



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Ο Ρόλος Των Προηγμένων Νευροαπεικονιστικών Τεχνικών Στην Άνοια

Φωκιανού Ευθυμία¹, Σεϊμένης Ιωάννης², Παπαντριανταφύλλου Γιάννης³, Καραβασίλης Ευστράτιος⁴

¹Affiliation1 Bioinformatics & Neuroinformatics, Hellenic Open University, Patra, Greece

²Affiliation2 Medical Physics Laboratory, School of Medicine National and Kapodistrian University, Athens, Greece

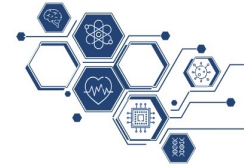
³Affiliation3 IASIS Community Medical Center for the Elderly, Athens, Greece

⁴Affiliation4 School of Medicine, Democritus University of Thrace, Alexandroupoli, Greece

Διοργανωτές



1. Εισαγωγή-Σκοπός



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

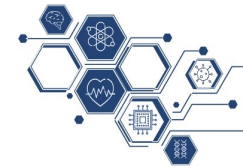
Εισαγωγή

Η Άνοια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που εκδηλώνεται με έκπτωση στις γνωστικές λειτουργίες λόγω διάφορων νευροεκφυλιστικών αιτιών όπως η νόσος Αλτσχάιμερ. Οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες συνδέονται με ανάπτυξη παθολογικών αλλαγών στον εγκέφαλο πολύ πριν την ανάπτυξη λειτουργικής ανεπάρκειας, καθιστώντας την **νευροαπεικόνιση** πιθανώς καίρια για την **διάγνωση** διαταραχών της άνοιας σε **προσυμπτωματικό στάδιο**.

