



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

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΛΤΣΧΑΙΜΕΡ ΜΕ FMRI

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Φωτεινή Δ. Μητροπούλου

Επιβλέπων: Γεώργιος Κ. Ματσόπουλος, Επ. Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα , Οκτώβριος 2015



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

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΛΤΣΧΑΙΜΕΡ ΜΕ FMRI

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Φωτεινή Δ. Μητροπούλου

Επιβλέπων: Γεώργιος Κ. Ματσόπουλος, Επ. Καθηγητής ΕΜΠ

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 26^η Οκτωβρίου 2015

.....
Γεώργιος Ματσόπουλος
Επ. Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Δημήτριος Κουτσούρης
Επ. Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Νικόλαος Ουζούνογλου
Επ. Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα , Οκτώβριος 2015

.....
Φωτεινή Δ.Μητροπούλου

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

Copyright © Φωτεινή Δ.Μητροπούλου 2015

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 το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η μελέτη της νόσου Alzheimer και οι τεχνικές διάγνωσης αυτής. Ειδικότερα, αναλύεται η τεχνική διάγνωσης που βασίζεται στην επεξεργασία και ανάλυση εικόνων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI), καθώς και οι δυνατότητες και πληροφορίες που μπορεί να μας προσφέρει.

Αρχικά, γίνεται μια εισαγωγική παρουσίαση τόσο της ανατομίας του εγκεφάλου όσο και της νευροπαθολογίας αυτού και των αλλαγών που μπορούν να προκληθούν από φυσιολογική γήρανση. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται μια γενική εικόνα της νόσου που περιλαμβάνει την ιστορία και τα στάδια της, τα συμπτώματα της, τη πρόληψη αλλά και την αντιμετώπιση της.

Έπειτα, παρουσιάζεται ένα σύνολο τεχνικών απεικόνισης του εγκεφάλου για την διάγνωση του Alzheimer. Αναλύονται, λοιπόν, η αξονική τομογραφία(CT), η μαγνητική τομογραφία(MRI), η απεικόνιση διάχυσης, η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού αλλά και η τομογραφία εκπομπής φωτονίων(SPECT). Ακόμα, παρουσιάζονται τόσο η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) όσο και ο συνδυασμός αυτής με την αξονική τομογραφία (PET/CT).

Στο 3^ο κεφάλαιο, γίνεται διεξοδική ανάλυση της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού και παρουσιάζονται τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της μεθόδου. Παράλληλα, γίνεται χωρική και χρονική ανάλυση της απεικόνισης FMRI και παρουσιάζονται αναλυτικά οι εφαρμογές της τεχνικής αυτής.

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται εκτενώς η προεπεξεργασία που επιδέχονται οι εικόνες FMRI, όσον αφορά στη διόρθωση σφαλμάτων στο πεδίο του χώρου και του χρόνου, και αναλύεται η διαδικασία μοντελοποίησης των χρονοσειρών FMRI.

Τέλος, πραγματοποιείται τόσο προσδιορισμός των διαφορών μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων με μεθόδους ανάλυσης εικόνων FMR όσο και δημιουργία δείκτη για τη διάγνωση της νόσου. Συμπερασματικά, αναφέρονται μελλοντικές επεκτάσεις και έρευνες οι οποίες ακόμα δεν έχουν πραγματοποιηθεί και παρουσιάζεται, τελικά, η βιβλιογραφία που χρησιμοποιήθηκε για να συλλεχθούν οι πληροφορίες της διπλωματικής εργασίας.

Λεξεις-κλειδιά

Νόσος Alzheimer, τεχνικές απεικόνισης, λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, FMRI, εγκεφαλος, ακολουθίες BOLD, εγκεφαλική ενεργοποίηση, προεπεξεργασία εικόνων FMRI

Abstract

The aim of this present dissertation is to study the Alzheimer's disease and the techniques for its diagnose. In particular, functional magnetic resonance imaging (fMRI) is analysed, as well as the potential and information it can offer.

Initially, there is an introductory presentation of the human brain's anatomy and its neuropathology, as well as the changes that can be caused due to the natural process of ageing. Furthermore, a general overview of the disease is presented, including its history and stages, the symptoms, the prevention and its treatment.

Then, a set of brain imaging techniques for the alzheimer's diagnose is stated such as Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), diffusion imaging, spectroscopy magnetic resonance and Single Photon Emission Computerised Tomography (SPECT). Moreover, Positron-Emitting Tomography (PET) and its combination with Computed Tomography are described (PET/CT).

Continuously, an exhaustive analysis of fMRI is conducted, with the advantages/disadvantages of the method also presented, while spatial and temporal analysis of the fMRI is carried out, with its applications listed analytically.

In addition, image preprocessing of fMRI is extensively presented as far as the error correction in space and time field is concerned and time series modeling process of fMRI is analysed.

Finally, determining the physiological and pathological individual differences with MRI image analysis is carried out, as well as creating indicator for the diagnose of the disease.

In conclusion, future expansions and research not yet conducted are mentioned, along with the bibliography used to gather the data for this dissertation.

Key-words

Disease Alzheimer, imaging techniques, functional magnetic resonance imaging , FMRI , brain , sequences BOLD, brain activation , pretreatment images FMRI

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Γεώργιο Ματσόπουλο για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα και για την επίβλεψη της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα κ. Κωνσταντίνο Μπρόμη για τις συμβουλές του και τις πληροφορίες που μοιράστηκε μαζί μου και τη βοήθειά του να κατανοήσω το θέμα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	13
1.1 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΡΘΡΩΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	13
1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	14
1.2.1 ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΑΠΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΓΗΡΑΝΣΗ	14
1.3 ΝΕΥΡΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	15
1.4 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΛΖΧΑΪΜΕΡ	15
1.5 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	16
1.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	17
1.7 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	17
1.8 ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	18
1.9 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	19
1.10 ΠΡΟΛΗΨΗ	20
1.11 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	22
2.1 ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER	22
2.2 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ALZHEIMER	22
3	
2.2.1 ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ(CT)	23
2.2.2 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (MRI)	24
2.2.2.1 ΕΞΑΓΩΓΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	24
2.2.2.2 ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΤΡΟΦΙΑΣ	25
2.2.3 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΔΙΑΧΥΣΗΣ	25

2.2.4 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ	
ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ.....	27
2.2.4.1 Η ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ ΓΙΑ ΤΙΣ	
ΗΠΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ	
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ.....	28
2.2.4.2 Η ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ	
ΒΑΣΙΣΜΕΝΗ ΣΤΗΝ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΓΙΑ ΑΛΛΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ	
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ.....	28
2.2.4.3 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ	
ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	
ALZHEIMER.....	29
2.2.4.4 Η ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ	
ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ ΜΑΖΙ ΜΕ ΑΛΛΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ALZHEIMER	
.....	30
2.2.4.5 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΒΛΕΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ	
ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	
ΤΟΥ ALZHEIMER	
.....	32
2.2.5 ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΦΩΤΟΝΙΩΝ	
(SPECT).....	32
2.2.6 Η ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΩΝ (PET).....	32
2.2.7 Η ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΠΟΖΙΤΡΟΝΙΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΑ ΜΕ	
ΤΗΝ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (PET/CT).....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	34
3.1 ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ	
ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ.....	34
3.2 ΙΣΤΟΡΙΚΟ.....	37
3.3 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ.....	37
3.4 ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ	38
3.4.1 ΑΚΟΛΟΥΘΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BOLD	38

3.4.2 ANTIΔΡΑΣΗ BOLD	39
3.5 ΤΕΧΝΙΚΕΣ.....	41
3.6 ΤΥΠΟΙ FMRI.....	43
3.7 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΜΕΘΟΔΟΥ	46
3.8 ΧΩΡΙΚΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ FMRI	47
3.8.1 FMRI ΧΡΟΝΟΣΕΙΡΕΣ	47
3.9 ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ FMRI	49
3.9.1 ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ.....	49
3.9.2 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ FMRI	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	52
4.1 ΠΡΟΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΚΟΝΩΝ FMRI	52
4.1.1 ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΤΟΜΩΝ ΤΩΝ 3D ΕΙΚΟΝΩΝ FMRI.....	52
4.1.2 ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ.....	54
4.1.3 ΧΩΡΙΚΗ ΚΑΝΟΝΙΚΟΠΟΙΗΣΗ	56
4.1.4 ΦΙΛΤΡΑΡΙΣΜΑ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΟΥ ΧΩΡΟΥ.....	57
4.2 ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΧΡΟΝΟΣΕΙΡΩΝ FMRI.....	58
4.2.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	58
4.2.2 ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΑ ΓΡΑΜΜΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ	60
4.2.3 ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ.....	60
4.2.4 ΧΩΡΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ.....	61
4.2.5 ΧΩΡΟ-ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ.....	63
4.2.6 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΜΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗΣ..	63
4.2.7 ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΧΑΡΤΩΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	66

5.1 ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΕΙΚΟΝΩΝ FMR ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΤΟΜΩΝ	66
5.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΕΙΚΟΝΩΝ FMR ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΔΕΙΚΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ALZHEIMER	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....	75
6.1 ΑΠΟ ΠΟΥ ΒΡΕΘΗΚΑΝ ΟΙ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΤΗΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ.....	75
6.2 ΕΠΕΚΤΑΣΕΙΣ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΑΚΟΜΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΡΑ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΕΙ Η ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΕΙ.....	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ- ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ.....	78

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΡΘΡΩΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω της ραγδαίας αλλαγής του βιοτικού επιπέδου, παρατηρήθηκε η εμφάνιση ασθενειών, που επηρεάζουν αρνητικά τη ζωή όλων μας και αποτελούν έντονο προβληματισμό τόσο για τους επιστήμονες όσο και για τα συστήματα υγείας και περίθαλψης. Η νόσος Alzheimer αποτελεί μία από αυτές τις ασθένειες και σκοπός είναι η ενημέρωση και πληροφόρηση για τη σωστή αντιμετώπιση του ασθενούς. Με βάση όλα τα παραπάνω πρέπει να είναι ξεκάθαρη σε όλους η διαφορά των συμπτωμάτων της νόσου από τα σημάδια του γήρατος ώστε να γίνει έγκαιρη πρόληψη και γρήγορη αντιμετώπιση των ανερχόμενων προβλημάτων. Οι ειδικοί τονίζουν ότι έχουν καταγραφεί πάνω από εκατό μορφές άνοιας, με γνωστότερη και μεγαλύτερη σε συχνότητα κατά αναλογία πληθυσμού την άνοια τύπου alzheimer. Αποτελεί ανίατη νόσο, αλλά δεν είναι η αιτία θανάτου αυτή καθαυτή, καθώς πιο συχνή αιτία αποτελεί η πνευμονία. Οι επιστήμονες τονίζουν ότι είναι από τις χειρότερες νόσους του 21ου αιώνα και θα πάρει διαστάσεις επιδημίας. Ωστόσο στην Ελλάδα θα πρέπει να δοθεί περισσότερη ενημέρωση και βιβλιογραφία για τη νόσο.

Υπάρχουν πολλοί τρόποι για την διάγνωση της νόσου. Οι σημαντικότερες εξετάσεις που μπορεί να κάνει ο ασθενής είναι το CT (αξονική τομογραφία), το οποίο εκτιμά με γραμμικές μετρήσεις, όπως αμφιμετωπιαία, αμφι-κερκοφόρος διάμετρος της τρίτης κοιλίας ή των πλαγίων κοιλιών, την εγκεφαλική ατροφία. Όταν η αξονική τομογραφία του εγκεφάλου ενός ηλικιωμένου δείξει λευκοραϊώση χωρίς εστιακά έμφρακτα και ο ασθενής δεν έχει ιστορικό, τότε υπάρχει 68% πιθανότητα να πάσχει από alzheimer, το οποίο παρατηρείται σε μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες σχετικά με τους άντρες. Δεύτερη πιο γνωστή εξέταση και σημαντική για τη διάγνωση της νόσου είναι η μαγνητική τομογραφία ή MRI, η οποία δεν είναι προσιτή στην κλινική πράξη αλλά έχει το πλεονέκτημα της συσχέτισης της ατροφίας με περιοχές μειωμένου μεταβολισμού στην Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography-PET). Με την συγκεκριμένη εξέταση γίνεται η ανίχνευση της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας πριν ακόμη το CT και το MRI μπορέσουν να δείξουν αλλοιώσεις.

Σε αυτό το σημείο θα αναφερθεί αναλυτικά κάθε κεφάλαιο της διπλωματικής εργασίας. Αρχικά θα αναλύσουμε τον ορισμό της νόσου alzheimer, τα συμπτώματα, τις θεραπείες, τις τεχνικές διαγνώσεις, τις ηλικίες και τα άτομα που επηρεάζονται περισσότερο. Επόμενο βήμα είναι η αναφορά και η ανάλυση των τρόπων διάγνωσης και η σχέση τους με την νόσο. Στη συνέχεια θα αναλύσουμε την τεχνική του λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού (fMRI), καθώς και τις δυνατότητες αλλά και της πληροφορίες που μπορεί να μας δώσει. Στο τέταρτο κεφάλαιο θα γίνει ανάλυση της προεπεξεργασίας των εικόνων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού και στο πέμπτο θα παρουσιάσουμε την σχέση του

fMRI και του Alzheimer αλλά και σχετικές βιβλιογραφικές αναφορές. Τέλος, θα δούμε τα συμπεράσματα της διπλωματικής και καινούργιες τεχνικές διαγνώσεις και πληροφορίες για φάρμακα και διαγνώσεις που ακόμα είναι υπό εξέλιξη.

1.2 ANATOMIA ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Προτού αναλυθεί η νόσος Alzheimer, είναι ιδιαίτερα χρήσιμο να περιγραφεί η δομή του ανθρώπινου εγκεφάλου και ο ρόλος κάθε μέρους του. Ο εγκέφαλος είναι ένα από τα πιο περίπλοκα όργανα του ανθρώπινου σώματος και λειτουργεί ολικά. Περίπου το 85% του εγκεφάλου αποτελείται από δύο ημισφαίρια. Κάθε ημισφαίριο έχει 4 λοβούς: τον μετωπιαίο λοβό, την περιοχή δηλαδή που ευθύνεται για την κίνηση και την προσωπικότητα, τον πλευρικό ή βρεγματικό λοβό ο οποίος βρίσκεται πίσω από τον μετωπιαίο λοβό όπου είναι η αίσθηση, η αντίληψη και η επεξεργασία, τον ινιακό λοβό που βρίσκεται στο πίσω μέρος του εγκεφάλου και ευθύνεται για την όραση καθώς εκεί βρίσκεται ο οπτικός φλοιός και τέλος τον κροταφικό λοβό ο οποίος βρίσκεται στο πλαϊνό μέρος του εγκεφάλου κάτω από τον μετωπιαίο και πλευρικό λοβό και ευθύνεται για τις λειτουργίες της μνήμης, της ομιλίας και της ακοής.

Υπόλοιπα μέρη του εγκεφάλου αποτελούν η παρεγκεφαλίδα, η οποία βρίσκεται πάνω από το εγκεφαλικό στέλεχος και κάτω από τον ινιακό λοβό και συντονίζει τη στάση του σώματος και την ισορροπία. Επίσης, το εγκεφαλικό στέλεχος το οποίο συνδέεται με τη σπονδυλική στήλη και καθορίζει τις διαδικασίες της αρτηριακής πίεσης, τον καρδιακό παλμό, την αναπνοή, τον ύπνο και τα όνειρα. Επιπροσθέτως, το λιμβικό σύστημα, το οποίο περιγράφεται και ως διακόπτης της μάθησης και εντοπίζεται εσωτερικά του εγκεφαλικού φλοιού. Το συγκεκριμένο μέρος συμμετέχει σε λειτουργίες όπως η μάθηση, η μνήμη, η αντίληψη, η γεύση και το άλγος [28].

Επίσης, πρέπει να αναφερθεί και η αμυγδαλή, η οποία καθορίζει ισχυρά συναισθήματα όπως ο φόβος και η οποία βρίσκεται στον κροταφικό λοβό όπου εκεί βρίσκεται επίσης και ο υπόκαμπος ο οποίος ελέγχει την μάθηση και την πρόσφατη μνήμη. Επιπροσθέτως, ο θάλαμος ο οποίος βρίσκεται πάνω ακριβώς από το εγκεφαλικό στέλεχος, είναι υπεύθυνος για την επεξεργασία των πληροφοριών που λαμβάνονται από τις αισθήσεις. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ο υποθάλαμος που είναι υπεύθυνος για την θερμοκρασία του σώματος και την ποσότητα τροφής που καταναλώνει το άτομο, λειτουργία που του χαρίζει το τίτλο του «εσωτερικού ρολογιού του οργανισμού».[2]

1.2.1 ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΑΠΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΓΗΡΑΝΣΗ

Είναι γεγονός ότι η φυσιολογική γήρανση του ανθρώπου δημιουργεί πολλές αλλαγές στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Παρόλα αυτά, όπως έχει διαπιστωθεί μερικές από αυτές προκαλούν την νόσο Alzheimer. Παραδείγματος χάρη, σε ένα μεγάλο ποσοστό ηλικιωμένων, μέρη του εγκέφαλου όπως ο μετωπιαίος φλοιός και ο ιππόκαμπος συρρικνώνονται. Σε άλλες περιπτώσεις διαπιστώνεται μειωμένη ροή του αίματος στα αγγεία, ενώ αλλαγές παρατηρούνται στις πλάκες αμυλοειδούς που είναι χαρακτηριστικά της νόσου, αλλά παράλληλα παρατηρούνται και σε άτομα χωρίς προβλήματα υγείας .

