμού της μικροκοσμικότητας ορίζεται συγκρίνοντας το συντελεστή ομαδοποίησης και το μήκος μονοπατιού με αυτό ενός τυχαίου δικτύου. Η σύγκριση του συντελεστή ομαδοποίησης με τον αντίστοιχο του τυχαίου δικτύου δε συλλαμβάνει σωστά τη συμπεριφορά του δικτύου μικρού κόσμου καθώς ο συντελεστής ομαδοποίησης του δικτύου μικρού κόσμου μιμείται περισσότερο τον αντίστοιχο συντελεστή ενός κανονικού πλέγματος.

Για αυτό το λόγο, δημιουργήσαμε έναν αλγόριθμο υπολογισμού της μικροκοσμικότητας που βασίζεται στη μετρική ω , η οποία ανακαλύφθηκε από τον Telesford και τους συναδέλφους του [28], με στόχο να ερμηνευτούν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο οι μικροκοσμικές ιδιότητες της λειτουργικής συνδεσιμότητας των δικτύων του εγκεφάλου που ερευνώνται στο παρόν κεφάλαιο. Σύμφωνα με αυτό, ο συντελεστής μικρού κόσμου ω καθορίζεται συγκρίνοντας το συντελεστή ομαδοποίησης του γράφου ενδιαφέροντος με τον αντίστοιχο προερχόμενο από αυτόν συντελεστή ομαδοποίησης ενός κανονικού πλέγματος. Ο υπολογισμός του συντελεστή ομαδοποίησης ενός κανονικού πλέγματος βασίστηκε στον αλγόριθμο μετατροπής συνδεδεμένου, μη-κατευθυνόμενου γράφου σε κανονικό πλέγμα που προτάθηκε από τους Sporns και Zwi [3]. Ωστόσο, ο αλγόριθμος αυτός δεν εξασφαλίζει αναγκαστικά τη μεγιστοποίηση της ομαδοποίησης στο δίκτυο.

Σε μια προσπάθεια να μεγιστοποιηθεί ο συντελεστής ομαδοποίησης ενός κανονικού πλέγματος, ο Telesford [28] πρότεινε μια ελαφρώς τροποποιημένη εκδοχή του αλγορίθμου των Sporns και Zwi. Συγκεκριμένα, για την παραγωγή ενός κανονικού πλέγματος με τη βέλτιστη δυνατή ομαδοποίηση, χρησιμοποίησε μια διαδικασία που αποτελείται από δύο βήματα. Στο πρώτο βήμα, απλά χρησιμοποιεί τον αλγόριθμό των Sporns-Zwi με πέντε επαναλήψεις I της προσπάθειας

εναλλαγής των ακμών των κόμβων, ενώ στο δεύτερο βήμα επαναλαμβάνει R φορές τον αλγόριθμο με μια μόνο επανάληψη I της προσπάθειας εναλλαγής. Παρότι η συγκεκριμένη μεθοδολογική προσέγγιση μειώνει το χρόνο επεξεργασίας, μικρά δίκτυα, όπως αυτά που εξετάζουμε στην παρούσα εργασία, δεν απαιτούν υψηλό χρόνο επεξεργασίας, με αποτέλεσμα να προτιμάται να αυξηθούν οι επαναλήψεις της προσπάθειας μετατροπής του αρχικού γράφου στο βέλτιστο δυνατό κανονικό πλέγμα και να μεγιστοποιηθεί έτσι η τιμή του συντελεστή ομαδοποίησης του τελικού πλέγματος. Συνεπώς, στο παρόν κεφάλαιο προτείνεται η επανάληψη R φορών (επιλεγμένων από το χρήστη) του αλγορίθμου των Sporns και Zwi με πέντε επαναλήψεις I της προσπάθειας εναλλαγής των ακμών των κόμβων. Όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 7.3), σε όλες τις περιπτώσεις (με εξαίρεση τρεις) ο προτεινόμενος αλγόριθμος της παρούσας ερευνητικής εργασίας παράγει υψηλότερες τιμές συντελεστών ομαδοποίησης κανονικού πλέγματος σε σχέση με τις προσεγγίσεις των Sporn-Zwi και του Telesford.

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΜΙΚΡΟΚΟΣΜΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΔΙΚΤΥΑ ΗΡΕΜΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Υποκείμενα	Συντελεστής ομαδοποίησης υποκειμένων	Συντελεστής ομαδοποίησης κανονικού πλέγματος (Sporns & Zwi)	Συντελεστής ομαδοποίησης κανονικού πλέγματος (Telesford)	Συντελεστής ομαδοποίησης κανονικού πλέγματος (Bromis)
Υποκείμενο 1	0.565	0.629	0.621	0.629
Υποκείμενο 2	0.579	0.587	0.619	0.643
Υποκείμενο 3	0.580	0.572	0.605	0.629
Υποκείμενο 4	0.696	0.636	0.628	0.681
Υποκείμενο 5	0.608	0.592	0.608	0.632
Υποκείμενο 6	0.660	0.616	0.653	0.653
Υποκείμενο 7	0.650	0.597	0.642	0.650
Υποκείμενο 8	0.629	0.576	0.629	0.667
Υποκείμενο 9	0.644	0.621	0.652	0.682
Υποκείμενο 10	0.684	0.610	0.640	0.654
Υποκείμενο 11	0.704	0.620	0.654	0.637
Υποκείμενο 12	0.646	0.598	0.630	0.669
Υποκείμενο 13	0.515	0.582	0.607	0.640
Υποκείμενο 14	0.484	0.589	0.605	0.637
Υποκείμενο 15	0.625	0.609	0.633	0.641
Υποκείμενο 16	0.688	0.638	0.667	0.688
Υποκείμενο 17	0.586	0.609	0.617	0.657
Υποκείμενο 18	0.683	0.624	0.631	0.691
Υποκείμενο 19	0.642	0.627	0.642	0.649
Υποκείμενο 20	0.825	0.825	0.819	0.825
Υποκείμενο 21	0.586	0.586	0.617	0.648
Υποκείμενο 22	0.536	0.600	0.616	0.656
Υποκείμενο 23	0.642	0.627	0.707	0.678
Υποκείμενο 24	0.567	0.591	0.622	0.638
Υποκείμενο 25	0.521	0.594	0.618	0.626
Υποκείμενο 26	0.507	0.605	0.613	0.621
Υποκείμενο 27	0.699	0.650	0.685	0.678
Υποκείμενο 28	0.707	0.636	0.671	0.686
Υποκείμενο 29	0.627	0.635	0.656	0.671
Υποκείμενο 30	0.550	0.558	0.605	0.636
Υποκείμενο 31	0.616	0.609	0.639	0.653
Υποκείμενο 32	0.646	0.610	0.639	0.654

Πίνακας 7.3. Σύγκριση αποτελεσμάτων του αλγορίθμου της παρούσας έρευνας με τον αλγόριθμο των Sporns και Zwi και του Telesford. Οι έντονοι χαρακτήρες δείχνουν μεγαλύτερο συντελεστή ομαδοποίησης του παρόν αλγορίθμου σε σχέση με τους άλλους δύο ενώ οι πλάγιοι χαρακτήρες δείχνουν ίδια αποτελέσματα.

Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα από την εφαρμογή του αλγορίθμου στα δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας της παρούσας εργασίας δεν κατέδειξαν κάποια διαφοροποίηση στις τοπολογικές ιδιότητες μεταξύ των ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών υποκειμένων. Και οι δύο ομάδες εμφάνισαν χαρακτηριστικά μικροκοσμικότητας, με τους υγιείς να εμφανίζουν ιδιότητες δικτύων που είναι πιο κοντά σε αυτό κανονικού πλέγματος (δηλ. υψηλότερο συντελεστή ομαδοποίησης), ενώ οι ασθενείς εμφάνισαν ιδιότητες που είναι πιο κοντά σε αυτό ενός τυχαίου γράφου (δηλ. μικρότερο μήκος μονοπατιού). Η ικανότητα να μπορεί να περιγράφεται ένα δίκτυο ως πιο τυχαίο ή κανονικό παρέχει σημαντικά οφέλη σε εργασίες που ερευνούν δυναμικές αλλαγές στα δίκτυα. Παράλληλα, η άμεση σύγκριση των ιδιοτήτων μικροκοσμικότητας είναι πολύ χρήσιμη για εργασίες με δίκτυα του εγκεφάλου όπου η κατανόηση της τοπολογίας των δικτύων σε κάποιο συγκεκριμένο πληθυσμό μπορεί να παρέχει περαιτέρω πληροφορίες για μια ασθένεια ή παθολογία.

Βιβλιογραφία

- [1] van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2010 Aug;20(8):519–34.
- [2] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Mar;10(3):186–98.
- [3] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*. 2010 Sep;52(3):1059–69.
- [4] Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, et al. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2009 Jan;132(Pt 1):213–24.

- [5] Reijneveld JC, Ponten SC, Berendse HW, Stam CJ. The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2007 Nov;118(11):2317–31.
- [6] Wang J, Zuo X, He Y. Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:16.
- [7] Cao M, Huang H, Peng Y, Dong Q, He Y. Toward Developmental Connectomics of the Human Brain. *Front Neuroanat*. 2016;10:25.
- [8] Collin G, van den Heuvel MP. The ontogeny of the human connectome: development and dynamic changes of brain connectivity across the life span. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. 2013 Dec;19(6):616–28.
- [9] Gao W, Lin W, Grewen K, Gilmore JH. Functional Connectivity of the Infant Human Brain: Plastic and Modifiable. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*. 2016 Feb 29;
- [10] Dai Z, He Y. Disrupted structural and functional brain connectomes in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Neurosci Bull*. 2014 Apr;30(2):217–32.
- [11] Filippi M, van den Heuvel MP, Fornito A, He Y, Hulshoff Pol HE, Agosta F, et al. Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics. *Lancet Neurol*. 2013 Dec;12(12):1189–99.
- [12] Fornito A, Zalesky A, Breakspear M. The connectomics of brain disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Mar;16(3):159–72.
- [13] Fornito A, Zalesky A, Pantelis C, Bullmore ET. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *NeuroImage*. 2012 Oct 1;62(4):2296–314.
- [14] Gong Q, He Y. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview. *Biol Psychiatry*. 2015 Feb 1;77(3):223–35.
- [15] Stam CJ. Modern network science of neurological disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Oct;15(10):683–95.
- [16] Xia M, He Y. Magnetic Resonance Imaging and Graph Theoretical Analysis of Complex Brain Networks in Neuropsychiatric Disorders. *Brain Connect*. 2011 Dec 1;1(5):349–65.
- [17] Anderson A, Cohen MS. Decreased small-world functional network connectivity and clustering across resting state networks in schizophrenia: an fMRI classification tutorial. *Front Hum Neurosci [Internet]*. 2013 [cited 2017 Oct 19];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2013.00520/full>

- [18] Yu Q, Sui J, Rachakonda S, He H, Gruner W, Pearlson G, et al. Altered topological properties of functional network connectivity in schizophrenia during resting state: a small-world brain network study. *PloS One*. 2011;6(9):e25423.
- [19] Jafri MJ, Pearlson GD, Stevens M, Calhoun VD. A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *NeuroImage*. 2008 Feb 15;39(4):1666–81.
- [20] Castellazzi G, Palesi F, Casali S, Vitali P, Sinforiani E, Wheeler-Kingshott CAM, et al. A comprehensive assessment of resting state networks: bidirectional modification of functional integrity in cerebro-cerebellar networks in dementia. *Front Neurosci*. 2014;8:223.
- [21] Latora V, Marchiori M. Efficient behavior of small-world networks. *Phys Rev Lett*. 2001 Nov 5;87(19):198701.
- [22] Guanrong C, Xiaofan W, Xiang L. *Fundamentals of Complex Networks: Models, Structures and Dynamics* [Internet]. 1st ed. Wiley Publishing; 2015. 392 p. Available from: <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1118718119.html>
- [23] Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*. 1998 Jun 4;393(6684):30918.
- [24] Humphries MD, Gurney K, Prescott TJ. The brainstem reticular formation is a small-world, not scale-free, network. *Proc Biol Sci*. 2006 Feb 22;273(1585):503–11.
- [25] Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2008 Sep 10;28(37):9239–48.
- [26] Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M, et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain J Neurol*. 2008 Apr;131(Pt 4):945–61.
- [27] Guye M, Bettus G, Bartolomei F, Cozzone PJ. Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *Magma N Y N*. 2010 Dec;23(5–6):409–21.
- [28] Telesford QK, Joyce KE, Hayasaka S, Burdette JH, Laurienti PJ. The Ubiquity of Small-World Networks. *Brain Connect*. 2011 Nov 14;1(5):367–75.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

8.1 Συμπεράσματα

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκαν δύο πειράματα με χρήση της μεθόδου Λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού για τη διερεύνηση λειτουργικών μεταβολών σε περιοχές και σε δίκτυα του εγκεφάλου που σχετίζονται με γνωστικές και κινητικές λειτουργίες σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία. Το πρώτο πείραμα βασίστηκε σε διέγερση που προκλήθηκε από χτύπημα των δακτύλων του χεριού με τον αντίχειρα (task-based fMRI) με σκοπό την εύρεση λειτουργικών αλλοιώσεων στις κινητικές περιοχές του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά από τη χημειοθεραπεία. Ο σχεδιασμός του πειράματος έγινε με τρόπο ώστε να έχει τη μορφή μπλοκ. Τα μπλοκ που βασίζονται σε κάποιο ερέθισμα εναλλάσσονται με μπλοκ όπου δεν υπάρχει κάποιο ερέθισμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός πίνακα σχεδιασμού ο οποίος χρησιμοποιείται στη στατιστική ανάλυση κατά την εφαρμογή του ΓΓΜ. Συγκεκριμένα, οι χρονοσειρές των τρισδιάστατων εικονοστοιχείων του εγκεφάλου οι οποίες ακολουθούν το μοτίβο του πίνακα σχεδιασμού, αναμένεται να φανούν ενεργοποιημένες με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός εγκεφαλικού χάρτη που παρουσιάζει την ενεργοποίηση του εγκεφάλου με βάση το ερέθισμα. Τα αποτελέσματα του παρόντος πειράματος κατέδειξαν αναμενόμενες ενεργοποιήσεις σε περιοχές του κινητικού φλοιού και για τις δύο ομάδες (ασθενείς με ΜΚΠ και υγιείς εξεταζόμενοι) που εξετάστηκαν. Παρόλο που προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές επισημαίνουν την ύπαρξη διαταραχών στο συντονισμό της κίνησης σε ασθενείς με ΜΚΠ, η στατιστική ανάλυση μεταξύ των δύο ομάδων δεν παρουσίασε κάποια λειτουργική διαφοροποίηση στην ευρύτερη περιοχή του κινητικού φλοιού.