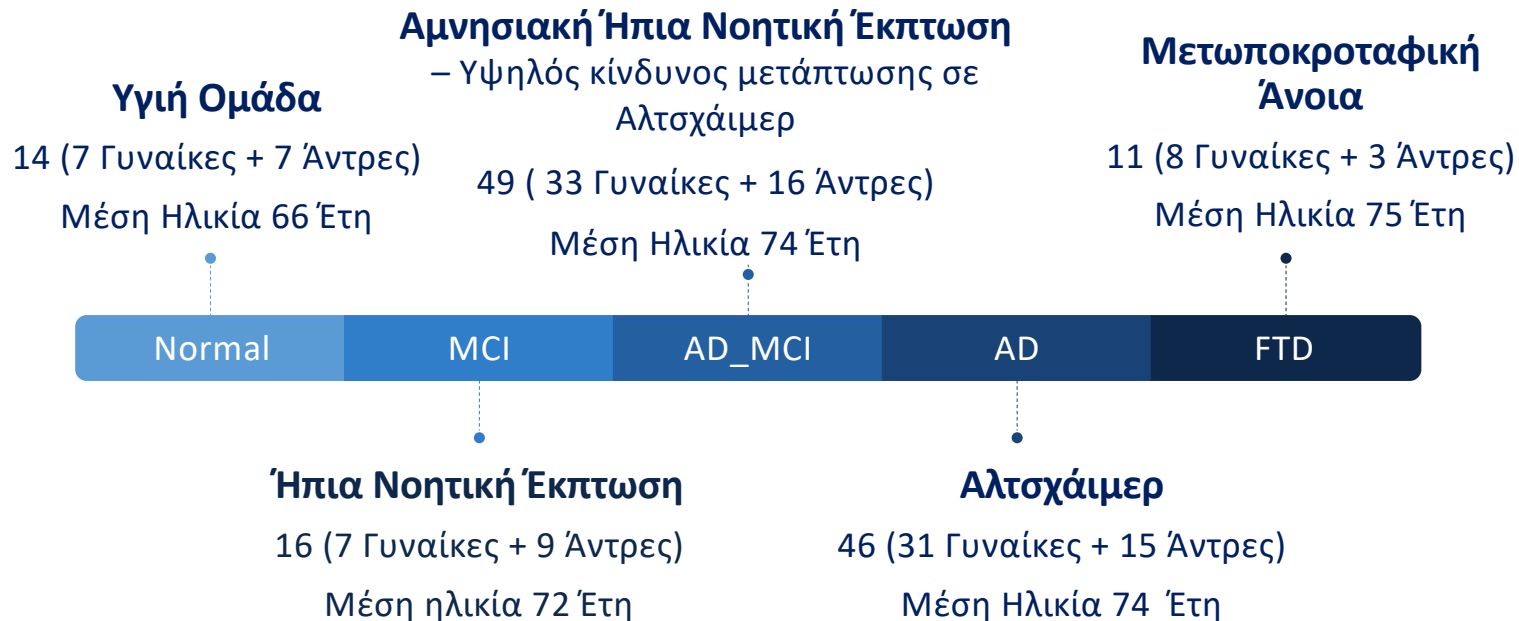
Σκοπός

Η παρούσα εργασία είχε ως σκοπό τον **εντοπισμό διαφοροποιήσεων της εγκεφαλικής λειτουργικής συνδεσιμότητας**, μεταξύ των υποκειμένων με **άνοια** διαφορετικής κλινικής παθολογίας και των υγιή υποκειμένων με φυσιολογική εγκεφαλική γήρανση. Στοχεύσαμε τον εντοπισμό **βιοδεικτών** των διαφορετικών κλινικών παθολογιών, ώστε να είναι εφικτή η διαφοροποίηση των πολλαπλών συνδρόμων άνοιας και ο αποκλεισμός άλλων υποκείμενων παθολογιών. Επομένως μελετήθηκε η λειτουργική συνδεσιμότητα οχτώ κύριων λειτουργικών δικτύων και οι αντίστοιχες περιοχές ενδιαφέροντος τους, ώστε να γίνει κατανοητό ποια δίκτυα επηρεάζονται ανάλογα με το στάδιο του νευροεκφυλισμού. Η ανάλυση δομικών και λειτουργικών μαγνητικών τομογραφιών (fMRI) σε κατάσταση ηρεμίας πραγματοποιήθηκε με χρήση της εργαλειοθήκης CONN του προγράμματος MATLAB.

2. Δείγμα Υποκειμένων



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

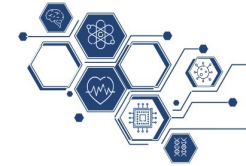


Η διάγνωση βασίστηκε σε 4 TEST

1. MMSE (Mini Mental State Examination)
2. GDS (Global Deterioration Scale)
3. NPI_TOTAL (Neuropsychiatric Inventory)
4. ACE-R (Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised)

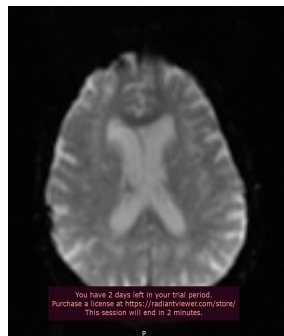
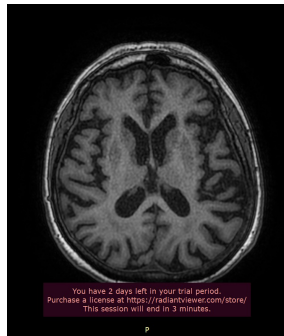
136 Υποκείμενα με μέση ηλικία τα 73 έτη.

2. Μέθοδοι Εισαγωγής και Προεπεξεργασίας

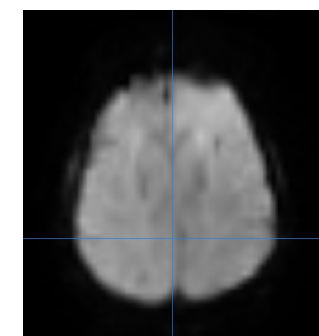
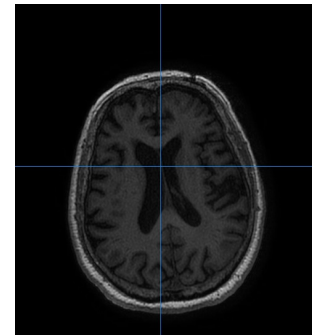


1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Λήψη δομικών T1 και Λειτουργικών Μαγνητικών Απεικονίσεων σε κατάσταση ηρεμίας.



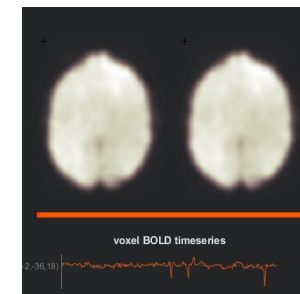
Μετατροπή DICOM δεδομένων δομικών και λειτουργικών MRI σε NIFTI.