Όλες οι παραπάνω βλάβες δεν υποβαθμίζουν την ικανότητα του εγκέφαλου, καθώς μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο εγκέφαλος έχει την δυνατότητα να τις αντιμετωπίσει και να τις ξεπεράσει. Είναι αξιοσημείωτοι οι εξωτερικοί παράγοντες που βοηθούν την διαδικασία προσαρμογής του εγκέφαλου όπως η εκπαίδευση, η καλή διατροφή και η οικογενειακή ζωή. [2,3]

1.3 ΝΕΥΡΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ΑΛΖΧΑΪΜΕΡ

Χαρακτηριστικά της νευροπαθολογίας της νόσου Alzheimer είναι η συσσώρευση τοξικών επιπέδων αμυλοειδικών πεπτιδίων στον εγκέφαλο που καταστρέφουν κοντινές περιοχές. Οι καταστροφές περιοχών του εγκέφαλου είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία των νοητικών διαταραχών που έχουν συνδεθεί με τη νόσο.

Άλλα χαρακτηριστικά αποτελούν η τοπική ατροφία (ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο και στο κροταφικό λοβό), η απώλεια νευρώνων, οι αλλαγές στην μικροδομή της λευκής ουσίας και η νευρολογική ενεργοποίηση.

Όλα τα παραπάνω οδηγούν στα κλασικά συμπτώματα του Alzheimer. Στο πρώιμο στάδιο παρατηρούνται αλλαγές διάθεσης, απάθεια, ελλείμματα μνήμης και σύγχυση, ενώ, στο τελικό στάδιο σημειώνονται απραξία, εγκεφαλικά επεισόδια, παράλυση περιοχών προσώπου και μορφές κρίσεις, όπως οι επιληπτικές [27].

1.4 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΛΖΧΑΪΜΕΡ

Το Alzheimer αποτελεί την πιο συχνή μορφή άνοιας και για την ακρίβεια μια προοδευτική νευροεκφυλιστική μορφή της. Ανακαλύφθηκε από τον Γερμανό νευρολόγο Alois Alzheimer το 1907. Ο Α. Alzheimer παρατήρησε αλλοιώσεις στον εγκέφαλο μιας ασθενούς που πέθανε από την νόσο αυτή. Στη σημερινή εποχή, 26.000.000 άτομα πάσχουν από Alzheimer, ενώ στην Ελλάδα ο αριθμός ανέρχεται στα 160.000 άτομα. Μετά την ηλικία των 65, ένας στους είκοσι πάσχει από την νόσο, ενώ μετά τα 80 έτη η

αναλογία ανέρχεται σε τέσσερις στους δέκα. Εμφανίζεται πιο συχνά στον γυναικείο πληθυσμό, αφενός γιατί το προσδόκιμο ζωής είναι μεγαλύτερο και αφετέρου διότι μετά την εμμηνόπαυση από τα οιστρογόνα, το νευρικό σύστημα των γυναικών είναι απροστάτευτο.[4,5]



Dr. Alois Alzheimer

1.5 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Αν και είναι αναμφισβήτητη η τεράστια ερευνητική προσπάθεια που έχει λάβει χώρα παγκοσμίως, η αιτιολογία της νόσου παραμένει προς το παρόν άγνωστη. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών δεν επιβεβαιώνεται η κληρονομική προδιάθεση, ακόμα και αν και για τη στιγμή της έναρξης της νόσου, αλλά και για την ταχύτητα εξέλιξής της, έχουν εντοπιστεί πάνω από 200 γονίδια, χρωμοσώματα 1,14 και 21. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, το οποίο αποτελεί μία νευροτοξική ουσία που ενεργοποιεί τον θάνατο των νευρικών κυττάρων. Ωστόσο άλλο ένα

γονίδιο που προδιαθέτει την νόσο είναι το χρωμόσωμα 19, το οποίο έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει το β-αμυλοειδές.[4]

1.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ένας από τους κυρίαρχους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης της νόσου είναι η προχωρημένη ηλικία, καθώς τα άτομα που πάσχουν από την νόσο είναι άνω των 65 ετών. Ο αριθμός των ασθενών διπλασιάζεται προοδευτικά για κάθε πέντε έτη μετά τα 65, ενώ στα άτομα άνω των 85 ετών το ποσοστό παθόντων από τη νόσο αγγίζει το 50%. Συμπερασματικά, λοιπόν, με την αύξηση της ηλικίας παρατηρείται και γεωμετρική αύξηση του κινδύνου.

Δεύτερος και εξίσου σημαντικός παράγοντας είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, αφενός γιατί προκαλεί βλάβες στα αγγεία του εγκεφάλου, και αφετέρου γιατί υπάρχει μια άγνωστη σύνθεση της νόσου με τα ελαττωμένα επίπεδα ινσουλίνης. Σαφώς υπάρχουν και ενδείξεις ότι η νόσος Alzheimer αποτελεί ένα είδος διαβήτη (διαβήτης τύπου 3).

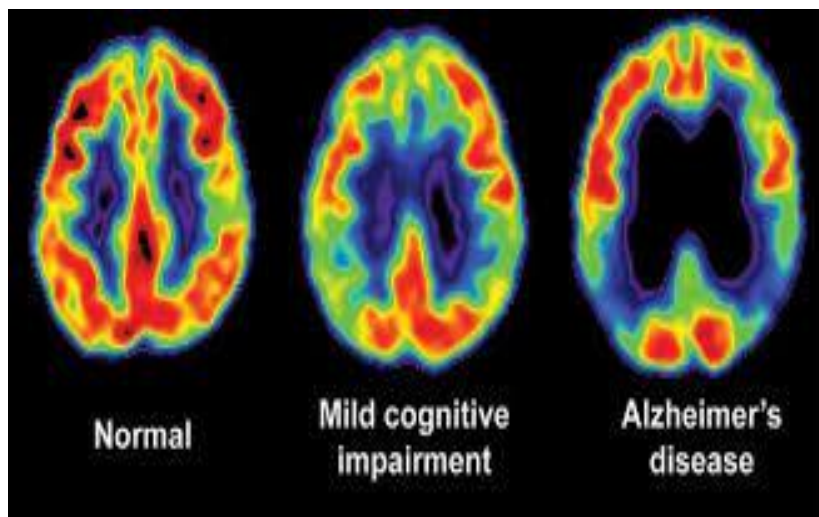
Επιπροσθέτως, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ποιότητα της εκπαίδευσης, αφού όσο χαμηλότερο είναι το μορφωτικό επίπεδο τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος. Για την ακρίβεια, όσοι δεν είναι απόφοιτοι των τάξεων του δημοτικού σχολείου έχουν μέχρι και τέσσερις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου. Άλλοι αξιοπρόσεκτοι παράγοντες είναι η υπέρταση, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η αυξημένη χοληστερίνη και ο τραυματισμός της κεφαλής.[5,6]

1.7 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η πιο ασφαλής μέθοδος διάγνωσης του Alzheimer είναι η αυτοψία του εγκεφαλικού ιστού και των χαρακτηριστικών παθολογοανατομικών ευρημάτων της νόσου, που πραγματοποιείται μετά το θάνατο. Παρόλα αυτά μπορεί να γίνει διάγνωση με κλινική εξέταση από νευρολόγο αξιοποιώντας το ιστορικό του ασθενή, με νευροψυχολογικό έλεγχο, εξέταση της μνήμης και άλλων λειτουργιών όπως είναι η μάθηση, η προσοχή και δραστηριότητες της καθημερινής ζωής του ασθενούς. Κυριότερη εξέταση που χρησιμοποιείται είναι η MMSE (Mini Mental State Examination), που εξετάζει με γρήγορο και απλό τρόπο την προσοχή, τον προσανατολισμό, την ικανότητα παρακολούθησης και τη γλώσσα του ασθενούς. Άλλες εξετάσεις που γίνονται είναι το CDS (Clinical Dementia Rate) και GDS (Global Deterioration Scale). Επίσης, γίνεται εξέταση αίματος, έλεγχος της βιταμίνης 12, της θυρεοειδής λειτουργίας και της

ομοκυστεΐνης, παράγοντες που έχουν σχέση με την λειτουργία της μνήμης. Ωστόσο πρέπει να εξεταστεί και η ατροφία του ιππόκαμπου που είναι υπεύθυνη για την μνήμη, διάγνωση που γίνεται με Μαγνητική τομογραφία (MRI) και Αξονική τομογραφία(CT).

Στη σημερινή εποχή υπάρχουν και άλλες πιο σύγχρονες και καινοτόμες εξετάσεις, όπως το PET και SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). Σύμφωνα, μάλιστα με την αμερικανική ψυχιατρική εταιρεία, τα κριτήρια για την διάγνωση της νόσου είναι DSM-IV-TR.



Εικόνα 1: διάγνωση της νόσου με PET

1.8 ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Στην ήπια μορφή της νόσου, το πρώιμο στάδιο, ο ασθενής παρουσιάζει γλωσσικά προβλήματα και απώλεια πρόσφατης μνήμης. Σταδιακά παρατηρούνται μεταβολές της διάθεσης, το άτομο αναπτύσσει προβλήματα στις καθημερινές ασχολίες και συνήθειές του (ξέχνα που βάζει τα πράγματα του, χάνει τον προσανατολισμό του, κ.τ.λ.). Επίσης δεν ασχολείται με τις αγαπημένες του ασχολίες και δεν έχει διάθεση όπως παλιά.

Έπειτα, στη μέτρια μορφή της νόσου, τα μεταγενέστερα στάδια, ο ασθενής έχει δυσκολίες στην αναγνώριση προσώπων, ακόμα και συγγενών και αντικειμένων. Χρήζει απαραίτητης καθημερινής βοήθειας ακόμα και για τις πιο απλές λειτουργίες, όπως το ντύσιμό του και την ικανότητά του να χρησιμοποιήσει μόνος του την τουαλέτα και τη διαδικασία παρασκευής – κατανάλωσης φαγητού, αποπροσανατολίζεται και δεν είναι σε θέση να κυκλοφορήσει μόνος. Στο στάδιο αυτό μάλιστα, ο ασθενής κινδυνεύει από αυτοτραυματισμό ή πτώση.

Τέλος, στη σοβαρή μορφή, δηλαδή τα τελικά στάδια της νόσου ο ασθενής δεν μπορεί να αναγνωρίσει τον εαυτό του, ούτε τα πρόσωπα του οικογενειακού φιλικού περιβάλλοντος. Έχει πλήρη απώλεια μνήμης, πρόσφατης και απώτερης. Το λεξιλόγιο του είναι φτωχό, ο λόγος του δεν έχει ειρμό και δεν γίνεται κατανοητός. Δεν μπορεί να περπατήσει, να φάει, έχει ακράτεια ουρών και κοπράνων, και κινδυνεύει από υποσιτισμό. Το ανοσοποιητικό του σύστημα, επίσης είναι χαμηλό, με αποτέλεσμα να κινδυνεύει από πνευμονία και λοιμώξεις. Ο ασθενής σταδιακά καταλήγει σε κώμα και τέλος σε θάνατο.

1.9 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου Alzheimer είναι νευροψυχιατρικής φύσης καθώς και μεταβολές στη συμπεριφορά του ασθενούς. Κατά τη διάρκεια της νόσου τα συμπτώματα παρουσιάζονται διαφορετικά στον κάθε ασθενή. Στα πρώτα στάδια εμφανίζονται διαταραχές συναισθημάτων και στα ενδιάμεσα και τελικά στάδια εμφανίζονται οι ψυχωτικές και διεγερτικές διαταραχές.

Πιο συγκεκριμένα, στα συμπτώματα κατατάσσεται η κατάθλιψη, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 20% με 40% των ασθενών, κατά την οποία ο ασθενής έχει έλλειψη ενέργειας, άσχημη διάθεση, απώλεια χαρούμενου συναισθήματος και ενδιαφέροντος. Επίσης, συναντώνται πολλές ψυχωτικές διαταραχές, όπου συχνά οι ασθενείς πιστεύουν ότι τους κλέβουν, τους παρακολουθούν και είναι σε υπερκινητικότητα. Οι παραισθήσεις αυτές εμφανίζονται στο 70% των περιπτώσεων, ιδιαίτερα στο τελευταίο στάδιο της νόσου.

Επιπροσθέτως, στα συμπτώματα εντάσσονται και οι διαταραχές ύπνου, καθώς ο ασθενής εξαιτίας του άγχους του προκαλεί στον εαυτό του δυσφορία και ταυτόχρονα αϋπνία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να κοιμούνται πολλές ώρες της ημέρας για να αναπληρώσουν τον ύπνο τους. Όπως προαναφέρθηκε είναι πολύ έντονο τα αίσθημα του άγχους, καθώς παρουσιάζουν και δημιουργούν στο μυαλό τους προβλήματα με αποτέλεσμα να αγχώνονται και να τους δημιουργούνται φοβίες. Επίσης, τα άτομα με Alzheimer στα αρχικά στάδια της νόσου παρουσιάζουν πολλές γλωσσικές διαταραχές, καθώς έχουν λόγο γλωσσικά πτωχό, ενώ οι ασθενείς που βρίσκονται στα ενδιάμεσα στάδια παρουσιάζουν συχνά αυξημένα επίπεδα επιθετικότητας στη συμπεριφορά τους χρησιμοποιώντας συχνά λεκτική και σωματική βία.

1.10 ΠΡΟΛΗΨΗ

Προς το παρόν, δεν είναι γνωστός ο τρόπος πρόληψης και ίασης της νόσου. Ωστόσο από πολλές έρευνες έχουν ανακαλυφθεί κάποιοι παράγοντες οι οποίοι μπορούν να περιορίσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου όπως η διατήρηση καλής φυσικής κατάστασης με ήπια και συστηματική άσκηση όπως το βάδισμα, το κολύμπι, ο περιορισμός της χοληστερίνης, της παχυσαρκίας και αρτηριακής πίεσης. Επιπροσθέτως, η μεσογειακή διατροφή είναι ένας από τους παράγοντες που περιορίζουν την εκδήλωση της νόσου, αφού τα άτομα τα όποια τρέφονται σύμφωνα με αυτή την πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και ελαιόλαδο διατροφή, έχουν 68% λιγότερες πιθανότητες εμφάνισής της.

Εκτός, βέβαια από τη σωματική άσκηση και ευεξία, καθοριστικός παράγοντας είναι και η νοητική άσκηση καθώς και η συστηματική εξάσκηση του νου. Επίσης, ύστερα από μελέτες διαπιστώθηκε ότι οι στατίνες -φάρμακα κατά της χοληστερίνης- ίσως προστατεύουν τον άνθρωπο από το Alzheimer. Τέλος, ανασταλτική επίδραση μπορεί να έχουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

1.11 ANTIMETΩΠΙΣΗ

Όπως προαναφέρθηκε, δεν υπάρχει ακόμα θεραπεία για τη νόσο. Υπάρχουν όμως πολλές φαρμακευτικές και μη θεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπισή της. Επομένως είναι καίριας σημασίας, η διάγνωση να γίνει όσο το δυνατόν πιο γρήγορα όσο ακόμα η νόσος βρίσκεται στο αρχικό στάδιο.

Στους ασθενείς που βρίσκονται στο αρχικό και μέσο στάδιο, τα τελευταία χρόνια εφαρμόζονται μη φαρμακευτικές μέθοδοι, όπως η οροθεραπεία, η ψυχοθεραπεία, η σωματική άσκηση, η τροποποίηση της συμπεριφοράς, η γνωστική παρέμβαση, η εργοθεραπεία και η μουσικοθεραπεία. Σαφώς μαζί με αυτές τις μεθόδους χρησιμοποιούνται και φαρμακευτικές αγωγές. Όλα τα παραπάνω γίνονται με στόχο τη βελτίωση της καθημερινότητας του ασθενή. Οι φαρμακευτικές αγωγές που χρησιμοποιούνται είναι οι χολινεστεράσες, όπου πρόκειται για ένζυμα, τα οποία διασπών την νευροδιαβιβαστική ουσία ακετυλοχολίνη που συμμετέχει στη λειτουργία της μνήμης και της μάθησης. Αυτή η θεραπεία βοηθά τους ασθενείς στη βελτίωση των συμπτωμάτων και τη σταθεροποίηση της νόσου.

Μία από τις πιο γνωστές χολινεστεράσες, αλλά και από τους πρώτους αναστολείς που χρησιμοποιήθηκαν είναι η τακρίνη (Cognex). Το συγκεκριμένο φάρμακο χρησιμοποιείται πλέον σπάνια, γιατί προκαλεί σοβαρή βλάβη στο ήπαρ. Στην ίδια κατηγορία συναντάται η ριβαστιγμίνη (Exelon), η οποία βοηθά στην βελτίωση της νοητικής λειτουργίας και στη μη επιδείνωση των συμπτωμάτων της άνοιας. Ταυτόχρονα βελτιώνει την λειτουργία του οργανισμού του ασθενούς, την καθημερινότητα του, τις καθημερινές δραστηριότητές του, καθώς και τις διαταραχές στην συμπεριφορά του, τις παραισθήσεις,

τις ψευδαισθήσεις και την απάθεια. Το συγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς που παίρνουν και άλλα φάρμακα και δεν έχει πολλές και βλαβερές παρενέργειες.

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε αυτά τα στάδια, χορηγείται πολύ συχνά και η δονεπεξίλη (Aricept), η οποία βοηθά στη βελτίωση της καθημερινής ζωής, τη νοητική λειτουργία, αλλά και τις διαταραχές της συμπεριφοράς, την κατάθλιψη, την απάθεια και το άγχος. Επιπροσθέτως, χορηγείται η γκαλανταμίνη (Reminyl), η οποία λειτουργεί αυξάνοντας τη συγκέντρωση της ακετυλοχολίνης που βελτιώνει τη νοητική λειτουργία, τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και γενικότερα καθυστερεί τα συμπτώματα για τουλάχιστον 12 μήνες. Είναι, μάλιστα, ένα από τα πιο φημισμένα και αποτελεσματικά φάρμακα για τη νόσο Alzheimer.