Το δεύτερο πείραμα πραγματοποιήθηκε σε κατάσταση ηρεμίας (resting-state fMRI) με στόχο τη διερεύνηση μεταβολών στη λειτουργική συνδεσιμότητα δικτύων του εγκεφάλου που σχετίζονται με διάφορες γνωστικές διεργασίες όπως η εκτελεστική λειτουργία, η προσοχή και η

βραχυπρόθεσμη μνήμη στους ασθενείς με ΜΚΠ. Τα δίκτυα που εξετάστηκαν για να αξιολογηθούν οι εγγενείς συνδέσεις που πιστεύεται ότι υποστηρίζουν τη γνωστική λειτουργία, είναι το Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας και το Δίκτυο Προσοχής ενώ ερευνήθηκε και το Αισθητηριοκινητικό Δίκτυο. Εφαρμόστηκαν τρεις διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις για την εύρεση των δικτύων ενδιαφέροντος. Η πρώτη μέθοδος (Ανάλυση Ανεξάρτητων Συνιστωσών – ΑΑΣ) είναι μια μέθοδος που οδηγείται πλήρως από τα δεδομένα και στοχεύει στη διάσπαση του πολυμεταβλητού σήματος σε ένα σύνολο ανεξάρτητων συνιστωσών, οι οποίες περιέχουν τα λειτουργικά δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας. Η δεύτερη μέθοδος (Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους) ορίζει μια περιοχή ενδιαφέροντος και υπολογίζει τη χρονική συσχέτιση μεταξύ αυτής και όλων των εικονοστοιχείων του εγκεφάλου δημιουργώντας ένα μοτίβο λειτουργικής συνδεσιμότητας της περιοχής ενδιαφέροντος σε ολόκληρο τον εγκέφαλο. Ως περιοχές ενδιαφέροντος ορίστηκαν αυτές που διανέμουν καλύτερα την πληροφορία εντός των δικτύων ενδιαφέροντος. Η τρίτη και τελευταία μέθοδος (Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Κόμβους) επιλέγει τις περιοχές-σπόρους της προηγούμενης μεθόδου, όμως αυτή τη φορά εξετάστηκε η χρονική τους συσχέτιση με προκαθορισμένες περιοχές ενδιαφέροντος. Στις δύο τελευταίες μεθόδους ερευνήθηκε και το ΑΚΔ ώστε να εξεταστεί η ύπαρξη λειτουργικών αλλοιώσεων στις κινητικές περιοχές οι οποίες δεν διαφάνηκαν στο πρώτο πείραμα.

Τα αποτελέσματα κατέδειξαν μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε ένα ευρύ φάσμα περιοχών που σχετίζονται με γνωστικές διεργασίες στους ασθενείς με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία. Εντός του ΔΠΛ παρατηρήθηκε χαμηλότερη συνδεσιμότητα στον μετωπιαίο πόλο και στην ανώτερη μετωπική έλικα, περιοχές που σχετίζονται με τη βραχυπρόθεσμη μνήμη, τη μάθηση και τη προσοχή [1–3]. Αντίστοιχα, ο χάρτης του ΔΠ παρουσίασε μειωμένη συνδεσιμότητα στον κατώτερο βρεγματικό φλοιό και στον πρόσθιο νησιωτικό φλοιό, περιοχές που επίσης διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στον γνωστικό έλεγχο υψηλού επιπέδου, στην εκτελεστική λειτουργία και στις διαδικασίες προσοχής. Τα ευρήματα επιβεβαιώνουν την αρνητική επίδραση της χημειοθεραπείας στις γνωστικές λειτουργίες των ασθενών με ΜΚΠ.

Παράλληλα, το ΔΠ αποκάλυψε μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα στην περιοχή του προκινητικού φλοιού και του πρωτοταγή σωματοαισθητικού φλοιού στους ασθενείς με ΜΚΠ. Οι συγκεκριμένες αλλοιώσεις εμφανίστηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό όταν εξετάστηκε το ΑΚΔ

δείχνοντας έτσι μια τάση για ελλείμματα στις κινητικές περιοχές οι οποίες ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν από το πρώτο πείραμα. Πιθανόν αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι η λειτουργική συνδεσιμότητα αποτελεί ένα πιο ευαίσθητο μέτρο της επίδρασης της χημειοθεραπείας στο ΚΝΣ σε σύγκριση με τις επιδόσεις σε τεστ με κάποιο ερέθισμα.

Τέλος, αναπτύχθηκε ένας αλγόριθμος βασισμένος στη θεωρία γράφων που στοχεύει στον καθορισμό των τοπολογικών ιδιοτήτων μικρού κόσμου που διέπει η σχέση μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου. Για τον υπολογισμό της μικροκοσμικότητας ω το μήκος μονοπατιού του γράφου ενδιαφέροντος συγκρίθηκε με το αντίστοιχο προερχόμενο από αυτόν μήκος μονοπατιού ενός τυχαίου γράφου ενώ ο συντελεστής ομαδοποίησης του γράφου ενδιαφέροντος συγκρίθηκε με τον αντίστοιχο προερχόμενο από αυτόν συντελεστή ομαδοποίησης ενός κανονικού πλέγματος. Για τον υπολογισμό του συντελεστή ομαδοποίησης κανονικού πλέγματος εφαρμόστηκε μια τροποποιημένη εκδοχή του αλγορίθμου των Sporns και Zwi [4] και του Telesford [5] με στόχο την εξασφάλιση της μεγιστοποίησης της ομαδοποίησης στο κανονικό πλέγμα. Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις ο προτεινόμενος αλγόριθμος της παρούσας ερευνητικής εργασίας παράγει υψηλότερες τιμές συντελεστών ομαδοποίησης κανονικού πλέγματος σε σχέση με τις προσεγγίσεις των Sporn-Zwi και του Telesford.

Παράλληλα, η εφαρμογή του αλγορίθμου στα δεδομένα σε κατάσταση ηρεμίας της παρούσας εργασίας φανέρωσε τα χαρακτηριστικά μικροκοσμικότητας που διέπει η σχέση μεταξύ των λειτουργικών δικτύων τόσο στους υγιείς όσο και στους ασθενείς με ΜΚΠ. Οι υγιείς εμφάνισαν ιδιότητες δικτύων που τείνουν σε κανονικό πλέγμα ενώ οι ασθενείς με ΜΚΠ εμφάνισαν ιδιότητες που τείνουν σε τυχαίο δίκτυο. Αυτό σημαίνει ότι στους υγιείς οι γειτονικοί κόμβοι (δηλ. τα δίκτυα εγκεφάλου) είναι καλύτερα διασυνδεδεμένοι μεταξύ τους σε σχέση με τους αντίστοιχους των ασθενών. Η ικανότητα να περιγράφεται ένα δίκτυο ως πιο κανονικό ή τυχαίο μπορεί να παρέχει σημαντικά οφέλη σε εργασίες που ερευνούν δυναμικές αλλαγές στα δίκτυα.

Η ανακάλυψη της τρέχουσας μελέτης μπορεί να παράσχει περαιτέρω στοιχεία για την εξερεύνηση των νευρικών μηχανισμών που αφορούν τις γνωστικές και κινητικές λειτουργίες σε ασθενείς με ΜΚΠ. Παράλληλα, η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων αυτής της εργασίας παρουσιάζει αξιοσημείωτο ενδιαφέρον. Η κατανόηση των συστημάτων του εγκεφάλου που

εμπλέκονται στις γνωστικές διαταραχές που σχετίζονται με την επίδραση της χημειοθεραπείας στους ασθενείς με ΜΚΠ μπορεί να προσφέρει σημαντικά στη διαμόρφωση ορθολογικών παρεμβάσεων, τόσο φαρμακοθεραπευτικών όσο και γνωστικών/συμπεριφορικών.

8.2 Μελλοντικές Προοπτικές

Η παρούσα διδακτορική διατριβή προτείνει με ισχυρές αποδείξεις ότι οι γνωστικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία μπορούν να χαρακτηριστούν από τη διαταραγμένη λειτουργική συνδεσιμότητα εντός του ΔΠΛ και του ΔΠ. Έχοντας ως βάση το παραπάνω, μελλοντικές εργασίες θα μπορούσαν να εξετάσουν περισσότερα υποδίκτυα του εγκεφάλου που έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με γνωστικές διεργασίες. Τέτοια δίκτυα είναι το αριστερό και δεξιό δίκτυο εκτελεστικής λειτουργίας (left and right executive control network), το μετωπιαίο δίκτυο (frontal cortical network), το δίκτυο salience καθώς και το δίκτυο της πρόσθιας νήσου (anterior insula network). Παράλληλα, προτείνεται η εφαρμογή πειραμάτων fMRI που βασίζονται σε ερεθίσματα διαμορφωμένα ώστε να εξετάζουν τις γνωστικές λειτουργίες. Η διερεύνηση των προαναφερθέντων προτάσεων θα προσφέρει βαθύτερη κατανόηση των συστημάτων του εγκεφάλου που εμπλέκονται με τις γνωστικές διαταραχές που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία, γεγονός που έχει μεγάλη κλινική σημασία καθώς μπορεί να προσφέρει σημαντικά στην έγκαιρη παρέμβαση για την πρόληψη της προοδευτικής παρακμής και την κατάρτιση ενός ορθολογικού σχεδίου για την αύξηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας και τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας μέσω φαρμακοθεραπευτικών και γνωστικών/συμπεριφορικών παρεμβάσεων.