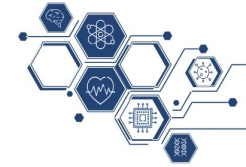
Εισαγωγή τους στο CONN Toolbox της Matlab και Εκκίνηση Προεπεξεργασίας – Ευθυγράμμιση, διόρθωση παραμορφώσεων, διόρθωση χρονισμού τομής, εξομάλυνση και τέλος οι σαρώσεις συγκαταχωρήθηκαν σε μια εικόνα αναφοράς. Στη συνέχεια εισήχθησαν οι συν-μεταβλητές ηλικίας και φύλλου οι οποίες λήφθηκαν υπόψη στις αναλύσεις μας.



Απεικονίσεις μετά την Προεπεξεργασία



2. Μέθοδοι και Ανάλυση



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Αφαίρεση Θορύβου - Εφαρμόστηκε **Γραμμική Παλινδρόμηση** για την εκτίμηση και αφαίρεση των πιθανών συγχυτικών επιδράσεων από το σήμα BOLD και **Ζωνοπερατό φίλτρο διέλευσης (0,01 - 0,1 Hz)**, προκειμένου να αφαιρεθεί η ανεπιθύμητη ή ακόμα και φυσιολογική κίνηση, και άλλες πηγές θορύβου από το σήμα BOLD πριν από τον υπολογισμό του μέτρου συνδεσιμότητας.

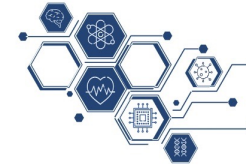
1^ο Επιπέδου Ανάλυση - Δημιουργία **χαρτών συνδεσιμότητας** και **πινάκων περιοχών ενδιαφέροντος**. Σε αυτό το στάδιο αποκαλύπτονται τα δίκτυα για κάθε ένα υποκείμενο **ξεχωριστά**. Χρησιμοποιώντας το **Γενικό Γραμμικό Μοντέλο (GLM)** αναλύονται μεμονωμένα τα δεδομένα των υποκειμένων, μετρώντας με ακρίβεια τη λειτουργική συνδεσιμότητα εντός του εγκεφάλου τους χρησιμοποιώντας τεχνικές ανάλυσης ROI to ROI, seed to voxel, ή voxel to voxel.

2nd Επιπέδου Ανάλυση – Αξιοποιώντας τα αποτελέσματα του 1^ο Επιπέδου και επεκτείνοντας τις ίδιες τεχνικές, συγκρίνονται μοτίβα μεταξύ των υποκειμένων, εκτελώντας πολύ-μεταβλητές αναλύσεις επιλεγμένων εφέ και αποκαλύπτοντας διαφορές σε **επίπεδο ομάδας**. Αυτός ο αναλυτικός μηχανισμός 2^ο επιπέδου, βασίζεται επίσης στο GLM, επιτρέποντας την ακριβή αξιολόγηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας τόσο σε επίπεδο υποκειμένου όσο και σε επίπεδο ομάδας.

Ο **χάρτης SBC** που προκύπτει ποσοτικοποιεί την ισχύ συνδεσιμότητας μεταξύ του seed και κάθε voxel, με **θετικές τιμές** που υποδεικνύουν θετικές συσχετίσεις και **αρνητικές τιμές** που υποδεικνύουν αρνητικές συσχετίσεις.

Functional Connectivity (r)

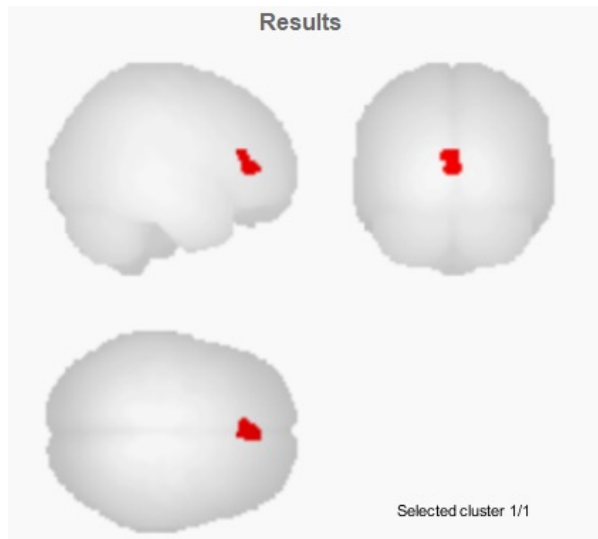
3. Αποτελέσματα



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Λειτουργικά δίκτυα που εξετάστηκαν σε κατάσταση ηρεμίας

Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας	Ραχιαίο Δίκτυο Προσοχής
Αιοθητικό – Κινητικό Δίκτυο	Γλωσσικό Δίκτυο
Οπτικό Δίκτυο	Δίκτυο Παρεγκεφαλίδας
Εξέχον Δίκτυο	Μετωποβρεγματικό Δίκτυο



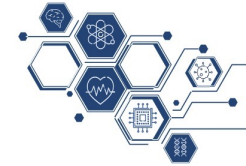
Στην εικόνα παρουσιάζεται η περιοχή διαφοροποίησης της λειτουργικής συνδεσιμότητας του Δικτύου Προεπιλεγμένης Λειτουργίας στην περιοχή της ραχιαίας όψης του έσω προμετωπιαίου φλοιού μεταξύ της Υγιούς ομάδας και της ομάδας με Μετωποκροταφική Άνοια.

Πρόκειται για σύγκριση των μοτίβων συνδεσιμότητας μεταξύ των δύο ομάδων χρησιμοποιώντας χάρτες συνδεσιμότητας που βασίζονται σε seeds (SBC – Seed Based Connectivity), λαμβάνοντας υπόψιν τις συµμεταβλητές, ηλικία και φύλλο.

Voxel Threshold: $p < 0.001$ (p-uncorrected)

Cluster Threshold: $p < 0.05$ (cluster-size p-FWE corrected)

3. Αποτελέσματα



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

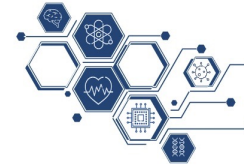
Από τις αναλύσεις των λειτουργικών δικτύων σε κατάσταση ηρεμίας που πραγματοποιήθηκε, παρατηρήθηκε ότι η ομάδα με **Ήπια Νοητική Έκπτωση (MCI)** εμφάνισε διαφοροποίηση συγκριτικά με την υγιή ομάδα στο **Εξέχον Δίκτυο** στη δεξιά περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού. Διαφορές παρατηρήθηκαν και σε πολλαπλές περιοχές ενδιαφέροντος του Εξέχον δικτύου, στη σύγκριση της MCI ομάδας με τις ομάδες AD_MCI, AD και FTD.

Η ομάδα με **Αμνησιακή Ήπια Νοητική Έκπτωση (AD_MCI)** σε σύγκριση με την υγιή ομάδα εμφάνισε πιο έντονη διαφοροποίηση στη λειτουργική συνδεσιμότητα, του **Δικτύου Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (DMN)** στη περιοχή του δεξιού πλευρικού βρεγματικού και στην αριστερή πλάγια περιοχή του **Οπτικού Δικτύου**. Στη σύγκριση με τις υπόλοιπες κλινικές παθολογίες παρατηρήθηκαν επίσης διαφοροποιήσεις της λειτουργικής συνδεσιμότητας στο DMN και στο Εξέχον Δίκτυο.

Στην ομάδα με **Αλτσχάιμερ (AD)** παρατηρήθηκε διαφοροποίηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας όλων των δικτύων και σε αρκετές ανατομικές περιοχές ενδιαφέροντος. Πιο αναλυτικά το **Εξέχον**, το **Γλωσσικό**, το **Κινητικό-Αισθητικό** και το **Μετωποβρεγματικό Δίκτυο** εμφάνισαν την πιο έντονη διαφοροποίηση στη σύγκριση με την υγιή ομάδα.

Στην ομάδα με **Μετωποκροταφική Άνοια (FTD)** η ισχυρότερη διαφοροποίηση παρατηρήθηκε στο δίκτυο **Προεπιλεγμένης Λειτουργίας** στην περιοχή της ραχιαίας όψης του έσω προμετωπιαίου φλοιού, στο **Εξέχον** στη περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού, στο **Μετωποβρεγματικό** και στο **Δίκτυο Παρεγκεφαλίδας**.