Τα τελευταία χρόνια, όμως, χορηγείται και ένα καινούργιο φάρμακο, η μεμαντίνη (Ebixa), η οποία είναι διαφορετική από τους αναστολείς των χολινεστερασών. Η μεμαντίνη, η οποία είναι ανταγωνιστής των NMDA, χρησιμοποιείται στα ενδιάμεσα στάδια της νόσου και προστατεύει τον εγκέφαλο από τα αυξημένα επίπεδα γλουταμικού οξέως. Ακόμα, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται και αλλεργιογόνα, μη στεροειδή φάρμακα, καθώς επικεντρώνονται σε ουσίες που εμποδίζουν τη συσσώρευση του β-αμυλοειδούς .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Νευροψυχολογικές εξετάσεις για την διάγνωση της νόσου

ALZHEIMER

Εδώ η διάγνωση της νόσου Alzheimer δεν στηρίζεται σε κάποιο συγκεκριμένο τεστ. Αντιθέτως, η τελική ετυμηγορία είναι στην κρίση του γιατρού, απόφαση που θα λάβει ύστερα από μελέτη του προσωπικού και οικογενειακού ιστορικού, καθώς και των αποτελεσμάτων των διαφόρων τεστ.

Οι γιατροί είναι σε θέση να διακρίνουν αν τα συμπτώματα οφείλονται σε άνοια, και κατά πόσο η άνοια που παρουσιάζεται στον ασθενή οφείλεται στη νόσο Alzheimer. Η νόσος μπορεί να διαγνωστεί σε ποσοστό 100% μόνο μετά θάνατο και, εφόσον έχει πραγματοποιηθεί μικροσκοπική εξέταση του εγκεφάλου που θα αποκαλύψει τις χαρακτηριστικές πλάκες και μπερδέματα.

Η διάκριση της νόσου του Alzheimer από την άνοια ή από άλλες αιτίες της απώλειας μνήμης επιτυγχάνεται στο μεγαλύτερο δυνατό ποσοστό από τις παρακάτω ενέργειες:

- **Λήψη ιστορικού**

Η σωστή λήψη ιστορικού, προσωπικό και συγγενικό θα βοηθήσει στην αποσαφήνιση της διάγνωσης. Κατά τη λήψη του προσωπικού ιστορικού, ο ασθενής θα αναφέρει τυχόν παρόμοια περιστατικά που παρατηρήθηκαν στο παρελθόν. Επίσης, η αναφορά σε άμεσα συγγενικά πρόσωπα (γονείς ή αδέρφια) που παρουσίασαν παρόμοια συμπτώματα θα βοηθήσουν στην καλύτερη διάγνωση της νόσου.

- **Εργαστηριακές εξετάσεις**

Αιματολογικές και ουρολογικές εξετάσεις πραγματοποιούνται ώστε ο υπεύθυνος ιατρός να αποκλείσει πιθανές αιτίες απώλειας μνήμης και σύγχυσης να οφείλονται σε θυρεοειδή ή ανεπάρκειες βιταμινών. Η μέτρηση του επιπέδου της βιταμίνη B12 καθώς και η δοκιμή της λειτουργίας του θυρεοειδή, η σύφιλης υπερουπιχαίμια, η υπογλυκαιμία είναι κάποιες από αυτές.

- **Εξέταση νοητικής κατάστασης**

Ο ασθενής δοκιμάζεται σε σύντομες ψυχικές καταστάσεις ώστε να διαπιστωθεί η σωστή λειτουργία ή η επιρροή της μνήμη του από την άνοια. Οι δοκιμές αυτές κρατούν περίπου 10 λεπτά και ο ασθενής εκτός από την μνήμη του εξετάζεται και σε άλλες δεξιότητες σκέψης όπως η ικανότητα ανάγνωσης και γραφής.

- **Ψυχολογικές εξετάσεις**

Μια πιο αναλυτική αξιολόγηση της σκέψης και της μνήμης πραγματοποιείται με μία σειρά από ψυχολογικές δοκιμασίες ορισμένης διάρκειας ενός συνόλου ατόμων παρόμοιας ηλικίας και επιπέδου εκπαίδευσης. Σύμφωνα με τα παραπάνω δίνεται η δυνατότητα να διαγνωστεί εάν ο ασθενής βρίσκεται σε πολύ πρώιμο στάδιο της νόσου του Alzheimer ή άλλη άνοια.

2.2 Τεχνικές απεικόνισης του εγκεφάλου για την διάγνωση του ALZHEIMER

Οι διάφορες μέθοδοι απεικόνισης του εγκεφάλου έχουν βοηθήσει στο να γίνεται μία εκτίμηση του εκφυλισμού που έχουν υποστεί περιοχές του εγκεφάλου όπως ο ιπόκαμπος και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν μέθοδοι πρόβλεψης της εξέλιξης της νόσου Alzheimer.

2.2.1 Αξονική τομογραφία (CT)

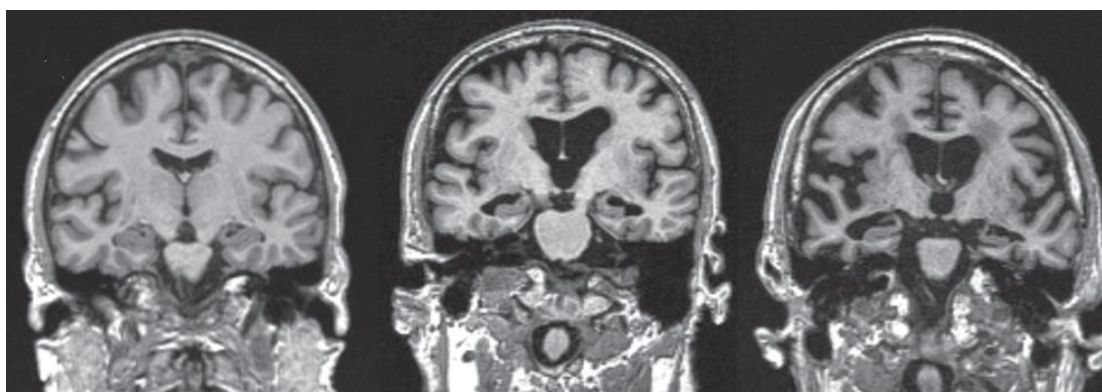
Η αξονική τομογραφία είναι ακτίνες X που διαπερνούν το σώμα από πολλαπλές οπτικές γωνίες ώστε να απεικονιστούν διατομές του εγκεφάλου κυρίως για να διαπιστωθεί η ύπαρξη όγκου, εγκεφαλικών επεισοδίων και τραυματισμούς στο κεφάλι. Στην αξονική τομογραφία (CT) της νόσου Alzheimer περιγράφεται μία διάχυτη εγκεφαλική ατροφία, με συρρίκνωση του φλοιού του εγκεφάλου και αύξηση του μεγέθους των κοιλιών. Μετά από έρευνα παρατηρήθηκε ότι η ατροφία εμφανίζεται περισσότερο σε ασθενείς με Alzheimer παρά σε ηλικιωμένους χωρίς την νόσο. Παρατηρείται αλλαγή στο μέγεθος του μήκους του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνο για την εξέλιξη της γνωστικής απώλειας, όπως επίσης μεγέθυνση στην τρίτη και πλάγια κοιλία στην ομάδα των ασθενών που εξετάστηκε με νόσο Alzheimer. Η διαστολή των πλευρικών κοιλιών, η ασύμμετρη ατροφία του έσω κροταφικού λοβού και ιδιαίτερα του μεγέθους των σχηματισμών ιπόκαμπου (λιγότερο από 50%) είναι μερικά από τα χαρακτηριστικά. Σύμφωνα με τα παραπάνω μπορούμε να εξηγήσουμε τα πρώιμα στάδια της νόσου. [7,8]

2.2.2 Δομική Μαγνητική Τομογραφία (structural MRI - sMRI)

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι μία μέθοδος η οποία μετράει την εγκεφαλική μορφομετρία. Συνεπώς, μπορεί να καταγράψει την ατροφία στην φαιά ουσία που σχετίζεται με την απώλεια των νευρώνων και των συνάψεων που προκύπτουν σε μικροσκοπικό επίπεδο στην νόσο Alzheimer.

2.2.2.1 Εξαγωγή πληροφορίας από την Μαγνητική Τομογραφία

Δεδομένης της μεγάλης ποσότητας δεδομένων που υπάρχουν σε μία τρισδιάστατη (3D) MRI σάρωση, χρησιμοποιούνται πολλές διαφορετικές μέθοδοι για να συμπυκνώσουν την πληροφορία της ατροφίας σε κάθε σάρωση ασθενή. Η νόσος συνήθως ξεκινά και είναι κυρίως πιο έντονη στον έσω κροταφικό λοβό και πιο συγκεκριμένα στον ιππόκαμπο. Στην συνέχεια (εδώ είναι όταν οι ασθενείς βρίσκονται στην ενδιάμεση κατάσταση που ονομάζεται Ήπια Γνωστική Έκπτωση [ΗΓΕ]), η νόσος εξαπλώνεται στον βασικό κροταφικό λοβό καθώς και σε άλλες περιοχές όπως στην οπίσθια έλικα του προσαγωγίου και στο προσφηνοειδές λοβίο. Η Εικόνα 2 δείχνει μία τυπική MRI απεικόνιση ενός υγιή εξεταζόμενου καθώς και ασθενών με ΗΓΕ και Alzheimer. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 2, υπάρχει μία αυξανόμενη ατροφία στον έσω κροταφικό λοβό (συγκεκριμένα στον ιππόκαμπο) όταν συγκρίνουμε ασθενείς με ΗΓΕ και Alzheimer με υγιείς εξεταζόμενους.



Εικόνα 2. Σάρωση εγκεφάλου με χρήση της μαγνητικής τομογραφίας σε ηλικιωμένο αλλά γνωστικά υγιή εξεταζόμενο (αριστερά), σε ασθενή με ΗΓΕ (μέση) καθώς και σε ασθενή με την νόσο Alzheimer.

2.2.2.2 Διαφορετικές μέθοδοι μέτρησης της ατροφίας

Υπάρχουν δύο μέθοδοι μέτρησης του εγκεφαλικού όγκου. Η πρώτη μέθοδος ονομάζεται μέθοδος διατομής και περιλαμβάνει διάφορες τεχνικές μέτρησης. Ένας τρόπος μέτρησης είναι με οπτική εκτίμηση των σαρώσεων, όπου προσφέρει έναν γρήγορο και δραστικό τρόπο εκτίμησης των σαρώσεων από τον μαγνητικό τομογράφο αλλά δεν καταγράφει πλήρως το ποσοστό της ατροφίας. Άλλες τεχνικές είναι η ογκομετρία που χωρίζεται στην χειροκίνητη ανίχνευση καθώς και σε αυτόματες ή ημι-αυτόματες τεχνικές μέτρησης. Η πρώτη περίπτωση, η οποία χρησιμοποιείται παραδοσιακά στην νόσο Alzheimer παρέχει μία ακριβή ποσοτική μέτρηση της ατροφίας [17]. Πάραυτα, οι χειροκίνητες μετρήσεις είναι πολλές φορές κουραστικές και χρονοβόρες. Γι αυτό το λόγο, χρησιμοποιούνται οι αυτόματες ή ημι-αυτόματες τεχνικές οι οποίες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε μελέτες μεγάλης κλίμακας.

Η δεύτερη μέθοδος ονομάζεται διαμήκης μέθοδος και περιλαμβάνει τεχνικές που έχουν αναπτυχθεί ώστε να εξάγουν πληροφορίες εγκεφαλικής ατροφίας από σειρές σαρώσεων του μαγνητικού τομογράφου. Σε αυτές τις τεχνικές, όλα τα ζεύγη των σαρώσεων ευθυγραμμίζονται μεταξύ τους και η απώλεια εγκεφαλικού όγκου μεταξύ των σαρώσεων ποσοτικοποιείται, κάτι που οδηγεί στην μείωση της μεταβλητότητας.

2.2.3 Απεικόνιση διάχυσης

Οι εφαρμογές της απεικόνισης μοριακής διάχυσης αποτελούν σημαντική εξέλιξη στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού καθώς είναι δυνατή η απεικόνιση και η ποσοτική περιγραφή της μικροδομής και της διάταξης των ιστών και των νευρώνων έτσι ώστε να είναι δυνατή η καλύτερη περιγραφή της πορείας της νόσου.

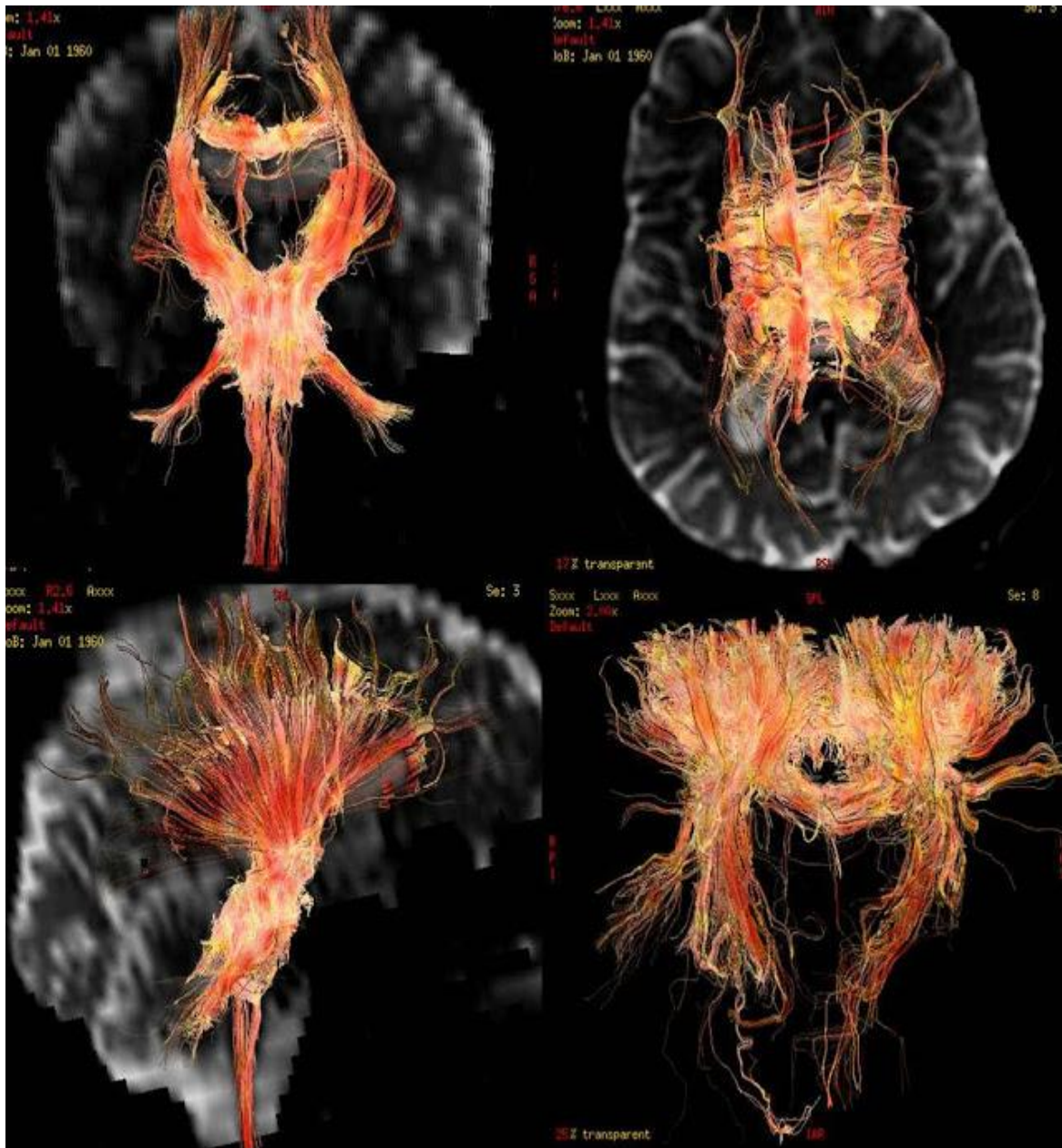
Η διάχυση του νερού στους βιολογικούς ιστούς δεν είναι τυχαία ή ελεύθερη αλλά εξαρτάται από την δομή και την κατάσταση τους. Ανιχνεύεται με την βοήθεια της τεχνικής απεικόνισης διάχυσης ενώ περιγράφεται ποσοτικά από την τιμή του συντελεστή ADC (Apparent Diffusion Coefficient) ο οποίος διαφέρει ανάλογα με τον μελετώμενο ιστό και εκφράζει την ευκολία με την οποία το νερό ταξιδεύει μέσα και γύρω από τα κύτταρα και κατ' επέκταση τους ιστούς. Στους φυσιολογικούς ιστούς σε όλους τους ανθρώπους οι τιμές αυτές είναι σταθερές και εξαρτώνται από την μελετώμενη περιοχή. Σε ασθενείς με νόσο Alzheimer οι εκφυλισμένοι ιστοί παρουσιάζουν καταστροφή της δομής τους, πιο ελεύθερη και ταχεία κίνηση του νερού και κατά συνέπεια αύξηση πάνω από τις φυσιολογικές τιμές των τιμών ADC.