Η έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τις γνωστικές επιδόσεις της ομάδας των ασθενών με ΜΚΠ δεν μας επέτρεψε να εκτελέσουμε μια ανάλυση συσχέτισης μεταξύ των μεταβολών λειτουργικής συνδεσιμότητας που εντοπίσαμε εντός του ΔΠΛ και του ΔΠ και των νευροδιαγνωστικών μετρήσεων απόδοσης των ασθενών με ΜΚΠ. Μελλοντικές εργασίες θα πρέπει να προβούν σε μια τέτοια αξιολόγηση ώστε να περιγράψουν τον τρόπο με τον οποίο οι διαταραχές στη λειτουργική συνδεσιμότητα επηρεάζουν τις γνωστικές επιδόσεις.

Η παρούσα έρευνα εστίασε στην αρνητική επίδραση της χημειοθεραπείας σε γνωστικές λειτουργίες στους ασθενείς με ΜΚΠ. Ωστόσο, όπως έχει παρατηρηθεί από προηγούμενες νευροδιαγνωστικές και δομικές νευροαπεικονιστικές μελέτες, οι γνωστικές δυσλειτουργίες προϋπάρχουν της χημειοθεραπείας πιθανόν λόγω του καρκίνου ή ενισχύονται μετά από την ΠΚΑ. Συνεπώς, προτείνονται μελέτες οι οποίες θα εφαρμόσουν τη μέθοδο fMRI σε διάφορα στάδια της θεραπείας της νόσου ώστε να διερευνηθεί η προέλευση αυτών των διαταραχών, τί τις ενισχύει και εάν προκύπτουν νέες μεταβολές που σχετίζονται με συγκεκριμένο στάδιο της θεραπείας. Για παράδειγμα, στην παρούσα μελέτη εντοπίστηκε διαφοροποίηση στη λειτουργική συνδεσιμότητα περιοχών που σχετίζονται με τη λεκτική ευχέρεια. Το συγκεκριμένο εύρημα πιθανόν σχετίζεται συγκεκριμένα με τον ΜΚΠ, ή λόγω του καρκίνου ή λόγω του τύπου και της δοσολογίας της χημειοθεραπείας που υποβάλλονται οι ασθενείς. Μια μελλοντική προσέγγιση θα αφορούσε στο να εξεταστεί εάν η συγκεκριμένη αλλοίωση προϋπάρχει της χημειοθεραπείας ή εφόσον εμφανίζεται μετά, να εξεταστεί εάν η αλλαγή του τύπου ή της δοσολογίας της συγκεκριμένης θεραπείας επηρεάζει το αποτέλεσμα.

Τέλος, κατασκευάστηκε ένας αλγόριθμος που χρησιμοποιεί τη μέθοδο της Ανάλυσης Ανεξάρτητων Συνιστωσών καθώς και μεθόδους θεωρίας γράφων για την διερεύνηση των τοπολογικών ιδιοτήτων μεταξύ των δικτύων του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΜΚΠ και υγιείς εξεταζόμενους. Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος δημιουργήθηκε με τρόπο ώστε να εφαρμόζεται σε οποιοδήποτε δίκτυο ενδιαφέροντος. Συνεπώς, όσον αφορά τον πληθυσμό με ΜΚΠ, μελλοντικές εργασίες θα μπορούσαν κάνοντας χρήση του αλγορίθμου να εξετάσουν τις τοπολογικές ιδιότητες εντός αυτών των δικτύων (π.χ εντός του ΔΠΛ και του ΔΠ) και να τις χρησιμοποιήσουν ως δείκτες της εξέλιξης της νόσου (π.χ πριν και μετά τη χημειοθεραπεία, μετά την ΠΚΑ) ώστε να διευρύνουν την κατανόηση μας σχετικά με τη νευρολογική βλάβη που σχετίζεται με τον ΜΚΠ. Επιπρόσθετα, δεν περιορίζεται μόνο στη συγκεκριμένη έρευνα καθώς μπορεί να εφαρμοστεί σε διάφορες διαταραχές του εγκεφάλου. Μελλοντικές μελέτες εφαρμόζοντας μεθόδους μηχανικής μάθησης μπορούν να τροφοδοτήσουν ταξινομητές με τα χαρακτηριστικά συνδεσιμότητας που εξάγονται από τον παρόν αλγόριθμο για τον αυτόματο διαχωρισμό μεταξύ ασθενών με κάποια διαταραχή και υγιών υποκειμένων.

Βιβλιογραφία

- [1] Dalley JW, Cardinal RN, Robbins TW. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev.* 2004 Nov;28(7):771–84.
- [2] Arnsten AFT, Li B-M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry.* 2005 Jun 1;57(11):1377–84.
- [3] Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Mar;10(3):211–23.
- [4] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage.* 2010 Sep;52(3):1059–69.
- [5] Telesford QK, Joyce KE, Hayasaka S, Burdette JH, Laurienti PJ. The Ubiquity of Small-World Networks. *Brain Connect.* 2011 Nov 14;1(5):367–75.

Παράρτημα

Διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων

Ένα κοινό στατιστικό πρόβλημα στις μελέτες νευροαπεικόνισης (που προκύπτει σε σχέση με την εξέταση της μηδενικής υπόθεσης) είναι το πρόβλημα των πολλαπλών συγκρίσεων. Για να εντοπίσουμε τις επιδράσεις των αναλύσεων που κάνουμε στον εγκέφαλο, συνήθως εκτελούμε πολλές δοκιμές σε διαφορετικές θέσεις στον εγκέφαλο (π.χ σε κάθε εικονοστοιχείο). Εάν οι δοκιμές εκτελούνται ανεξάρτητα (όπως στην Ανάλυση Συσχετισμού Βασισμένη σε Σπόρους - [Ενότητα 6.5](#)) τότε αυτό αναφέρεται τυπικά ως μονομερής ανάλυση (mass univariate analysis). Στη στατιστική, ένα κατώφλι p τιμής 0.05 υποδηλώνει ότι δεχόμαστε πιθανότητα 5% να λάβουμε ένα ψευδές αποτέλεσμα όταν στην πραγματικότητα δεν υπάρχει σήμα. Ως εκ τούτου, κατά μέσο όρο, 1 στις 20 δοκιμές που θα εκτελέσουμε θα δείξει ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα τυχαία, όταν στην πραγματικότητα δεν υπήρχε κάποιο αποτέλεσμα. Όταν θέτουμε ένα κατώφλι p τιμής 0.05 σε μια ανάλυση ολόκληρου του εγκεφάλου σε 20.000 εικονοστοιχεία (δηλαδή εκτελούμε 20.000 μονομερείς δοκιμές), το 5% αυτών, δηλαδή 1000 εικονοστοιχεία στον εγκέφαλο, θα εμφανιστεί ως στατιστικά σημαντικό, όταν στην ουσία δεν υπάρχει πραγματική επίδραση σε αυτά τα εικονοστοιχεία. Στην περίπτωση αυτή θεωρούμε ότι είναι ψευδώς θετικά (false positives). Επομένως, είναι απαραίτητη η εφαρμογή κάποιας μορφής διόρθωσης για να ελεγχθεί ο αριθμός των ψευδώς θετικά ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων και να οριστεί ένα Z-κατώφλι ώστε να εξασφαλίσει ότι οι εναπομείναντες Z-τιμές είναι πολύ υψηλές για να αναμένονται τυχαία. Χωρίς κατάλληλη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις, τα αποτελέσματα μιας μελέτης κρίνονται εξαιρετικά προβληματικά και δυσνόητα, καθώς είναι αδύνατο να γνωρίζουμε ποιά ευρήματα αντικατοπτρίζουν την πραγματική ενεργοποίηση/συνδεσιμότητα και ποιά είναι ψευδώς θετικά. Οι δύο πιο συνηθισμένες προσεγγίσεις στη διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων που εφαρμόζονται στη νευροαπεικόνιση είναι το family-wise error rate correction (FWER) και το false discovery rate (FDR).