4. Συμπεράσματα

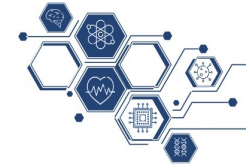


1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Σε κάθε ανάλυση λειτουργικού δικτύου σε κατάσταση ηρεμίας που πραγματοποιήθηκε, παρατηρήθηκε ότι κάθε δίκτυο επηρεάζεται αντίστοιχα και αναλογικά με την νοητική έκπτωση της κάθε ομάδας. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα που αφορά εξεταζόμενους με ήπια νοητική έκπτωση που έχουν τη μικρότερη γνωστική εξασθένιση, δεν εμφανίζουν σημαντική διαφοροποίηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας των δικτύων συγκρινόμενη με την υγιή ομάδα. Στην ομάδα με μεγαλύτερη γνωστική εξασθένιση και υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης Αλτσχάιμερ παρατηρήθηκε ότι περισσότερες ανατομικές περιοχές είχαν διαφοροποιηθεί, σημάδι ότι ο νευροεκφυλισμός επηρεάζει τα δίκτυα αυτά. Στην ομάδα με Αλτσχάιμερ η διαφοροποίηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας είναι πολύ πιο έντονη σε αρκετές ανατομικές περιοχές των δικτύων και ειδικά στο εξέχον το οποίο είναι υπεύθυνο για την επικοινωνία, την κοινωνική συμπεριφορά και την αυτογνωσία, επομένως αναμένεται διαφοροποίηση στις λειτουργίες αυτές.

Στην ομάδα με μετωποκροταφική άνοια, εμφανίζεται ακόμα μεγαλύτερη διαφοροποίηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας και ιδιαίτερος στις περιοχές του μετωποβρεγματικού φλοιού καθιστώντας σαφές ότι η γνωστική εξασθένιση είναι τόσο υψηλή που επηρεάζονται και οι λειτουργικές ικανότητες.

4. Συμπεράσματα



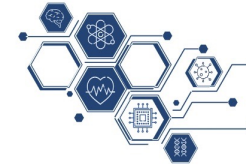
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Συνοπτικά η χρήση **σύνθετων νευροαπεικονιστικών τεχνικών** όπως η **MRI** και **fMRI** σε συνδυασμό με κατάλληλα προγράμματα επεξεργασίας και ανάλυσης αντιπροσωπεύουν ένα χρήσιμο εργαλείο για τη **διερεύνηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου**. Επομένως καθιστούν εφικτή την ανίχνευση διαφοροποιήσεων της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ ασθενών με διαφορετικές κλινικές παθολογίες, συμβάλλοντας καθοριστικά στην καθιέρωση **βιοδεικτών** για την έγκαιρη και ακριβή διάγνωση και τον επιτυχή διαχωρισμό μεταξύ των διαφορετικών νευροεκφυλιστικών νόσων.

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης συμβάλλουν στην αυξανόμενη βιβλιογραφία σχετικά με τα λειτουργικά και δομικά πρότυπα συνδεσιμότητας σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Η χρήση του rs-fMRI και της εργαλειοθήκης CONN επέτρεψαν την επιχείρηση μιας ολοκληρωμένης ανάλυσης των δικτύων σε κατάσταση ηρεμίας και των συσχετισμών τους με τις αντίστοιχες ασθένειες.

Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την επικύρωση και την επέκταση αυτών των ευρημάτων, τα οποία μπορεί να συμβάλουν στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της άνοιας και την εύρεση διαγνωστικών δεικτών.

5. Βιβλιογραφία



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

1. Banerjee D, Muralidharan A, Hakim Mohammed AR. Neuroimaging in Dementia: A Brief Review. Cureus. 2020 Jun 18
2. Christian Hohenfeld, Cornelius J. Werner. Resting-state connectivity in neurodegenerative disorders: Is there potential for an imaging biomarker? ,Neuroimage: Clinical, Volume 18,2018
3. Ibrahim, B, Suppiah, S, Ibrahim, N, et al. Diagnostic power of resting-state fMRI for detection of network connectivity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review. Hum Brain Mapp. 2021; 42: 2941– 2968.
4. Wang J, Liu J, Wang Z, Sun P, Li K, Dysfunctional interactions between the default mode network and the dorsal attention network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment. Aging (Albany NY). 2019 Oct 24
5. Tang F, Zhu D, Ma W, Yao Q, Li Q, Shi J. Differences Changes in Cerebellar Functional Connectivity Between Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Seed-Based Approach. Front Neurol. 2021 Jun
6. Zhou Z, Zhu R, Shao W. Changes in Resting-State Functional Connectivity of Cerebellum in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. Front Syst Neurosci. 2021 Mar