Το νερό εμφανίζει διαφορετικές ταχύτητες διάχυσης εντός των ιστών σε σχέση με την διεύθυνση της διάχυσης. Το φαινόμενο αυτό καλείται ανισοτροπία διάχυσης. Προκειμένου να ανιχνευθεί αυτή η ανισοτροπία είναι απαραίτητη η κωδικοποίηση τουλάχιστον έξι διευθύνσεων στο χώρο της διάχυσης ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για την σχετική κινητικότητα των μορίων του νερού στο περιβάλλον

των ιστών. Στην συμβατική απεικόνιση μοριακής διάχυσης δεν εφαρμόζεται αυτή η κωδικοποίηση. Με την βοήθεια της απεικόνισης ταυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging – DTI) είναι δυνατή η περιγραφή των μικροδομών των ιστών μέσω της παρατήρησης της ταχύτητας διάχυσης του νερού προς τις δεδομένες κατευθύνσεις.

Με αυτές τις τεχνικές αναπαριστάται η διάταξη των νευρώνων στον χώρο χάρη στην ανίχνευση της διεύθυνσης κατά την οποία παρατηρείται η ταχύτερη διάχυση των μορίων του νερού. Η τεχνική αυτή βασίζεται σε ειδικούς αλγόριθμους για την εύρεση της διεύθυνσης αυτής. Η ανακατασκευή βασίζεται στην επεξεργασία των ίδιων δεδομένων του DTI και αφορά όλα τα τμήματα της εικόνας. Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατή η καταγραφή των συνδέσεων των δομών του εγκεφάλου και του νευρικού δικτύου. Οι εικόνες που προκύπτουν χαρακτηρίζονται από την παρατήρηση έγχρωμων νηματοειδών δομών στον τρισδιάστατο χώρο οι οποίες αναπαριστούν την μορφή και την διάταξη των νευρώνων (Εικόνα 3). Έτσι είναι δυνατή η παρατήρηση της ομαλής λειτουργίας και διάταξης των νευρώνων και των συνάψεων.

Στην περίπτωση της νόσου Alzheimer παρατηρείται μείωση της πυκνότητας των νευρώνων, διασκορπισμός των νευρώνων σε τυχαίες διευθύνσεις ή ακόμα και πλήρης απουσία των δομών αυτών.



Εικόνα 3: Τρισδιάστατη ανακατασκευή των δεδομένων που έχουν προκύψει από την απεικόνιση του ταυστή διάχυσης με συμποβολή κλασικών εικόνων του εγκεφάλου για την εύρεση της τοποθεσίας των απεικονιζόμενων νευρώνων. Οι νηματοειδείς δομές με πορτοκαλί και κίτρινη απόχρωση απεικονίζουν τις ομάδες νευρώνων και την αρχιτεκτονική τους στον χώρο ενώ διαφορετικές αποχρώσεις εμφανίζουν την πυκνότητα των νευρώνων αυτών και συνεπώς την διατήρηση ή την καταστροφή των μικροδομών του εγκεφάλου.

2.2.4 Φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού

Οι βιοδείκτες της νόσου του Alzheimer είναι πολύ σημαντικοί τόσο για την έγκαιρη διάγνωσή της όσο και για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Έρευνες τριών δεκαετιών έχουν αποδείξει ότι η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (MRS-magnetic resonance spectroscopy) είναι ένας

ενδεχόμενος τρόπος μέτρησης της συγκέντρωσης βιοχημικών δεικτών με χαμηλό μοριακό βάρος, με όριο ανίχνευσης περίπου 1 mmol/L (mM). Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού επιτρέπει τη χωρική μέτρηση μεταβολιτών που περιέχουν μυο-ινοσιτόλη (mI), χολίνη (cho), N-ακετυλομάδες ασπαραγινικό (NAA) και κρεατίνη (Cr). Η κρεατίνη συνήθως χρησιμοποιείται ως εσωτερικός δείκτης για τον έλεγχο της μεταβλητότητας των μετρήσεων λόγω του ότι η ίδια παραμένει αμετάβλητη στην νόσο του Alzheimer. Ωστόσο υπάρχουν και άλλοι μεταβολιτές οι οποίοι μπορούν να μετρηθούν μέσω της συγκεκριμένης τεχνικής απεικόνισης αλλά με πιο προχωρημένες μεθόδους που απαιτούν συστατικά που πιθανόν να μην είναι διαθέσιμα σε συμβατικούς σαρωτές διαφόρων κλινικών. Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού μπορεί να χρησιμεύσει στην αναγνώριση των ασθενών με Alzheimer πριν γίνουν εμφανή τα συμπτώματα της νόσου καθώς επίσης και στο διαχωρισμό της νόσου από άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες.

2.2.4.1 Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού για τις ήπιες γνωστικές διαταραχές

Τα επίπεδα των NAA/Cr στους ασθενείς με ήπιες γνωστικές διαταραχές (mild cognitive impairment-MCI) είναι επεικώς μειωμένα αλλά εξασθενούν καθώς η κατάσταση αυτή εξελίσσεται στη νόσο του Alzheimer. Άρα χαμηλότερα επίπεδα των NAA/Cr δείχνουν εξέλιξη στην νόσο αυτή. Τα επίπεδα των Cho/Cr και mI/Cr είναι επίσης αυξημένα στην κατάσταση ήπιων γνωστικών διαταραχών παρόλο που και στην νόσο του Alzheimer οι μεταβολιτές αυτοί παρατηρούνται να είναι ιδιαίτερα υψηλοί.

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού είναι επίσης πολύ χρήσιμη στο διαχωρισμό διαφόρων τύπων ήπιων γνωστικών διαταραχών. Οι ασθενείς με ήπιες γνωστικές διαταραχές αμνησίας έχουν μικρότερη παρουσία υπόκαμπου με ανυψωμένους δείκτες mI/Cr σε σχέση με αυτούς με ήπιες διαταραχές άσχετες με αμνησία και παρουσιάζουν και μεγαλύτερη πιθανότητα για εξέλιξη της κατάστασης τους στη νόσο του Alzheimer.

2.2.4.2 Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού βασισμένη στην αναγνώριση βιοδεικτών για άλλες νευρολογικές διαταραχές, για να ξεχωρίσουν από τη νόσο του Alzheimer

Εκτός από την κύρια διάγνωση για την νόσο του Alzheimer οι πιο συνηθισμένες σχετικές διαγνώσεις είναι για άνοια με σώματα Lewy (DLB Presence) και αγγειακή άνοια (VaD). Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της διάγνωσης του Alzheimer με φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού είναι η μειωμένη συγκέντρωση των μεταβολιτών NAA/Cr και η αυξημένη των Cho/Cr και mI/Cr. Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τα πρότυπα των μεταβολιτών μεταξύ των διαφόρων μορφών άνοιας, προκειμένου να προσδιοριστούν συγκεκριμένα οι μεταβολές που έχει κάθε μεταβολιτής μοναδικά για κάθε μορφή.

Για παράδειγμα, αν εξετάσουμε τους ασθενείς με αγγειακή άνοια θα δούμε ότι τα επίπεδα του NAA είναι μειωμένα όπως και στους ασθενείς με Alzheimer και η μείωση είναι ακόμα μεγαλύτερη στη λευκή ουσία σε σχέση με το Alzheimer. Όμως στο Alzheimer τα επίπεδα της αναλογίας mI/Cr είναι υψηλότερα συγκριτικά με την αγγειακή άνοια. Επομένως, ο μεταβολιτής mI και η φαιά ουσία NAA μπορούν να χρησιμεύσουν ως κατάλληλοι δείκτες για την διάκριση του Alzheimer από την αγγειακή άνοια.

Όπως λοιπόν και στην αγγειακή άνοια και σε άλλες μορφές άνοιας, έτσι και στην άνοια με σώματα Lewy υπάρχει εμφάνιση παρόμοιων συμπτωμάτων. Στην DLB Presence η αναλογία NAA/Cr φαίνεται να είναι ιδιαίτερα φυσιολογική στην οπίσθια έλικα του προσαγωγίου κάτι το οποίο πιθανό εξηγείται από την ύπαρξη νευρώνων σχετικών με αυτούς του Alzheimer. Στον ιππόκαμπο των ασθενών με DLB, ο μεταβολιτής NAA παρατηρείται να είναι ιδιαίτερα μειωμένος παρόλο που δεν είναι ξεκάθαρο αν η μείωση αυτή υποδηλώνει την νόσο του Alzheimer λόγω της αλληλεπικάλυψης των παθήσεων που αναφέρθηκαν. Επιπλέον, το NAA είναι παρομοίως μειωμένο στην λευκή ουσία σε ασθενείς με DLB Presence. Επομένως, τα επίπεδα του NAA στην οπίσθια έλικα του προσαγωγίου μπορεί να βοηθήσει στην διάκριση του Alzheimer από την άνοια με σώματα Lewy. Παρόμοια με την νόσο του Alzheimer, οι ασθενείς με DLB Presence έχουν μια υπερυψωμένη αναλογία των Cho/Cr. Αυτή η διαπίστωση είναι συναρπαστική επειδή και τα δύο είδη άνοιας χαρακτηρίζονται από χολινεργική έλλειψη.

Συνοπτικά, ενώ υπάρχει σημαντική επικάλυψη μεταξύ των διαφόρων τύπων άνοιας, η νόσος του Alzheimer έχει ένα μοναδικό μεταβολίτη πρότυπο σε σχέση με άλλα είδη άνοιας όταν λαμβάνονται υπόψη περιφερειακές διαφορές.

2.2.4.3 Ο ρόλος της φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού στη διαφορική διάγνωση της νόσου του Alzheimer

Το αμερικάνικο κολέγιο της νευρολογικής πρακτικής σε παραμέτρους εναντιώνεται στη χρήση ποσοτικών απεικονιστικών τεχνικών MRI στην αξιολόγηση της άνοιας λόγω των ανεπαρκών αποδείξεων. Παρόλα αυτά, η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού ως εργαλείο έρευνας μπορεί να παράσχει πολύτιμες πληροφορίες για την διαφορική διάγνωση της άνοιας και συμπληρωματικές πληροφορίες πρόβλεψης. Επιπλέον, επιτρέπει την αναγνώριση των μεταβολιτών των διαφόρων τύπων άνοιας που μπορούν να παρέχουν συμπληρωματικά δεδομένα για μια γενικότερη κλινική εντύπωση.

2.2.4.4 Η χρησιμότητα της φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού μαζί με άλλους βιοδείκτες της νόσου του Alzheimer

Από το 2011, το Εθνικό Ινστιτούτο για τη Γήρανση και ότι έχει να κάνει με την νόσο του Alzheimer αναθεώρησε τα προκλινικά κριτήρια, τα κριτήρια για την ήπια γνωστική εξασθένηση (MCI) και αυτά για την νόσο του Alzheimer. Οι κυριότεροι βιοδείκτες της νόσου του Alzheimer περιλαμβάνουν Αβ απεικόνιση με PET, FDG-PET, και MRI. Στα διανοητικώς ανάπηρα ηλικιωμένα άτομα, οι αναλογίες των mI/Cr και Cho/Cr συσχετίζονται με Αβ φορτίο στην απεικόνιση amyloid PET , όπως αποδεικνύεται και στην εικόνα 1 σε δύο περιπτώσεις π.χ. με υψηλό και χαμηλό φορτίο Αβ στον εγκέφαλό τους.

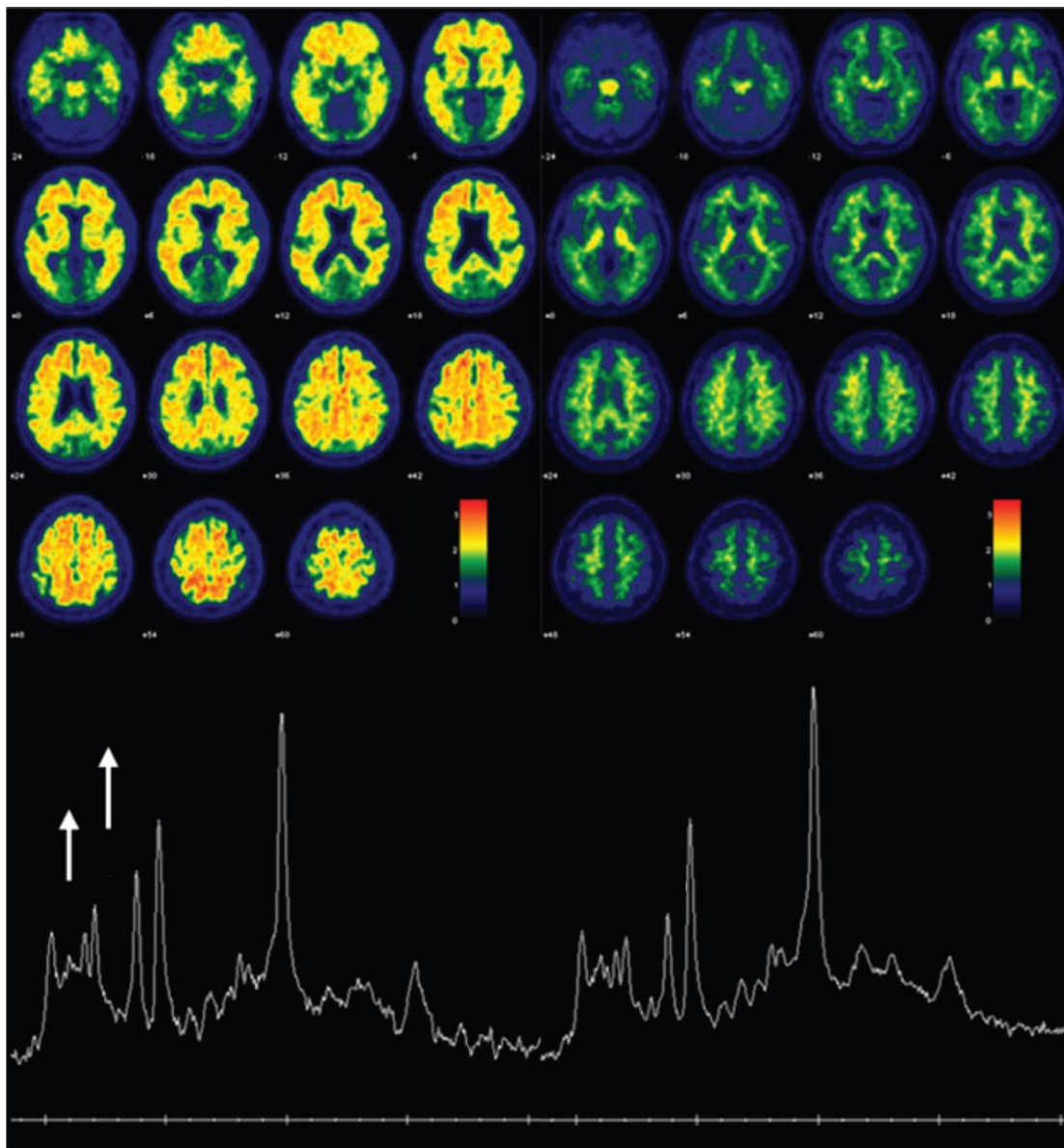
Σύμφωνα με ένα μοντέλο των βιοδεικτών στο Alzheimer, η απεικόνιση PET χρησιμεύει ως υποκατάστατο για το amyloid φορτίο του εγκεφάλου και οι απεικονίσεις FDG-PET και MRI χρησιμεύουν ως δείκτες του νευροεκφυλισμού. Ενώ αυτοί οι δείκτες απεικόνισης είναι χρήσιμοι για την μέτρηση του amyloid , δεν μπορούν να μετρήσουν την μικρογλοιακή (microglial) δραστηριότητα. Η μυο-ινοσιτόλη στη φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού αποτελεί δυνητικό υποκατάστατο δείκτη για την νευρογλοιακή δραστηριότητα. Μια πρόσφατη φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού με 13-άνθρακα και 1 H σύνδεσαν την νευρογλοιακή και την μικρογλοιακή δραστηριότητα με την ανύψωση της μυο-ινοσιτόλης στη νόσο του Alzheimer. Αυτό αυξάνει την πιθανότητα η αυξημένη μυο-ινοσιτόλη να δείχνει φλεγμονή η οποία είναι πρώιμο στάδιο στην εξέλιξη της νόσου του Alzheimer.

Ενώ η ατροφία του ιππόκαμπου υποδεικνύει την ύπαρξη του Alzheimer και είναι ένας δείκτης απεικόνισης νευροεκφυλισμού, στο Εθνικό Ινστιτούτο για την γήρανση και ό,τι συσχετίζεται με την νόσο του Alzheimer , έως και 11% των περιπτώσεων με Alzheimer χαρακτηρίζονται από σχετική διατήρηση του ιππόκαμπου. Ως εκ τούτου, η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού μπορεί να χρησιμεύσει ως ένας κρίσιμος δείκτης της νόσου μέσα σε μια σημαντική μειοψηφία των περιπτώσεων με Alzheimer όπου ο ιππόκαμπος είναι σχετικά διατηρημένος.

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού χρησιμεύει ως ο προλεκτήρας του βαθμού της νόσου του Alzheimer σε μία κλινική μελέτη σχεδιασμού. Για παράδειγμα, η αναλογία των mI/Cr είναι αυξημένη στην ήπια γνωστική εξασθένηση και στην ήπια μορφή του Alzheimer ακόμα και με φυσιολογική αναλογία των NAA/Cr. Επιπλέον, ακόμα και μία μεμονωμένη αναλογία των mI/Cr υποδεικνύει ένα προγενέστερο στάδιο της νόσου του Alzheimer σε σύγκριση με μια κατάσταση ανυψωμένης mI και μειωμένης αναλογίας NAA/Cr που δείχνουν ένα μεταγενέστερο στάδιο της ασθένειας αυτής.