Family-wise error rate correction

Μια προσέγγιση για τη διόρθωση των πολλαπλών συγκρίσεων είναι να θεωρήσουμε όλες τις Z-τιμές στον εγκέφαλο σαν μια οικογένεια δοκιμών και θέλουμε να ορίσουμε ένα κατώτατο όριο τιμής p για ολόκληρη την οικογένεια των δοκιμών αντί για μια μόνο δοκιμή. Η προσέγγιση της διόρθωσης σε μια οικογένεια δοκιμών είναι γνωστή ως family-wise error rate correction (FWER). Σε γενικές γραμμές, η μέθοδος FWER καθορίζει ένα κατώτατο όριο έτσι ώστε αντί να δεχτεί ότι κάθε μεμονωμένη δοκιμή έχει πιθανότητα 5% να δημιουργήσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα, θεωρεί ότι στο 5% όλων των δοκιμών υπάρχουν ένα ή περισσότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα κάπου στον εγκέφαλο, αλλά στο υπόλοιπο 95% των δοκιμών δεν υπάρχουν καθόλου ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Διόρθωση Bonferroni

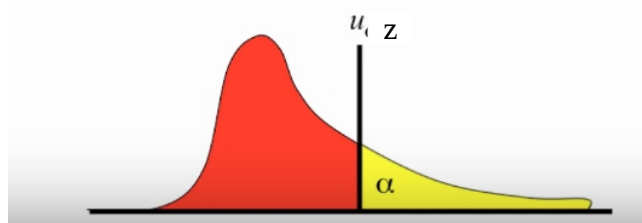
Στόχος της προσέγγισης αυτής είναι να αντιμετωπίζει κάθε δοκιμή σε κάθε εικονοστοιχείο σαν μια τελείως ανεξάρτητη δοκιμή από όλες τις άλλες. Για να επιτευχθεί αυτό, εφαρμόζεται μια διόρθωση στο κατώτατο όριο της τιμής p διαιρώντας την με τον αριθμό των δοκιμών. Η διόρθωση αυτή είναι γνωστή και ως διόρθωση Bonferroni. Αν θεωρήσουμε ότι ο αριθμός των εικονοστοιχείων στα δεδομένα μας είναι 20,000 τότε το διορθωμένο κατά Bonferroni κατώτατο όριο της τιμής p θα είναι $\alpha/(\text{αριθμός δοκιμών})$, όπου το α είναι η αναλογία των ψευδώς θετικών τιμών ή αλλιώς 0.05/20.000, που είναι ένας πολύ μικρός αριθμός. Η αντίστοιχη Z-τιμή θα είναι 5.03, οπότε αν θέσουμε αυτή τη τιμή ως κατώφλι θα έχουμε εξασφαλίσει ότι όλες οι τιμές που βρίσκονται πάνω από αυτό είναι απίθανο να έχουν προκύψει τυχαία. Όπως φαίνεται από το παραπάνω παράδειγμα, οι διορθωμένες p -τιμές μειώνονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα λόγω του μεγάλου αριθμού των εικονοστοιχείων (και συνεπώς του μεγάλου αριθμού δοκιμών). Επομένως, η διόρθωση Bonferroni δεν υιοθετείται συνήθως στη νευροαπεικόνιση. Ωστόσο, στις εικόνες fMRI, δύο δοκιμές από δύο εικονοστοιχεία που είναι γειτονικά στον εγκέφαλο, δεν είναι πραγματικά δύο πλήρως ανεξάρτητες δοκιμές. Στη νευροαπεικόνιση, οποιοσδήποτε τύπος εγκεφαλικού χάρτη τυπικά έχει μια ποσότητα χωρικής εξομάλυνσης σαν αποτέλεσμα της συνέχειας που έχουν οι περιοχές του εγκεφάλου στην υποκείμενη νευροφυσιολογία καθώς και της χωρικής εξομάλυνσης που είναι εγγενής στη διαδικασία της σάρωσης και εφαρμόζεται κατά

την προεπεξεργασία. Επομένως, ο αριθμός των πραγματικά ανεξάρτητων δοκιμών που πραγματοποιούνται είναι σημαντικά μικρότερος από τον αριθμό των εικονοστοιχείων. Εάν γνωρίζαμε πόσες είναι αυτές οι ανεξάρτητες παρατηρήσεις, τότε θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η διόρθωση Bonferroni. Επειδή όμως δεν είναι δυνατό να βρεθεί ο αριθμός των ανεξάρτητων παρατηρήσεων σε μια χωρικά εξομαλυμένη εικόνα, χρειάζεται μια εναλλακτική μέθοδος στη διόρθωση Bonferroni, η οποία θα λαμβάνει υπόψη τη χωρική εξομάλυνση και τη συνακόλουθη έλλειψη ανεξαρτησίας μεταξύ των εικονοστοιχείων. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί εφαρμόζοντας τη θεωρία γκαουσιανών τυχαίων πεδίων.

Θεωρία Γκαουσιανών Τυχαίων Πεδίων

Η διόρθωση με βάση τη θεωρία γκαουσιανών τυχαίων πεδίων είναι μια παραμετρική μέθοδος (όπως και η Bonferroni) που επιχειρεί να ελέγξει το FWER υποθέτοντας ότι η στατιστική εικόνα είναι μια αναπαράσταση ενός συνεχόμενου γκαουσιανού τυχαίου πεδίου το οποίο ορίζεται με βάση τη μέγιστη στατιστική τιμή Z_{max} της εικόνας τέτοιο ώστε:

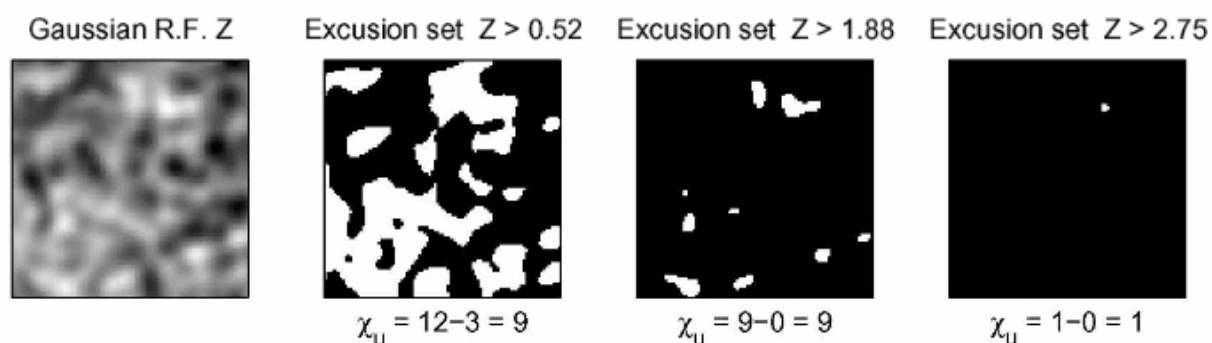
$$FWER = P(FWE) = P(Z_{max} \geq z | H_0) \leq \alpha \quad (\text{Εξίσωση 1})$$



Παράρτημα Σχήμα 1. Κατανομή μέγιστης στατιστικής τιμής γκαουσιανού τυχαίου πεδίου.