Επιπλέον, η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλους βιοδείκτες ως δείκτης πρόβλεψης κάποιας γνωστικής εξασθένησης κάτι το οποίο την καθιστά δυνητικό δείκτη της νευρογλοιακής δραστηριότητας. Σε μια ομάδα με διανοητικώς ανάπηρα άτομα, ο ανυψωμένος λόγος των Cho/Cr στην λευκή ουσία προβλέπει εξέλιξη σε άνοια. Ωστόσο πέρα από την

χρησιμότητα της ως δείκτης της προκλινικής νόσου, η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού έχει μοναδικό ρόλο και στην παρακολούθηση της προόδου της νόσου του Alzheimer. Τα επίπεδα των NAA/Cr προβλέπουν γνωστική εξασθένηση των ατόμων με Alzheimer.



Εικόνα 4: Σύνδεση μεταξύ των λόγων των μεταβολιτών στη φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού και των κορτικοεπινεφρίδιων Πίτσμπουργκ σύνθετων-B ,διατήρηση λόγου στο PET

2.2.4.5 Μελλοντικές προβλέψεις για τη χρήση της φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού στην διαφορική διάγνωση της νόσου του Alzheimer

Ενώ έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση του ρόλου της φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού στη νόσο του Alzheimer, ακόμα δεν συνηθίζεται να χρησιμοποιείται κλινικά στην εκτίμηση της άνοιας. Ο λόγος για την μη αποτελεσματική εφαρμογή της τεχνολογίας στην κλινική πρακτική είναι διττός: (1) Η έλλειψη τυποποίησης για multi-web εφαρμογές και κανονιστικά δεδομένα· (2) Ανεπαρκής κατανόηση των μεταβολών του μεταβολιτή ^1H της φασματοσκοπίας του μαγνητικού συντονισμού. Μολονότι έχουν αποδειχθεί ανωμαλίες σε μεταβολιτές στην νόσο του Alzheimer σε διαφορετικά δείγματα και σε παθολογικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις, δεν έχει ακόμα κατανοηθεί πλήρως η παθολογική σημασία για αυτές τις ανωμαλίες των μεταβολιτών και χρειάζονται μελλοντικές μελέτες σχετικά με αυτό. Έτσι, είναι σίγουρο πως η χρήση των μεταβολιτών θα γίνει ιδιαίτερα διαδεδομένη.

2.2.5 Τομογραφία εκπομπής φωτονίων, SPECT

Η SPECT τομογραφία είναι μία διαδικασία που χρησιμοποιεί ισότοπα φωτονίου, τα οποία έχουν μέσο όρο ζωής 6-12 ώρες, με ενδοφλέβια ένεση, εισπνοή ή κατάποση. Χορηγείται στον ασθενή ραδιοφάρμακο που συγκεντρώνεται σε ιστούς ή όργανα σε παθολογικές περιοχές βοηθώντας στην μελέτη τους. Η εξέταση αυτή χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον για την μέτρηση της ροής αίματος.

Σε ασθενείς με την νόσο του Alzheimer παρατηρείται στην περιοχή του κροταφικού και βρεγματικού φλοιού μείωση της ροής του αίματος και της χρήσης το οξυγόνου. Η SPECT τομογραφία δεν χρησιμοποιείται συχνά για την αξιολόγηση της νόσου του Alzheimer. [7,8]

2.2.6 Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου είναι μία μέθοδος απεικόνισης παθολογικών αιτιών. Στον ασθενή δίδεται ραδιοφάρμακο, το οποίο διασπάται και εκπέμπονται τα ποζιτρόνια. Ο ασθενής κατά την διάρκεια της εξέτασης με ποζιτρόνια θα πρέπει να ενίεται σε φλέβα με χαμηλού επιπέδου ραδιενεργού ιχνηθέτη. Τοποθετείται σε ένα τραπέζι και ταυτόχρονα παρακολουθείται η ροή του ιχνηθέτη μέσω του εγκεφάλου του. Ο ιχνηθέτης, για παράδειγμα η γλυκόζη, δείχνει την συνολική δραστηριότητα σε διαφορές περιοχές του εγκεφάλου. Με αυτόν τον τρόπο διαπιστώνεται η δυσλειτουργία τμημάτων του εγκεφάλου. Με την PET τομογραφία μπορεί να ανιχνευτεί το επίπεδο από πλάκες, χαρακτηριστική ανωμαλία της νόσου Alzheimer. [7,8]

2.2.7 Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων συνδυαστικά με την αξονική τομογραφία (PET/CT)

Πρόκειται για συνδυασμό δύο μεθόδων, της Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) που αποτελεί τεχνολογία αιχμής της Πυρηνικής Ιατρικής και της Αξονικής Τομογραφίας (CT) σε ένα μηχάνημα. Ο συνδυασμός αυτός επιτυγχάνει σε μια συνεδρία, χωρίς την μετακίνηση του ασθενούς, τη λήψη εικόνων CT που καταδεικνύουν την ανατομία των οργάνων και εικόνων PET, που αναδεικνύουν την λειτουργία αυτών.

Η χρήση του Τομογράφου PET/CT έγκειται στην καλύτερη διερεύνηση ογκολογικών και νευρολογικών παθήσεων, αλλά και στη διάγνωση βιωσιμότητας του ισχαιμικού μυοκαρδίου. Στις ογκολογικές παθήσεις, ο Τομογράφος PET/CT καθορίζει τη σταδιοποίηση του κακοήθους όγκου (δηλ. στο πόσο εκτεταμένη είναι η νόσος και αν επιδέχεται ή όχι χειρουργική θεραπεία) και αξιολογεί την ανταπόκριση στην θεραπεία (ακτινο-ή και χημειοθεραπεία). Επιπλέον, η Τομογραφία PET/CT συμβάλλει ουσιαστικά στη διάγνωση διαφόρων τύπων ανοιτών και επιληπτικών εστιών, προκειμένου να επιλέγεται η κατάλληλη αγωγή, αλλά και η πρωϊότερη έναρξη θεραπείας.

Επιπλέον, επιτυγχάνεται πρωϊότερη και ακριβέστερη διάγνωση της νόσου, με προφανείς τις συνέπειες στην αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αντιμετώπισης και δεύτερον, επιτυγχάνεται σημαντική οικονομία στη διαχείριση των ασθενών, γεγονός που ενδιαφέρει ιδιαίτερα τα Εθνικά Συστήματα Υγείας αλλά και τους Ασφαλιστικούς Φορείς. Αυτό που πρέπει να σημειωθεί ιδιαίτερα είναι ότι η εφαρμογή της Τομογραφίας PET/CT είχε ως αποτέλεσμα την αλλαγή του χειρισμού του ογκολογικού ασθενούς σε ποσοστό 30-35%. Δηλαδή στο 1/3 των ασθενών με καρκίνο, η στρατηγική αντιμετώπισης που είχε σχεδιαστεί πριν γίνει η Τομογραφία PET/CT, άλλαξε μετά τα αποτελέσματα της απεικόνισης με τη μέθοδο αυτή. Το ποσοστό αυτό είναι σημαντικό όπως και τα οικονομικά οφέλη για ένα σύστημα Υγείας.

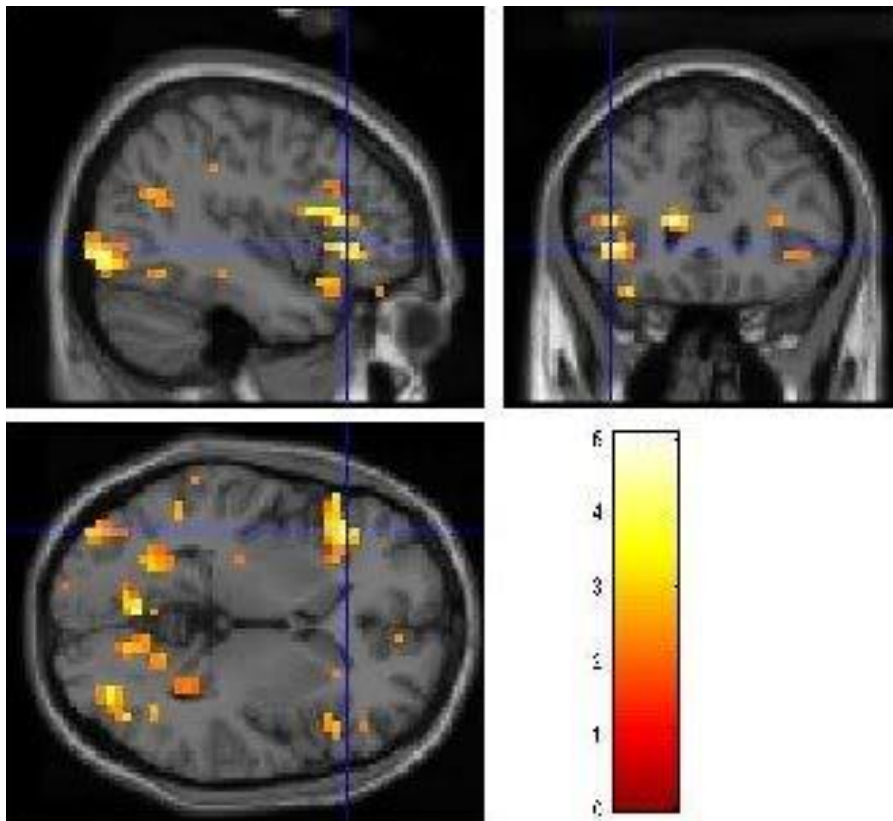
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Τι είναι η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (functional MRI – fMRI)



Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι μία καινούργια εφεύρεση. Μέσω της λειτουργικής απεικόνισης διερευνώνται οι λειτουργίες του εγκεφάλου και απεικονίζονται οι εγκεφαλοι ασθενών που πάσχουν από ψυχική διαταραχή. Κατά πρώτον θα εξεταστεί η έννοια του όρου “λειτουργική απεικόνιση”. Με αυτόν τον όρο εννοείται μια μέθοδος μέσω της οποίας γίνεται απεικόνιση μερών του εγκεφάλου τα οποία τίθενται σε λειτουργία μέσω κάποιου ερεθίσματος όπως η παρακολούθηση κάποιου φιλμ σε καθορισμένη χρονική περίοδο. Η μαγνητική απεικόνιση δεν πρέπει να συγχέεται με την “ανατομική απεικόνιση” καθώς μέσω της δεύτερης περιγράφεται ακριβώς η δομή ή η μορφή του εγκεφάλου. Αντίθετα μέσω της πρώτης αναφερθείσας απεικόνισης ενημερωνόμαστε για το βαθμό κατά τον οποίο ενεργοποιούνται τα διάφορα μέρη του εγκεφάλου σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Ωστόσο το fMRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για λειτουργική απεικόνιση, όσο και για ανατομική, χάρη στις διαφορετικού τύπου μετρήσεις που μας επιτρέπει να κάνουμε. [14]

Το fMRI στηρίζεται στην ενεργοποίηση της λειτουργίας των νευρώνων μετά από κάθε ερεθισμό όπως π.χ. να μιλήσουμε, να πιάσουμε ένα αντικείμενο ή να ψάξουμε κάτι στο οπτικό μας πεδίο. Τα κύτταρα ζητάνε αυτόματα επιπλέον αίμα, ώστε να αναπληρώσουν την ενέργεια που χάσανε κατά την ενεργοποίησή τους με αποτέλεσμα να πραγματοποιηθεί η μέτρηση της αύξησης στην ροή του αίματος .



Εικόνα 5: Λειτουργική Απεικόνιση Εγκεφάλου με MRI

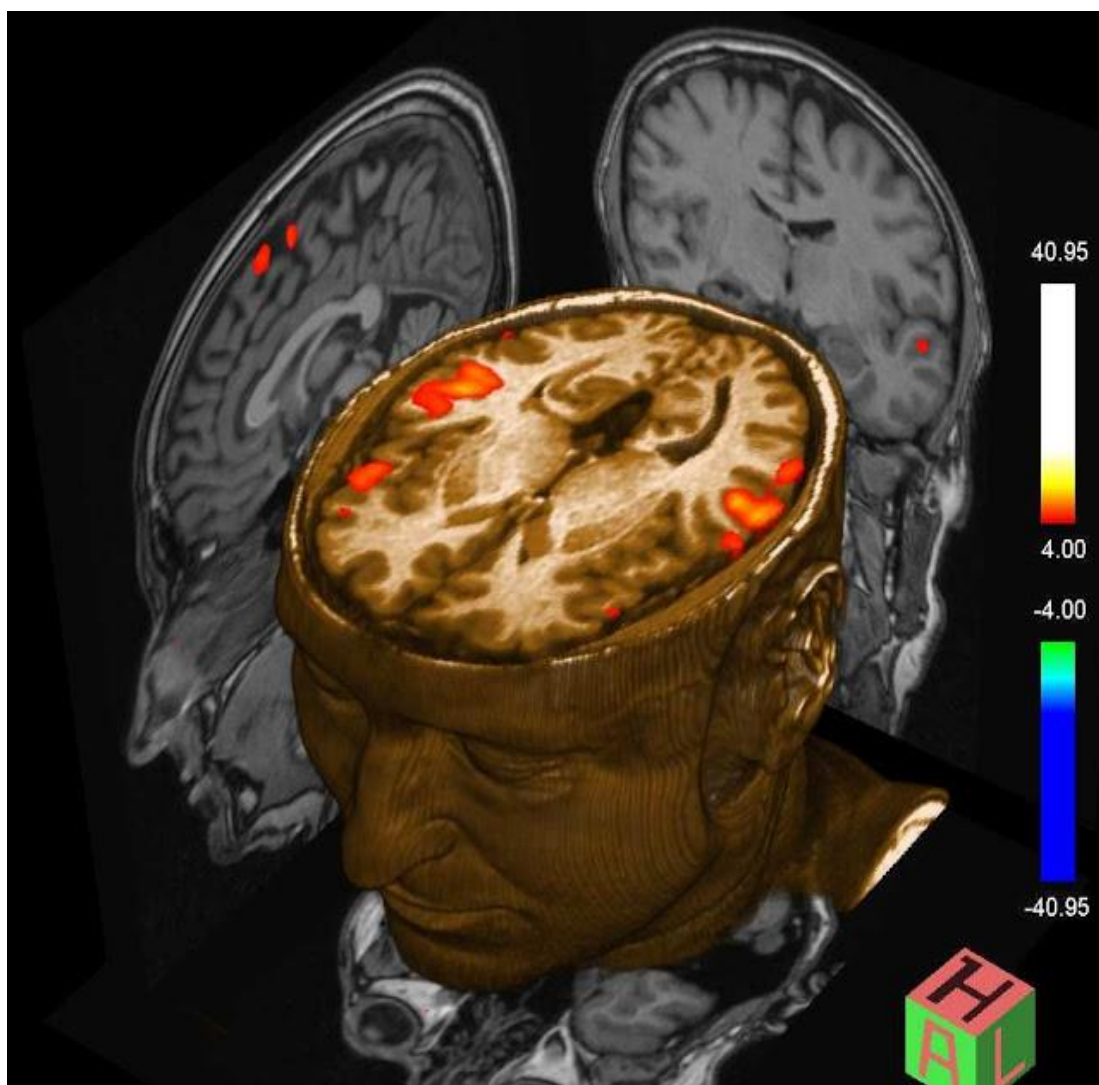
Σημαντικότερη κλινική εφαρμογή της λειτουργικής απεικόνισης σήμερα είναι η μελέτη των λειτουργιών των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου. Παράλληλα με την τεχνική αυτή που εφαρμόζεται όλο και συχνότερα λόγω των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζει είναι δυνατό να μελετηθεί η εξέλιξη της θεραπείας και της κατάστασης διαφόρων λειτουργιών του εγκεφάλου σε σχέση με την πορεία της νόσου στον χρόνο. Από τα παραπάνω προκύπτει πως το fMRI αναδεικνύεται ως το βασικό κλειδί με το οποίο μπορούν να παρατηρηθούν οι μηχανισμοί σκέψης, οι αντιδράσεις, οι διαδικασίες μάθησης και άλλες νοητικές δραστηριότητες ασθενών που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer.

Η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging- MRI), αποτελεί σήμερα τον εγκυρότερο τρόπο για να απεικονιστεί η ανατομία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αυτό συμβαίνει καθώς η MRI παρέχει υψηλή διακριτική ικανότητα ανατομικών δεδομένων. Πρωτίτερα, η λειτουργική διερεύνηση του εγκεφάλου γινόταν με τεχνικές όπως το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ή η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση ραδιοφαρμάκων, οι οποίες όμως προσφέρουν ευρήματα χαμηλής διακριτικής ικανότητας καθώς αποδίδουν ανάλυση μόνο μέχρι 5-10mm.

Το MRI εξελίχθηκε ταχέως και κυρίως στα πεδία που αποτελούν τη λεγόμενη «υπερταχεία» απεικόνιση. Έτσι χάρη σε καινούργιες μεθόδους είναι εφικτή μη επεμβατική μελέτη της ενεργοποίησης του φλοιού με χωρική διακριτική ικανότητα μικρότερης του ενός δευτερολέπτου και με χρονική διακριτική ικανότητα ελαχίστων mm.

Η μελέτη αυτή μέσω του MRI είναι αρκετά καινούργια και συνιστά μεγάλο τεχνολογικό «δέλεαρ». Ωστόσο, αποτελείται από ένα πλήθος ερευνών ως προς τις τεχνικές που εφαρμόζει και ως προς τα πορίσματα του, οι οποίες είναι ιδιαίτερες μακροσκελείς για να αναφερθούν σε μια μικρή ανασκόπηση.

Οι καινούργιες αυτές μέθοδοι οι οποίες συνοψίζονται με το γενικό όρο Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (functional MRI), έχουν διαδραματίσει μεγάλη πρόοδο στην ενδελεχή και λεπτομερειακή λειτουργική διερεύνηση και μελέτη των διαφορετικών μερών του εγκεφάλου. Έτσι καθίσταται φανερό ότι θα σημειωθεί και μεγάλη πρόοδος στην δυνατότητα νευρο-επιστημόνων να μελετήσουν διεξοδικά τις ανωτέρου επιπέδου νοητικές διεργασίες του ανθρώπου *in vivo* [26-29].



Εικόνα 6: Λειτουργική απεικόνιση εγκεφάλου (fMRI), η εικόνα ενός εγκεφάλου απεικονισμένη σε όλες του τις διαστάσεις. Με πορτοκαλί χρώμα σκιαγραφούνται τα μέρη του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται. Ο κορεσμός του χρώματος αντιστοιχεί στην ένταση του σήματος που λαμβάνει ο εγκέφαλος και ταυτόχρονα στο βαθμό ενεργοποίησης του συγκεκριμένου μέρους του εγκεφάλου που απεικονίζεται.

3.2 Ιστορικό

Ο Sherrington το 1890 διαπίστωσε πως οποιαδήποτε αλλαγή στην αιμοδυναμική απόκριση του εγκεφάλου σχετίζεται άμεσα με τη νευρωνική δραστηριότητα. Είναι γνωστό ότι η μεταφορά οξυγόνου γίνεται χάρη στις αιμοσφαιρίνες των ερυθρών κυττάρων από γειτονικά τριχοειδή αγγεία. Έτσι στις περιοχές που αυξάνεται η νευρωνική δραστηριότητα, καθώς οι νευρώνες καταναλώνουν το οξυγόνο, παρατηρείται αύξηση και της ροής του αίματος διάρκειας περίπου 1-5 δευτερόλεπτα. Η απόκριση αυτή αγγίζει το μέγιστο βαθμό ύστερα από 4-5 δευτερόλεπτα ενώ έπειτα η τιμή της γίνεται ξανά φυσιολογική. Έτσι, παρατηρούνται μεταβολές στις σχετικές συγκεντρώσεις της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης και δεοξυαιμοσφαιρίνης και μεταβάλλεται και ο όγκο του αίματος στο σημείο εκείνο ταυτόχρονα με την αύξηση ροής.

Η αιμοσφαιρίνη όταν οξυγονώνεται αποτελεί διαμαγνητικό υλικό. Αντίθετα όταν είναι αποξυγονωμένη είναι παραμαγνητικό υλικό. Έτσι, ανάλογα με το βαθμό οξυγόνωσης διαφοροποιείται και το σήμα μαγνητικού συντονισμού του αίματος. Αυτές οι αλλαγές των σημάτων γίνονται μέσω μιας συγκεκριμένης ακολουθίας παλμών Λειτουργικού Συντονισμού στην οποία αναφέρεται κανείς με τον όρο αντίθεση BOLD. Όταν εντοπίζεται υψηλό σήμα BOLD, συμπεραίνεται μειωμένη συγκέντρωση της δεοξυαιμοσφαιρίνης.

Χάρη στον λειτουργικό μαγνητικό συντονισμό (fMRI) είναι εφικτή η ύπαρξη δεδομένων, σύμφωνα με τα οποία παρατηρούνται διαφοροποιήσεις του σήματος BOLD. Αυτές οι διακυμάνσεις οφείλονται και στη μεταβολή της εγκεφαλικής ροής του αίματος και στην κατανάλωση οξυγόνου.

3.3 Λειτουργικές μελέτες εγκεφάλου

Μια από τις σπουδαιότερες εφαρμογές της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού είναι οι μελέτες της λειτουργίας του εγκεφάλου. Η διερεύνηση του εγκεφάλου γίνεται με μεθόδους με τις οποίες αποκομίζουμε πλήρη πληροφόρηση σχετικά με βασικές λειτουργίες του εγκεφάλου (λειτουργικές πληροφορίες). Δηλαδή, οι μέθοδοι αυτές όχι μόνο παρέχουν απεικόνιση της μορφής των ανατομικών δομών αλλά και υποδεικνύουν τις περιοχές που ενεργοποιούνται για όσο διαρκεί ένα ερέθισμα ή εκπόνηση μιας άσκησης. Γι αυτό το λόγο οι μελέτες αυτές της λειτουργίας του εγκεφάλου ανοίγουν νέους ορίζοντες στην κλινική εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας [26-29].

Μέχρι πρότινος η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού υπήρξε ο μοναδικός τρόπος για την απόκτηση λειτουργικών πληροφοριών του εγκεφάλου. Μέσω της φασματοσκοπίας μπορούσε να μελετηθεί ο μεταβολισμός σε κάποια παθολογική κατάσταση. Όμως μέσω αυτής της μεθόδου δεν υπήρχε δυνατότητα αρκετής χωρικής διακριτικής ικανότητας. Αυτό συμβαίνει καθώς οι μεταβολίτες χάρη στους οποίους παρέχονται οι πληροφορίες σχετικά με το σήμα, παρουσιάζουν χαμηλή συγκέντρωση στον εγκέφαλο. Αντίθετα με τη μέθοδο της λειτουργικής απεικόνισης η πληροφόρηση σχετικά με το σήμα

επιτυγχάνεται χάρη στα πρωτόνια. Αξίζει να σημειωθεί εδώ ότι με τον ίδιο τρόπο ακριβώς γίνεται και στη συμβατική μαγνητική τομογραφία. Υπάρχει όμως μια διαφοροποίηση. Με την πρώτη προαναφερθείσα μέθοδο η αντίθεση δεν προκύπτει μόνο από τις ήδη γνωστές παραμέτρους αντίθεσης αλλά και από άλλες φυσιολογικές διεργασίες οι οποίες παρατίθενται παρακάτω. [29-31].

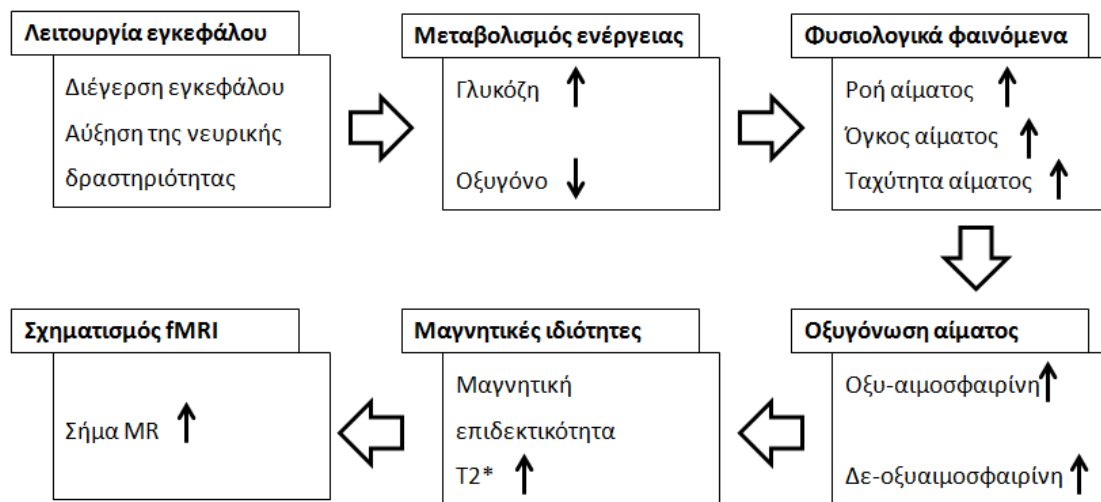
Οι μέθοδοι λειτουργικής απεικόνισης χωρίζονται σε τρεις βασικές κατηγορίες μελέτης. Αυτές είναι η εγκεφαλική ενεργοποίηση, η αιμάτωση σε μικροσκοπικό επίπεδο και η διάχυση.

3.4 Εγκεφαλική ενεργοποίηση

Χάρη στη μαγνητική τομογραφία [32,33], είναι δυνατή η απεικόνιση περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού που ενεργοποιήθηκαν χωρίς τη βοήθεια σκιαγραφικών ουσιών. Η κινητοποίηση του εγκεφάλου αντικατοπτρίζεται στις αλλαγές του μεταβολισμού σε συγκεκριμένες περιοχές και της αιμοδυναμικής κατάστασης. Υπάρχουν δύο βασικοί μηχανισμοί οι οποίοι ερμηνεύουν την αυξημένη ένταση του σήματος σε περιοχές του εγκεφάλου που έχουν ενεργοποιηθεί. Από αυτούς ο πρώτος βασίζεται στις μεταβολές της οξυγόνωσης του αίματος κατά τόπους, το οποίο μεταφέρει οξυγόνο στην περιοχή που έχει ενεργοποιηθεί. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται κατά τον μηχανισμό αυτό αναφέρονται με το ακρωνύμιο BOLD (Blood Oxygen Level Dependent). Ακολούθως ο δεύτερος μηχανισμός αφορά τα φαινόμενα εισροής [27,29].

3.4.1 Ακολουθίες τύπου BOLD

Κατά την περίοδο στην οποία ενεργοποιείται ο εγκέφαλος, οπότε και αυξάνεται ο μεταβολισμός, παρατηρείται και αύξηση της ροής του αίματος στη συγκεκριμένη περιοχή κατά 20 έως 40%, την ίδια στιγμή κατά την οποία η αύξηση του οξυγόνου που καταναλώνεται είναι μόλις 5%. Η ανυπαρξία αναλογίας αιμάτωσης της περιοχής και κατανάλωσης του οξυγόνου οδηγεί σε αυξημένη οξυγόνωση της συγκεκριμένης περιοχής που έχει ενεργοποιηθεί. Το αίμα που οξυγονώνεται παρουσιάζει αυξημένη επιδεκτικότητα (εστιακή αύξηση ενδοαγγειακής οξυ-αιμοσφαιρίνης) με αποτέλεσμα η σταθερά T2 να εμφανίζει μεγαλύτερη τιμή στη συγκεκριμένη περιοχή σε σχέση με τον υπόλοιπο εγκέφαλο που δεν ενεργοποιήθηκε. Έτσι λοιπόν χρησιμοποιώντας ακολουθίες με T2* προσανατολισμό παρουσιάζεται ισχυρότερο σήμα στις ενεργοποιημένες περιοχές (Εικόνα 7) [34-38].



Εικόνα 7: Πλήρης περιγραφή του τρόπου της λήψης σήματος μέσω του fMRI[13]

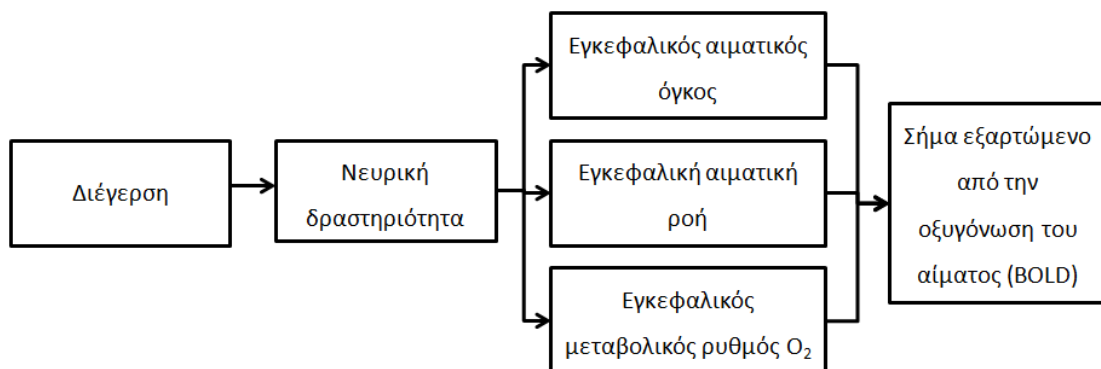
Το προηγούμενο σχεδιάγραμμα αποτελεί τύπο απεικόνισης και είναι ο λεγόμενος τύπος BOLD. Αυτός καθορίζεται κατά κόρον από την ένταση του στατικού μαγνητικού πεδίου, καθώς η μαγνητική επιδεκτικότητα είναι ανάλογη με την ένταση του πεδίου. Αυτό συνεπάγεται πως για να χρησιμοποιηθεί η ακολουθία τύπου BOLD απαιτείται η ύπαρξη μαγνητικού πεδίου υψηλής έντασης (>1.5T). Έτσι μέσω των ακολουθιών τύπου BOLD σε πεδίο 1.5T οι αλλαγές στο σήμα εξαιτίας της μαγνητικής επιδεκτικότητας των φαινομένων κυμαίνονται μεταξύ 1 έως 3%.

Κατά τις μελέτες ενεργοποίησης του εγκεφάλου για να μειωθεί στο ελάχιστο η επίδραση των φαινομένων εισροής στο αποτέλεσμα χρειάζεται προηγουμένως να μειωθεί στο ελάχιστο η αντίθεση T1 [33-38]. Αυτό δύναται να γίνει με τον κατάλληλο προγραμματισμό της ακολουθίας που χρησιμοποιείται.

3.4.2 Αντίδραση BOLD

Παραπάνω αναλύθηκε διεξοδικά πως για να μελετηθεί η εγκεφαλική λειτουργία βασικό κριτήριο είναι η οξυγόνωση της αιμοσφαιρίνης (οξυγονωμένος σίδηρος). Συγκεκριμένα, όταν η αιμοσφαιρίνη του αίματος οξυγονώνεται και άρα γίνεται διαμαγνητική, τότε δεν επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό ούτε το τοπικό μαγνητικό πεδίο ούτε ο χρόνος T2 στους ιστούς. Αντίθετα, όταν το αίμα αποξυγονώνεται δημιουργείται αποξυγονωμένη ατμόσφαιρα η λεγόμενη δεοξυ-αιμοσφαιρίνη, η οποία είναι παραμαγνητική καθώς περιέχει τέσσερα αδέσμευτα ηλεκτρόνια. Συνεπώς η δεοξυ-αιμοσφαιρίνη δύναται να διαταράξει το τοπικό μαγνητικό πεδίο σε μια περιοχή ιστών. Ο συνδυασμός οξυγονωμένης και αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης σε μια συγκεκριμένη περιοχή συνθέτει μια ισορροπία χωρικών και χρονικών αλλαγών η οποία ασκεί επίδραση στον χρόνο T2* που παρουσιάζεται στη συγκεκριμένη περιοχή, ενώ παράλληλα ευθύνεται και για τις μεταβολές στη μαγνητική επιδεκτικότητα [27].

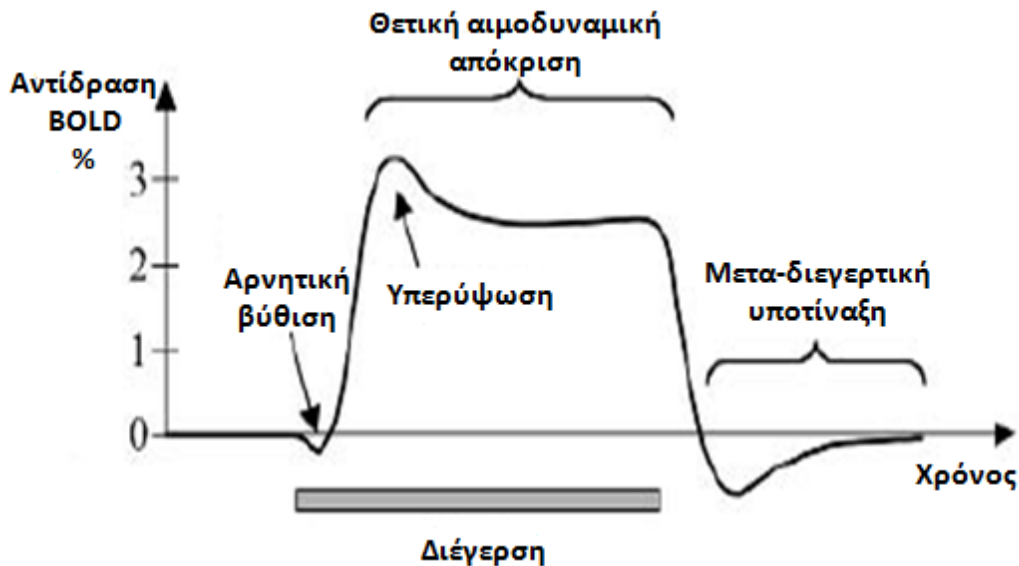
Η παραπάνω ισοστάθμιση οξυ-αιμοσφαιρίνης (οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης) και δεοξυ-αιμοσφαιρίνης (απ-οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης) εντός κάποιων εικονοστοιχείων ενδιαφέροντος συντελείται χάρη στην αλληλεπίδραση αρτηριακής αυτό-ρύθμισης και αγγειοδιαστολής σε μια συγκεκριμένη περιοχή. Πιο συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση κάποιων νευρώνων συνεπάγεται αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής (CBF), του εγκεφαλικού αιματικού όγκου (CBV) και της μεταφοράς οξυγόνου. Όμως, επειδή η ροή αίματος (CBF) παρουσιάζει μεγαλύτερη αύξηση από τον όγκο CBV, το οξυγόνο που μεταφέρεται εξαιτίας της ενεργοποίησης ξεπερνά τις μικρές αυξήσεις στις ανάγκες της περιοχής για οξυγόνο. Έτσι, η ξαφνική αύξηση ροής του αίματος (CBF) στις μικρές αρτηρίες δεν συνάδει με τον μεταβολισμό της περιοχής. Αυτό που συμβαίνει λοιπόν είναι ότι, επειδή το οξυγόνο που μεταφέρεται στην περιοχή ξεπερνά τις ανάγκες αυτής, το φλεβικό και τριχοειδικό δίκτυο αποκτούν πολύ μεγαλύτερη διαμαγνητική οξυ-αιμοσφαιρίνης (HbO₂) σε σχέση με αυτήν που υπήρχε στην περιοχή του εγκεφάλου πριν αυτή ενεργοποιηθεί. Συνεπώς η μεγάλη αυτή περιεκτικότητα μειώνει την επιρροή της παραμαγνητικής αιμοσφαιρίνης (Hb) στην ομοιογένεια του πεδίου. Ακολουθώς αυξάνεται το T2* καθώς και το σήμα στις T2*-σταθμισμένες εικόνες. Συνεπώς παρά το γεγονός ότι ο εγκεφαλικός αιματικός όγκος (CBV) είναι μικρός η ένταση του σήματος αυξάνεται κατά 1-10%, καθώς η μαγνητική επιδεκτικότητα αυξάνεται σε ευρεία περιοχή (Εικόνα 8) [27, 39, 40].