Η μέθοδος τυχαίων πεδίων προσπαθεί να εντοπίσει κατά προσέγγιση την ανώτερη ουρά της κατανομής μέγιστης στατιστικής τιμής (Σχήμα 1) καθώς είναι αυτή που θα παράξει τα FWE κατώφλια. Ας θεωρήσουμε ένα συνεχόμενο γκαουσιανό τυχαίο πεδίο $Z(s)$, με $s \in \Omega \subset \mathbb{R}^D$ όπου το D είναι ο αριθμός των διαστάσεων του ($D=3$). Για ένα κατώφλι z που εφαρμόζεται στο πεδίο,

οι περιοχές που βρίσκονται πάνω από αυτό το κατώφλι αποτελούν τους συμπαγείς όγκους A_z ($A_z = \Omega \cap \{s: Z(s) > z\}$) που απομένουν στην εικόνα μετά την κατωφλίωση της. Το χαρακτηριστικό Euler (Euler Characteristic – EC) $X(A_z) = X_z$ αποτελεί μια τοπολογική μέτρηση των όγκων αυτών. Στην ουσία, υπολογίζει τον αριθμό των συμπαγών όγκων που παραμένουν μετά την κατωφλίωση, μείον τον αριθμό των "τρύπων" (Σχήμα 2). Για υψηλότερα κατώφλια, το X_z εκφράζει απλά τον αριθμό των συμπαγών όγκων.



Παράρτημα Σχήμα 2. Εικονογράφηση του χαρακτηριστικού Euler X_z για διαφορετικά κατώφλια z . Η αριστερή εικόνα δείχνει το τυχαίο πεδίο και οι υπόλοιπες εικόνες δείχνουν τα σύνολα των συμπαγών όγκων για διαφορετικά κατώφλια. Το X_z στη δεύτερη εικόνα από αριστερά υπολογίζει τους συμπαγείς όγκους μείον τις "τρύπες". Για υψηλότερα κατώφλια δεν υπάρχουν πλέον "τρύπες" και το X_z απλά υπολογίζει τον αριθμό των συμπαγών όγκων [1].

Αυτή η φαινομενικά εσωτερική τοπολογική μέτρηση σχετίζεται ουσιαστικά με τον έλεγχο του FWE. Εάν μια γκαουσιανή στατιστική εικόνα προσεγγίζει το συνεχές τυχαίο πεδίο τότε:

$$\begin{aligned}
 FWE &= P(FWE) \\
 &= P(\text{ένα ή περισσότερα } Z_i \geq z | H_0) \\
 &= P(Z_{\max} \geq z | H_0) \\
 &\approx P(X_z \geq 1) \\
 &\approx E(X_z)
 \end{aligned}$$

Η πρώτη προσέγγιση υποθέτει ότι το κατώφλι είναι τόσο υψηλό ώστε να μην υπάρχουν πλέον "τρύπες" και συνεπώς το X_z είναι μόνο ο αριθμός των συμπαγών όγκων. Η δεύτερη προσέγγιση υποθέτει ότι το κατώφλι z είναι τόσο υψηλό ώστε η πιθανότητα να υπάρχουν δύο ή περισσότεροι

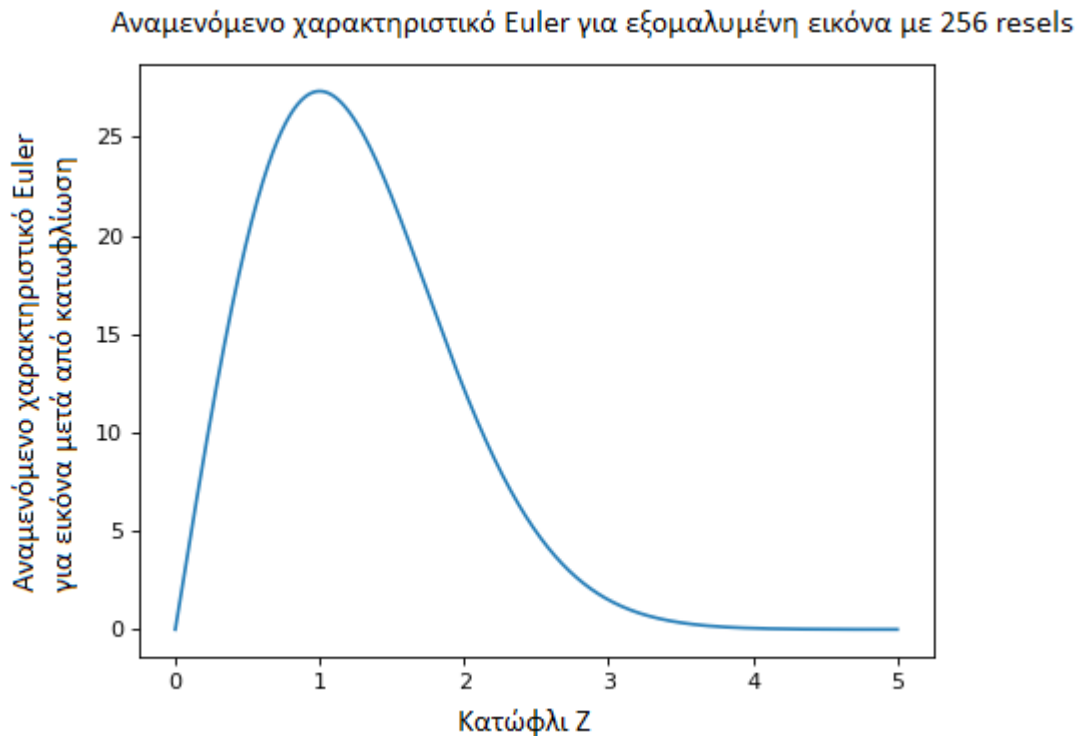
συμπαγής όγκοι να είναι αμελητέα. Η πιθανότητα της δεύτερης προσέγγισης είναι και η παραμετρική εξίσωση που θα παράξει τις p-τιμές και δίνεται από τη σχέση:

$$FWER = E(X_z) \approx R(4 \log(2)^{3/2})(z^2 - 1)e^{-z^2/2}(2\pi)^{-2} \quad (\text{Εξίσωση 2})$$

όπου: $R = \frac{V}{FWHM_x FWHM_y FWHM_z}$ και αποτελεί τον αριθμό των resels (resolution elements)

που εκφράζουν τον αριθμό των ανεξάρτητων παρατηρήσεων στην υψηλής συχέτισης εικόνα των δεδομένων. Ένα resel καθορίζεται ως ένα μπλοκ από εικονοστοιχεία ίδιου μεγέθους όσο είναι και το FWHM της εξομάλυνσης της εικόνας. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι ο αριθμός των resels εξαρτάται μόνο από τον αριθμό των εικονοστοιχείων και το FWHM.

Από την παραπάνω εξίσωση (Εξίσωση 2), φαίνεται ότι εάν γνωρίζουμε τον αριθμό των resels στην εικόνα, μπορεί να γίνει εκτίμηση της αναμενόμενης τιμής του $E(X_z)$ για κάθε δωσμένο κατώφλι (Σχήμα 3).



Παράρτημα Σχήμα 3 Γκαουσιανό τυχαίο πεδίο μέγιστης τιμής για την πρόβλεψη της αναμενόμενης τιμής $E(X_z)$.