Εικόνα 8: Η μετατροπή διέγερσης σε αντίδραση BOLD [14].

Συγκεφαλαιώνοντας τα παραπάνω προκύπτει ότι μελετώντας το σήμα BOLD αρχικά διαπιστώνεται αυξημένη δεοξυ-αιμοσφαιρίνη (αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη). Όμως ύστερα από τη μεταβατική περίοδο μεταξύ ερεθίσματος και αντίδρασης, η νευρωνική δραστηριότητα προκαλεί αύξηση σε μεταβολικές ανάγκες που ερμηνεύονται ως αύξηση εισροής οξυγονωμένου αίματος Αυτό συνεπάγεται αύξηση του οξυγόνου στην περιοχή καθώς μεταφέρεται εκεί μεγαλύτερη ποσότητα από όση καταναλώνεται. Αυτό συνεπάγεται μείωση στην αναλογία δεοξυ-αιμοσφαιρίνη (απ-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη) στα voxels ενδιαφέροντος. Κατά τη μελέτη μιας τέτοιας ενεργοποίησης εικονοστοιχείου με BOLD fMRI, παρατηρείται ότι δευτερόλεπτα μετά την έναρξη της νευρωνικής δραστηριότητας, προκαλείται αύξηση του σήματος πάνω από το επίπεδο ελέγχου. Η αύξηση αυτή καταλήγει σε μια μέγιστη τιμή, η οποία ονομάζεται κορυφή της αιμοδυναμικής απόκρισης. Στην περίπτωση που η

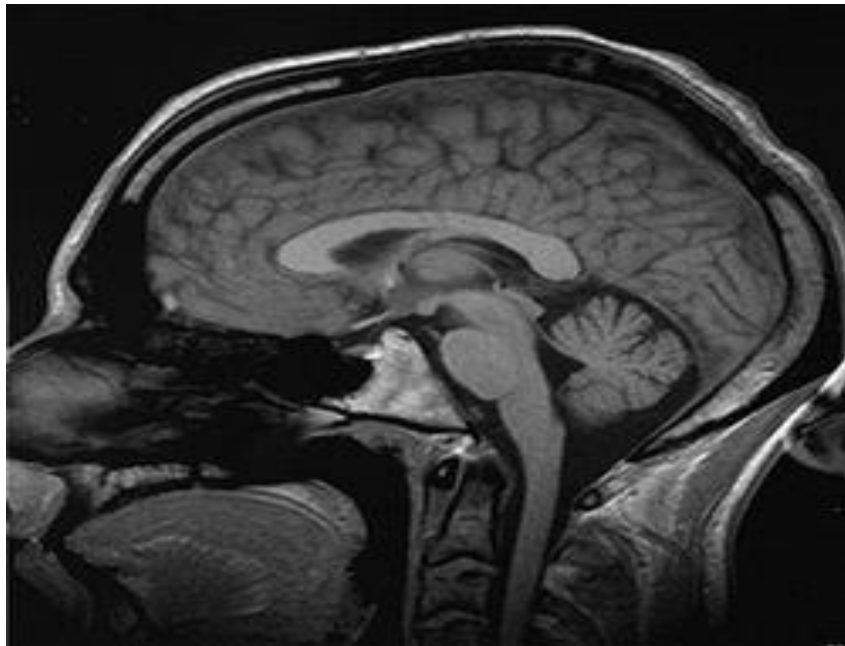
ενεργοποίηση από κάποιο ερέθισμα (νευρωνική δραστηριότητα) διαρκεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, η κορυφή γίνεται μια πιο σταθερή χρονικά κατάσταση. Στη συνέχεια, το σήμα BOLD εφόσον αγγίζει τη μέγιστη τιμή του μικραίνει σε πλάτος και οδηγείται για εκτεταμένη χρονική περίοδο σε επίπεδο κατώτερο του επιπέδου ελέγχου (baseline level). Αυτή η διαδικασία ονομάζεται μεταδιεγερτική υποτίναξη (Εικόνα 9) [27, 39, 41-43].



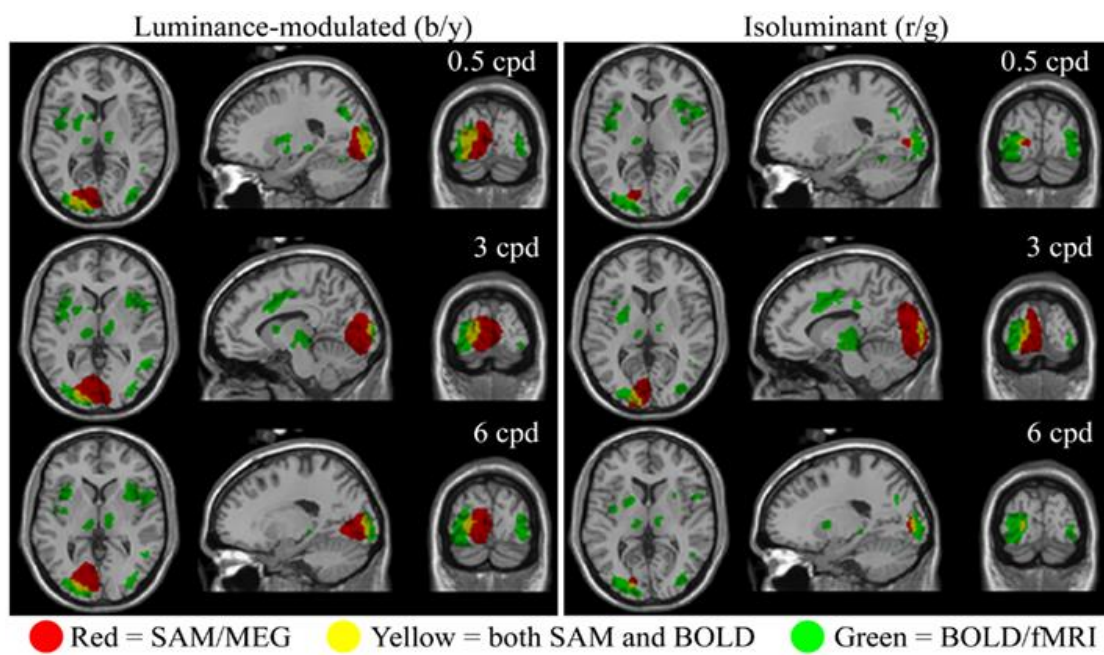
Εικόνα 9. Τα στάδια της αντίδρασης BOLD [4].

3.5 Τεχνικές

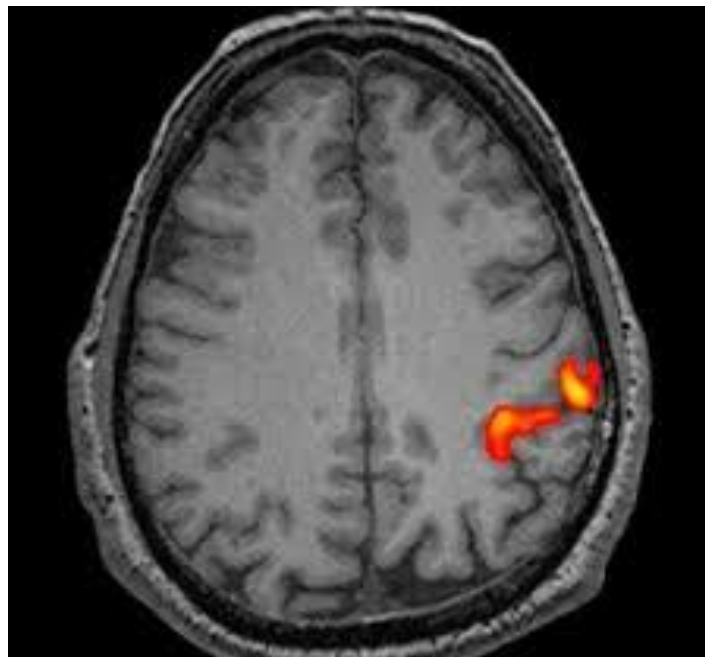
Για τη λήψη των αποτελεσμάτων χρησιμοποιούνται εικόνες ογκομετρικής λήψης με αντίθεση σταθμισμένη με βάση τις παραμέτρους χαλάρωσης T2 και T2*. Η ανάλυση των εικόνων είναι μέτρια. Η εμφάνισή τους γίνεται κάθε 1-4 δευτερόλεπτα. Ο όγκος της εικόνας σε κάθε ακμή παρουσιάζει μέγεθος 2-4 χιλιοστά. Κατά την πρόοδο της τεχνικής χάρη στην εφαρμογή υψηλότερων μαγνητικών πεδίων και πολυκαναλικών ανιχνευτών ραδιοκυμάτων, η χωρική διακριτικότητα αποτυπώνεται στο επίπεδο του χιλιοστού. Έτσι, εφόσον τα χρονικά ερεθίσματα διαχωρίζονται μέχρι και 2 δευτερόλεπτα, ο ολικός χρόνος της απόκρισης BOLD σε ένα σύντομο ερέθισμα έχει διάρκεια 15 δευτερολέπτων περίπου.



Εικόνα 10: Μεση τομή δομικού MRI



Εικόνα 11: Χωρικοί εντοπισμοί μέσω αποτυπώσης μετρήσεων με BOLD / fMRI



Εικόνα 12: Απεικόνιση του εγκεφάλου με λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού fMRI

Το fMRI για να υπάρξουν σωστά αποτελέσματα χρειάζεται μέσω του fMRI προϋποτίθενται γνώσεις από τις εξής επιστήμες:

Κατά πρώτον χρειάζονται οπωσδήποτε από την επιστήμη της Φυσικής γνώσεις που αφορούν την χρήση του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού, την απεικόνιση του και την ερμηνεία του σήματος.

Κατά δεύτερον απαιτούνται γνώσεις Ψυχολογίας. Αυτό συμβαίνει καθώς τα πειράματα ως επί το πλείστον είναι γνωσιοψυχολογικά, γνωσιακά ψυχοφυσιολογικά, και ψυχοφυσικά. Σ' αυτά τα πειράματα το fMRI μαζί με συμπεριφορικά δεδομένα χρησιμοποιεί και ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα για την πρόσληψη επιπρόσθετων δεδομένων.

Επίσης προαπαιτούνται γνώσεις Νευροανατομίας ούτως ώστε να μελετηθούν τα απεικονιζόμενα σε συνδυασμό με τα όσα είναι ήδη γνωστά.

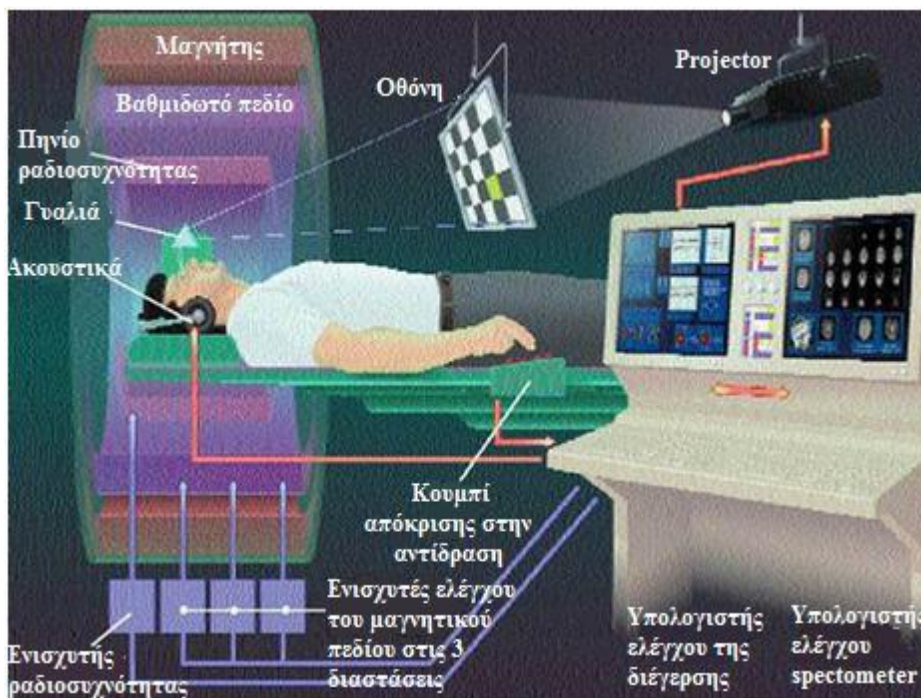
Επιπλέον, φυσικά είναι απαραίτητη και η στατιστική καθώς έτσι είναι δυνατή η σωστή απεικόνιση των δεδομένων, ενώ χάρη σε αυτήν αποκλείεται και η πιθανότητα λανθασμένων συμπερασμάτων.

Τέλος προϋποτίθενται και οι γνώσεις Ηλεκτροφυσιολογίας. Χάρη σε αυτή την επιστήμη είναι δυνατό να μελετηθεί η συμπεριφορά των νευρώνων ύστερα από ερεθίσματα ηλεκτροφυσιολογικά καθώς και να διεξαχθούν συμπεράσματα λαμβάνοντας υπόψη όσα είναι ήδη γνωστά σχετικά με τη συμπεριφορά των νευρώνων.

3.6 Τύποι fMRI

Για την λήψη εικόνων fMRI χρησιμοποιείται μέθοδος echoplanar imaging [47], η οποία σε αντίθεση με το BOLD είναι ταχεία και ευαίσθητη. Σύμφωνα με αυτήν ο ασθενής εφόσον τεθεί στο μαγνήτη γίνεται αποδέκτης ερεθισμάτων ή καλείται να εκτελέσει συγκεκριμένες διεργασίες. Τα ερεθίσματα κατά κύριο λόγο είναι οπτικά και ακουστικά και στόχο έχουν να διεγείρουν τον κινητικό φλοιό του εγκεφάλου. Οι

παραπάνω ενέργειες εκτελούνται κατά διαφορετικά χρονικά διαστήματα, ενώ δύναται να υπάρχουν και διαστήματα αδράνειας και χαλάρωσης. Ο σχεδιασμός πειράματος δεν είναι πάντα ο ίδιος αλλά εξαρτάται από το ιατρικό πρόβλημα (π.χ. την εγκεφαλική διαταραχή) ή το θέμα που διερευνάται. Δύο είναι τα ειδή σχεδιασμού: και η ονομασία αυτών είναι ο block και ο event related σχεδιασμός. Αν κριθεί απαραίτητο είναι δυνατό να γίνει συνδυασμός και των δυο.[25],[28]



Εικόνα 13: Προαπαιτούμενος εξοπλισμός για την πραγματοποίηση ενός πειράματος fMRI

- *Σχεδιασμός Block*

Κατά το σχεδιασμό αυτό το ερέθισμα εμφανίζεται εκτεταμένα για συγκεκριμένη χρονική περίοδο η οποία ονομάζεται block. Τα blocks ενεργοποίησης διαδέχονται baseline και resting-blocks, κατά τα οποία ο ασθενής είτε βρίσκεται σε κατάσταση ξεκούρασης είτε γίνεται δέκτης κάποιου ερεθίσματος. Με τον όρο block νοείται είτε ένα είδος ερεθίσματος το οποίο εξελίσσεται για μεγάλη χρονική περίοδο είτε πολλά είδη τα οποία διαδέχονται το ένα το άλλο με ταχύ ρυθμό. Από την άλλη όμως, υπάρχει φυσικά η επιλογή να εφαρμοστούν διάφορα είδη ερεθισμάτων, εκ των οποίων το καθένα θα έχει και διαφορετικό block. Κατά αυτόν τον τρόπο μπορούν να παρατηρηθούν διάφορα είδη block και να συμπεριληφθούν σε μια μελέτη. Πρέπει όμως να σημειωθεί εδώ ότι σε κάθε block-σχεδιασμό ο υπολογισμός των αντιδράσεων γίνεται με χρήση του μέσου όρου.