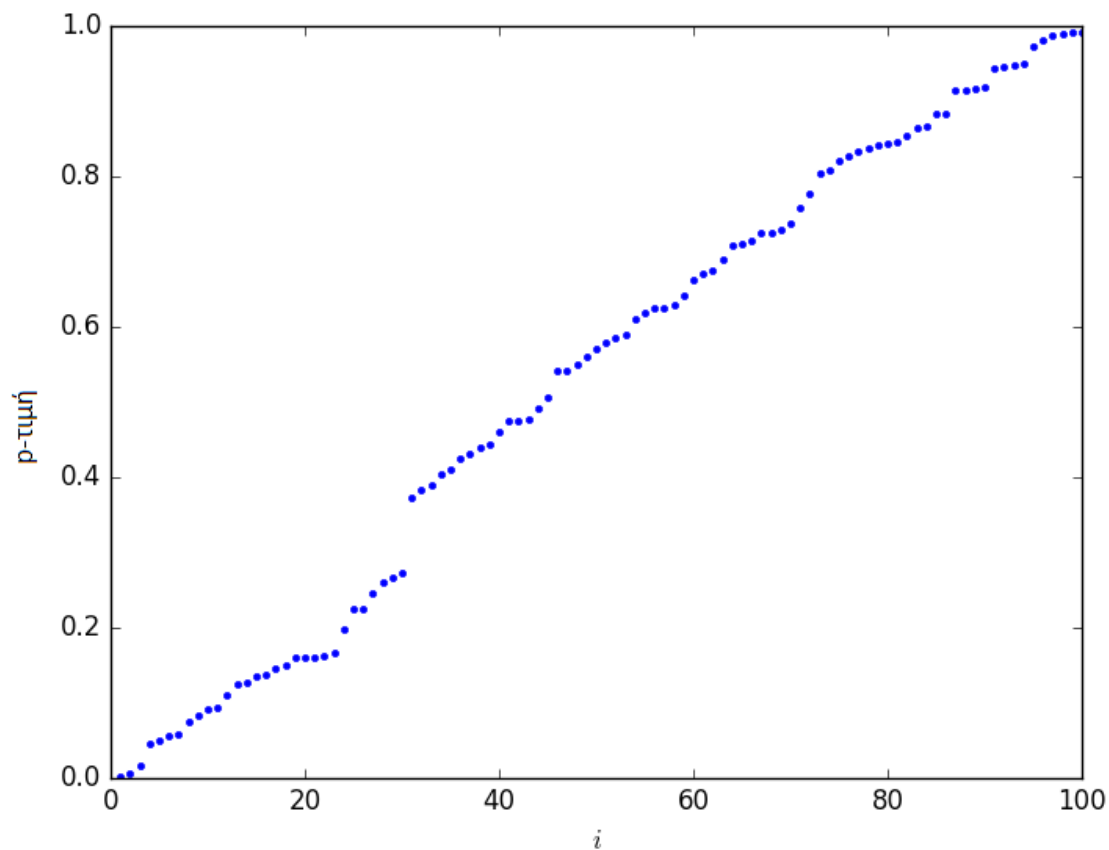
Το παραπάνω γράφημα αποτελεί ένα παράδειγμα αναπαράστασης ενός γκαουσιανού τυχαίου πεδίου που έχει οριστεί με βάση τη μέγιστη τιμή z της εικόνας ($z=5$). Όπως φαίνεται, το $E(X_z)$ γίνεται μηδέν για $z=5$. Συνεπώς, από την Εξίσωση 2 μπορούμε να υπολογίσουμε το μικρότερο κατώφλι z έτσι ώστε $E(X_z)=\alpha=0.05$, πάνω από το οποίο μπορούμε να αναμένουμε ότι οποιεσδήποτε z -τιμές επέζησαν του κατωφλιού, είναι απίθανο να έχουν προκύψει τυχαία με $p<0.05$.

False Discovery Rate διόρθωση

Το false discovery rate είναι ένας διαφορετικός τύπος διόρθωσης σε σχέση με το family-wise error rate. Αντί να ελέγχει τον κίνδυνο να προκύψουν ψευδώς στατιστικά σημαντικές δοκιμές κάτω από τη μηδενική υπόθεση, ελέγχει τον αριθμό των δοκιμών που δηλώθηκαν ψευδώς σημαντικές ως ποσοστό του αριθμού όλων των δοκιμών που δηλώθηκαν σημαντικές.

Για την εύρεση του κατώφλιού FDR χρησιμοποιείται η μέθοδος των Benjamini Hochberg [2]. Σε αυτή τη μέθοδο, έχουμε ένα μεγάλο αριθμό από p-τιμές από το σύνολο των εικονοστοιχείων του εγκεφάλου. Στόχος είναι η εύρεση μιας p-τιμής θ έτσι ώστε να επιτευχθεί ένας σωστός διαχωρισμός των αληθινά σημαντικών από τις ψευδώς σημαντικές δοκιμές. Οι p-τιμές που είναι μικρότερες ή ίσες του θ ονομάζονται ανιχνεύσεις (detections) με το θ να αποτελεί το κατώφλι ανίχνευσης. Συνεπώς, πρέπει να επιλεγεί ένα κατάλληλο κατώφλι ανίχνευσης που θα επιτρέψει μόνο έναν μικρό αριθμό ψευδώς θετικά ανιχνεύσεων. Ο όρος ανίχνευση ονομάζεται και ανακάλυψη (discovery) και ως εκ τούτου προκύπτει το όνομα της μεθόδου διόρθωσης false discovery rate.

Η p-τιμή που θα οριστεί ως κατώφλι ανίχνευσης προέρχεται από την "οικογένεια των δοκιμών (το σύνολο των p-τιμών). Ας θεωρήσουμε ότι έχουμε N δοκιμές που κατατάσσονται από $i \in 1 \dots N$, με p-τιμές που ταξινομούνται κατά αύξουσα σειρά i έτσι ώστε $p(1) \leq p(2) \leq \dots \leq p(N)$ όπως φαίνεται στο Σχήμα 4.



Παράρτημα Σχήμα 4 Γράφημα που αναπαριστά τις p -τιμές κατά αύξουσα σειρά.

Επιλέγουμε μια δοκιμή i και ορίζουμε την p -τιμή της συγκεκριμένης δοκιμής ως το κατώφλι ανίχνευσης ($\theta = p(i)$). Ο αναμενόμενος αριθμός των ψευδώς θετικά ανιχνεύσεων (false positives – FP) στις N δοκιμές με αυτό το κατώφλι ανίχνευσης θα είναι:

$$E(FP) = Np(i) \quad (\text{Εξίσωση 3})$$

Στη συγκεκριμένη μέθοδο, αντί να δεχτούμε ότι το 5% όλων των εικονοστοιχείων στον εγκέφαλο παρουσιάζουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα (όπως συμβαίνει χωρίς διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων), δεχόμαστε την παραδοχή ότι το 5% των εικονοστοιχείων που έχουν δηλωθεί ως ενεργοποιημένα στον εγκέφαλο, είναι ψευδώς θετικά. Αν ορίσουμε ως p_{FDR} το

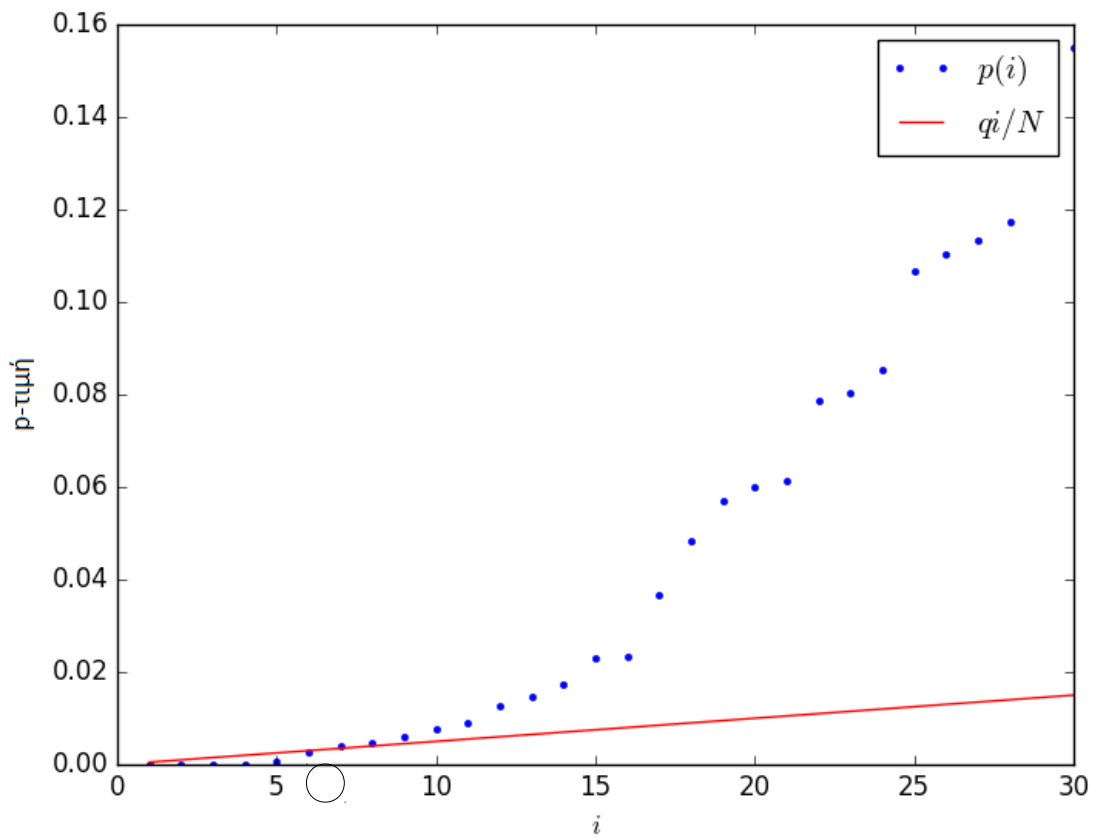
ποσοστό αυτό και ως d τις ανιχνεύσεις με κατώφλι θ , τότε θέλουμε να βρούμε κατώφλι θ τέτοιο ώστε $E(FP)/d < p_{FDR}$. Έχοντας ταξινομημένες τις p -τιμές κατά αύξουσα σειρά i , αν ορίσουμε κατώφλι $\theta \leq p(i)$, θα έχουμε i ανιχνεύσεις ($d=i$). Συνεπώς, θέλουμε να εντοπίσουμε το μεγαλύτερο $p(i)$ έτσι ώστε:

$$E(FP)/i < p_{FDR} \quad (\text{Εξίσωση 4})$$

Συνδυάζοντας τις Εξισώσεις 3,4 έχουμε:

$$Np(i)/i < p_{FDR} \Rightarrow p(i) < p_{FDR} i/N$$

Όπως αναπαριστάται στο Σχήμα 5, το μεγαλύτερο $p(i)$ αντιστοιχεί στην τελευταία μπλέ κουκίδα κάτω από την κόκκινη γραμμή. Συνεπώς, με βάση το παράδειγμα του σχήματος, δωσμένου $p_{FDR}=0.05$, ο αλγόριθμος FDR υπολογίζει το κατώφλι ($p(6)<0.0003$), το οποίο διασφαλίζει τον μικρότερο δυνατό αριθμό ψεδώς θετικά ανιχνεύσεων.



Παράρτημα Σχήμα 5 Γράφημα που αναπαριστά το μεγαλύτερο $p(i)$ που αντιστοιχεί στην τελευταία μπλέ κουκίδα κάτω από την κόκκινη γραμμή.

Δεδομένου ότι η λογική FDR συνδέει τον αριθμό των ψευδών θετικών με το ποσό των πραγματικά ενεργών εικονοστοιχείων, η μέθοδος FDR προσαρμόζεται στο ποσό της δραστηριότητας στα δεδομένα. Η μέθοδος είναι πολύ αυστηρή εάν δεν υπάρχουν πολλές ενεργοποιήσεις στα δεδομένα, αλλά υποθέτει λιγότερο συντηρητικά κατώφλια (σε σχέση με τη μέθοδο FWER) σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν πολλές ενεργοποιήσεις. Στην ακραία περίπτωση που δεν υπάρχει κανένα εικονοστοιχείο που να είναι πραγματικά ενεργό, τότε το αναμενόμενο κατώφλι ανίχνευσης είναι το ίδιο με αυτό που υπολογίζεται με τη μέθοδο Bonferroni. Η μέθοδος FDR εμφανίζεται ιδανική για δεδομένα fMRI καθώς εφαρμόζεται αποκλειστικά στις p-τιμές και δεν απαιτεί εξομάλυνση του χώρου όπως στη μέθοδο FWER.

Βιβλιογραφία

- [1] Nichols T, Hayasaka S. Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. *Stat Methods Med Res.* 2003 Oct;12(5):419–46.
- [2] Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological).* 1995;57(1):289–300.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- [1] Bromis K, Gkiatis K, Karanasiou I, Matsopoulos G, Karavasilis E, Papathanasiou M, et al. Altered Brain Functional Connectivity in Small-Cell Lung Cancer Patients after Chemotherapy Treatment: A Resting-State fMRI Study. *Comput Math Methods Med.* 2017;2017:1403940.
- [2] Calem M, Bromis K, McGuire P, Morgan C, Kempton MJ. Meta-analysis of associations between childhood adversity and hippocampus and amygdala volume in non-clinical and general population samples. *Neuroimage Clin.* 2017;14:471–9.

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

- [1] Bromis K, Kakkos I, Gkiatis K, Karanasiou IS, Matsopoulos GK. Brain Functional Connectivity in Small Cell Lung Cancer Population after Chemotherapy Treatment: an ICA fMRI Study. *J Phys: Conf Ser.* 2017;931(1):012041.
- [2] Gkiatis K, Bromis K, Kakkos I, Karanasiou IS, Matsopoulos GK, Garganis K. Effects of Inaccurate Identification of Interictal Epileptiform Discharges in Concurrent EEG-fMRI. *J Phys: Conf Ser.* 2017;931(1):012042.
- [3] Kakkos I, Gkiatis K, Bromis K, Asvestas PA, Karanasiou IS, Ventouras EM, et al. Classification of Error Related Brain Activity in an Auditory Identification Task with Conditions of Varying Complexity. *J Phys: Conf Ser.* 2017;931(1):012017.
- [4] Bromis K, Karanasiou IS, Koutsoupidou M, Matsopoulos G, Ventouras E, Uzunoglu N, et al. Increased Activity in the Default Mode Network in Small Cell Lung Cancer Patients after Prophylactic Cranial Irradiation: A Resting State fMRI Analysis. In *The Society of Digital Information and Wireless Communication*; 2015. p. 66–70. Available from: <http://sdiwc.net/digital-library/increased-activity-in-the-default-mode-network-in-small-cell-lung-cancer-patients-after-prophylactic-cranial-irradiation-a-resting-state-fmri-analysis>
- [5] Benezi S, Bromis K, Karavasilis E, Karanasiou IS, Koutsoupidou M, Matsopoulos G, et al. Tract-based Spatial Statistics and fMRI Analysis in Patients with Small Cell Lung Cancer before Prophylactic Cranial Irradiation. *J Phys: Conf Ser.* 2015;637(1):012040.
- [6] Bromis K, Karanasiou IS, Matsopoulos G, Ventouras E, Uzunoglu N, Karavasilis E, et al. Analysis of resting state and task-related fMRI data in small cell lung cancer patients before undertaking PCI. In: *2014 4th International Conference on Wireless Mobile Communication*

and Healthcare - Transforming Healthcare Through Innovations in Mobile and Wireless Technologies (MOBIHEALTH). 2014. p. 91–4.

- [7] Bromis K, Karanasiou IS, Matsopoulos G, Ventouras E, Uzunoglu N, Mitsis GD, et al. Resting state and task related fMRI in small cell lung cancer patients. In: 13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering. Los Alamitos, CA, USA: IEEE Computer Society; 2014. p. 1–4.