Κρίνοντας το σχεδιασμό block διακρίνεται ένα σπουδαίο του προτέρημα, ότι δηλαδή προσφέρει καλύτερο λόγο σήματος προς θόρυβο. Αυτό συμβαίνει καθώς κατά το σχεδιασμό αυτό γίνεται χρήση

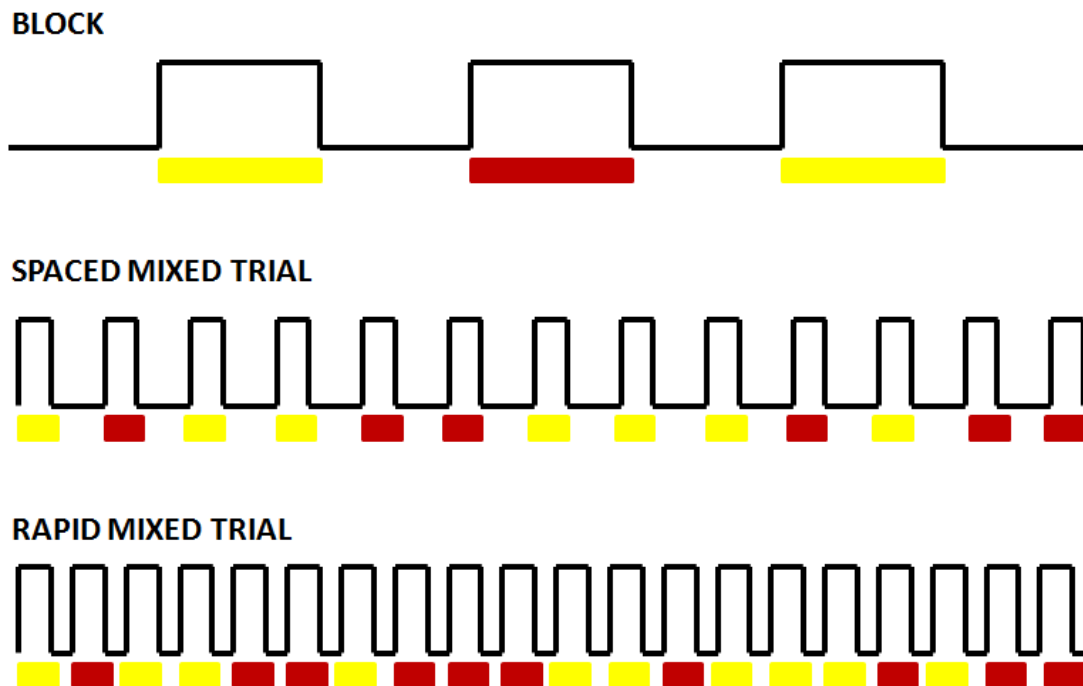
μεγαλύτερου όγκου δεδομένων για να υπολογιστεί ο μέσος όρος των αντιδράσεων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να εντοπίζονται καλύτερα οι ενεργοποιημένες περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού. Όμως ο σχεδιασμός αυτός έχει και μειονεκτήματα. Συγκεκριμένα δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί σωστά η αιμοδυναμική απόκριση για ένα απλό ερέθισμα. Και αυτό γιατί το ερέθισμα εμφανίζεται σε ταχύ ρυθμό ούτως ώστε να υπάρχει επικάλυψη των αντιδράσεων, η οποία καθώς δεν είναι γραμμική, οδηγεί σε ακόμα πιο δύσκολη εκτίμηση του σχήματος της αιμοδυναμικής απόκρισης. Ακόμα, στα πλεονεκτήματα του σχεδιασμού block πρέπει να προστεθεί ότι αυτός ο σχεδιασμός δύναται να εφαρμοστεί σε περισσότερες περιπτώσεις, καθώς τα πειράματα block δεν είναι ιδιαίτερος απαιτητικά. Ένα σημαντικό και τελευταίο προσόν του συγκεκριμένου σχεδιασμού είναι, ότι καθώς ο υπολογισμός των αντιδράσεων γίνεται με μέσο όρο, οι ανακρίβειες που λαμβάνουν χώρα στον συγχρονισμό του μαγνήτη με τον εξοπλισμό παροχής των ερεθισμάτων, τον χρονισμό των ερεθισμάτων ή την τυχαιότητα των ερεθισμάτων δεν αποτελούν τόσο μεγάλο πρόβλημα όσο στα event related πειράματα [27].

- *Σχεδιασμός event related*

Κατά τον σχεδιασμό αυτόν η διέγερση δεν εμφανίζεται σε μορφή block αλλά σε ένα είδος ερεθισμάτων και στον ασθενή εμφανίζονται σε τυχαία σειρά τα είδη ερεθισμάτων σε όλες τις καταστάσεις. Πρέπει να σημειωθεί ότι η τυχαία σειρά με την όποια εμφανίζονται τα ερεθίσματα στον ασθενή δεν επιτρέπουν την εξοικείωση του με τις συνθήκες του πειράματος, όπως συμβαίνει στο σχεδιασμό block, και εξασφαλίζονται έτσι διαφορετικές αντιδράσεις για το ίδιο ερέθισμα οι οποίες συμβάλουν σημαντικά στη μελέτη.

Συγκρίνοντας το σχεδιασμό event related με τον σχεδιασμό block, ο πρώτος αναφερθείς παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα. Αναλυτικότερα κατά τη διέγερση στον σχεδιασμό block η αντίδρασή του ασθενή μπορεί να διακοπεί, καθώς λόγω της γνωσιακής συμπεριφοράς του αυτός ενδέχεται να διερωτηθεί για το χρόνο κατά τον οποίο θα εμφανιστεί το επόμενο ερέθισμα ή για το τι είδους ερέθισμα θα μπορούσε να είναι αυτό. Αντιθέτως, στο σχεδιασμό event related κάτι τέτοιο αποφεύγεται καθώς τα ερεθίσματα εμφανίζονται με τυχαία σειρά γεγονός το οποίο δεν επιτρέπει και την εξοικείωση του ασθενή με τις συνθήκες του πειράματος.

Επιπλέον, κατά τον σχεδιασμό event related οι αντιδράσεις μπορούν να ταξινομηθούν σε κατηγορίες ανάλογα με την επίδοση του ασθενή και έτσι να μελετηθούν οι διαφορές μεταξύ διαφορετικών αντιδράσεων για το ίδιο ερέθισμα. Ένα ακόμα προτέρημα αυτού του πλεονεκτήματος είναι η ικανότητα χρήσης του λεγόμενου oddball παραδείγματος και η μελέτη απρόβλεπτων ερεθισμάτων [49,50].



Εικόνα 14: Τύποι πειράματος fMRI.

3.7 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα μεθόδου

Το βασικό μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι το σήμα BOLD αποτελεί μόνο έμμεση ένδειξη νευρωνικής δραστηριότητας. Αυτό συμβαίνει καθώς είναι δυνατό ακόμα και μη-νευρωνικές αλλαγές στο σώμα να επηρεάσουν το σήμα BOLD. Αυτές έχουν σχέση κυρίως με την νευρωνική είσοδο της περιοχής και όχι με την έξοδό της. Συνεπώς είναι δυνατό, ακόμα και χωρίς να ενεργοποιηθεί νευρώνας σε μια περιοχή, να εντοπιστεί σήμα BOLD. Επιπροσθέτως ένα ακόμα εμπόδιο στη χρήση αυτής της μεθόδου είναι ότι στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου δεν υπάρχει η ίδια αιμοδυναμική δραστηριότητα.

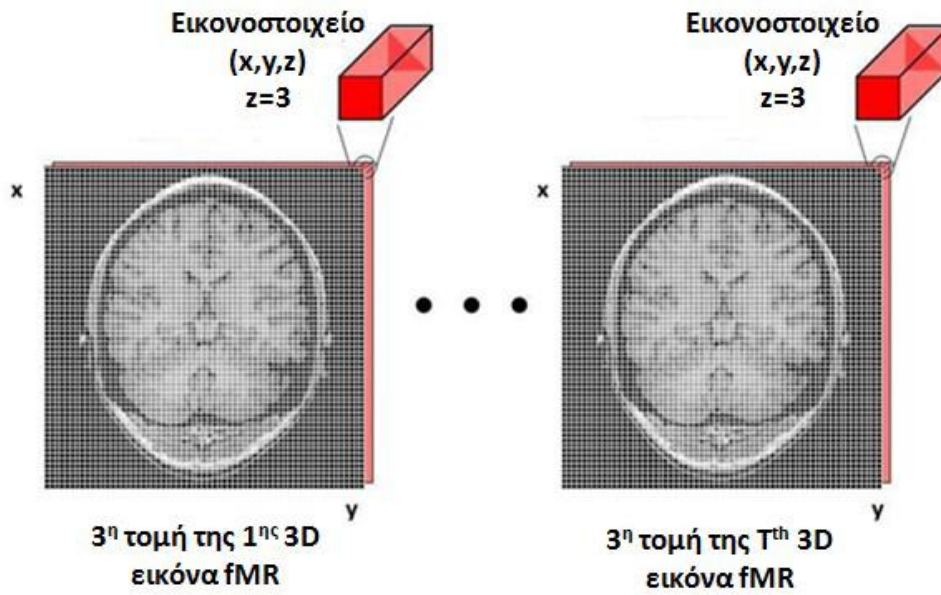
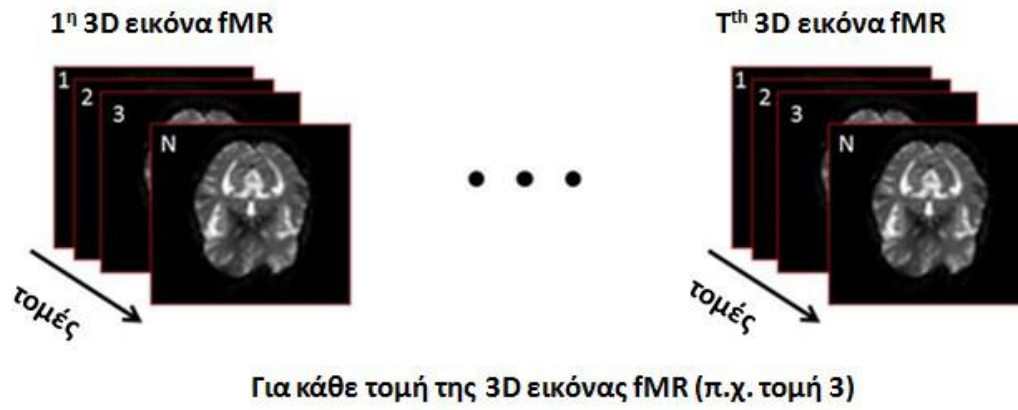
Από την άλλη τα δεδομένα του ΛΑΜΣ δίνουν περισσότερες πληροφορίες για την περιοχή και όχι για τον τρόπο που εξελίσσεται μια νευρωνική διεργασία. Επίσης ένα σημαντικό πλεονέκτημα του fMRI είναι ότι αποτελεί μία μη επεμβατική μέθοδο, γεγονός που επιτρέπει πειράματα χωρίς κίνδυνο ακτινοβολίας για τα οποία δεν υπάρχει περιορισμός ως προς τη χρονική τους διάρκεια. Τέλος στα θετικά χαρακτηριστικά της μεθόδου συμπεριλαμβάνεται και η πολύ καλή χωρική ανάλυση που προσφέρει σε σύγκριση με άλλες μεθόδους καταγραφής, όπως το Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. [9], [12], [25]

3.8 Χωρική και χρονική ανάλυση της απεικόνισης fMRI

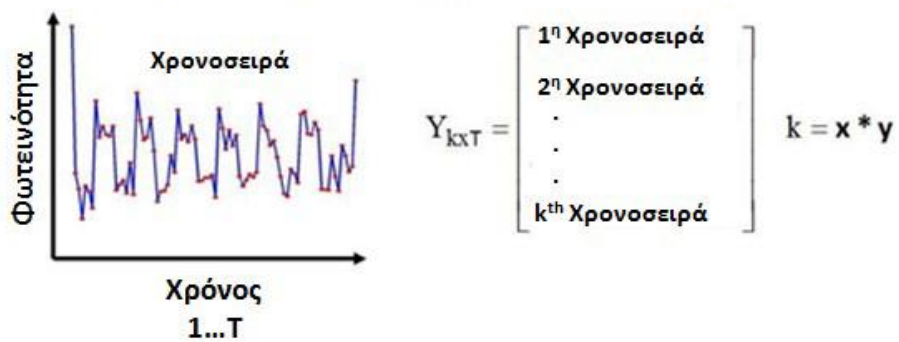
Το fMRI αποτελεί τη μέθοδο απεικόνισης που χρησιμοποιείται ευρέως. Αυτό συμβαίνει καθώς έχει καλή χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα. Κατά πρώτον με τον όρο χωρική διακριτική ικανότητα της μεθόδου fMRI νοείται η ικανότητα της μεθόδου για εντοπισμό της μικρότερης ενεργοποιημένης περιοχής. Σημαντικοί παράμετροι που δυσχεραίνουν τον εντοπισμό μιας ενεργοποιημένης περιοχής είναι ο περιορισμένος χρόνος απεικόνισης και ο λόγος σήματος προς θόρυβο. Πιο συγκεκριμένα μικρότερα voxels από τη μια σημαίνουν μικρότερο λόγο σήματος προς θόρυβο, από την άλλη όμως επιτρέπουν τον εντοπισμό μικρότερων ανατομικών δομών και μικρότερων ενεργοποιημένων περιοχών, δηλαδή αποδίδουν καλύτερα χωρική διακριτική ικανότητα. Κατά δεύτερον με τον όρο χρονική διακριτική ικανότητα χαρακτηρίζεται ο μικρότερος χρόνος που απαιτείται μεταξύ δύο διαφορετικών ερεθισμάτων για να παράξουν δύο ξεχωριστές και διακριτές μεταξύ τους αντιδράσεις στην ίδια περιοχή του εγκεφάλου. Με το fMRI είναι δυνατόν να επιτευχθεί υψηλή διακριτική ικανότητα χάρη στο σύντομο χρόνο λήψης. Όμως, παράγοντες που περιορίζουν και τη χρονική διακριτική ικανότητα του fMRI είναι η ακαθόριστη ενδογενής αιμοδυναμική απόκριση και ο περιορισμένος λόγο σήματος προς θόρυβο [52-54].

3.8.1 fMRI χρονοσειρές

Συγκρίνοντας τις εικόνες fMRI με τις ανατομικές εικόνες μαγνητικού συντονισμού προκύπτει ότι οι πρώτες είναι T2*-σταθμισμένες εικόνες με μικρότερη χωρική διακριτική ικανότητα από τις δεύτερες. Όμως οι εικόνες fMRI έχουν διαφορετική αντιμετώπιση από τις ανατομικές εικόνες. Συγκεκριμένα υπάρχει ένας καθορισμένος χρονικός ρυθμός με τον οποίο συγκεντρώνονται ενώ η σύνθεση τους προσφέρει ένα σύνολο τρισδιάστατων εικόνων. Από κάθε μία από τις εικόνες του συνόλου συγκεντρώνεται η φωτεινότητα κάθε εικονοστοιχείου σε ένα διάνυσμα. Αυτό ονομάζεται χρονοσειρά. (Εικόνα 15) [38,51].



Εξάγονται οι χρονοσειρές του κάθε εικονοστοιχείου



Εικόνα 15: Σχηματισμός χρονοσειράς fMRI.

3.9 Εφαρμογές της τεχνικής fMRI

Η μέθοδος fMRI αποκτά όλο και περισσότερες εφαρμογές. Αυτές χωρίζονται σε δύο είδη. Πρώτο είδος εφαρμογών της είναι η γνωσιακή νευροεπιστήμη και δεύτερο οι κλινικές εφαρμογές. Στο πρώτο είδος εφαρμογών εντάσσονται αυτές με τις οποίες είναι δυνατό να βρεθούν οι περιοχές που είναι υπεύθυνες για τις διαφορετικές ανθρώπινες λειτουργίες. Επίσης, συμπεριλαμβάνονται οι εφαρμογές που διερευνούν τον τρόπο με τον οποίο γίνεται η ρύθμιση της λειτουργίας των περιοχών του εγκεφάλου ως αποτέλεσμα των ερεθισμάτων, των οποίων οι περιοχές αυτές γίνονται αποδέκτες. Επίσης, σ' αυτήν την κατηγορία συγκαταλέγονται οι εφαρμογές με τις οποίες γίνεται η προσπάθεια για την κατανόηση των μηχανισμών μάθησης, για τον ορισμό δικτύων του εγκεφάλου τα οποία είναι υπεύθυνα για γνωσιακές διαδικασίες. Τέλος στην ίδια κατηγορία συμπεριλαμβάνεται και ο συνδυασμός του fMRI με ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές. Από την άλλη στη δεύτερη κατηγορία συγκαταλέγονται εφαρμογές του fMRI με τις οποίες απεικονίζονται ενεργοποιημένες περιοχές του εγκεφάλου, έπειτα από κάποια βλάβη. Επίσης εντάσσονται εφαρμογές χάρη στις οποίες είναι δυνατό να παρακολουθείται η αναδιοργάνωση ή η αποκατάσταση εγκεφάλου που υπέστη κάποια βλάβη. Τέλος, εδώ συμπεριλαμβάνονται εφαρμογές οι οποίες προσφέρουν δείκτες ή πρότυπα για τη διάγνωση ασθενειών. [38], [55-57]

3.9.1 Γνωσιακή νευροεπιστήμη

Οι νευροφυσιολογικές μελέτες έχουν ως πρώτο και βασικό μέλημα τον εντοπισμό της εγκεφαλικής λειτουργίας. Ειδικότερα μέσω του fMRI είναι δυνατό να εντοπιστούν οι περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες είναι υπεύθυνες για κύριες λειτουργίες όπως η όραση, η κίνηση, η αίσθηση, η ομιλία και η μνήμη. Ένας ακόμα στόχος της γνωσιακής νευροεπιστήμης είναι να κατανοηθεί ο τρόπος με τον οποίο η λειτουργία μιας περιοχής του εγκεφάλου να επηρεαστεί από την εγκεφαλική λειτουργία μιας άλλης περιοχής. Πιο συγκεκριμένα π.χ. έχει μελετηθεί πως η αντίδραση του εγκεφάλου στο άγγιγμα ενός έμψυχου ή άψυχου σώματος διαμορφώνεται από ένα οπτικό ερέθισμα. Ένα εξίσου σημαντικό μέλημα της συγκεκριμένης επιστήμης είναι να κατανοηθούν οι μηχανισμοί μάθησης του ανθρώπινου εγκεφάλου. Ως αποτέλεσμα του συνδυασμού όλων των παραπάνω κατέστη δυνατό να οριστούν δίκτυα των περιοχών του εγκεφάλου, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις ποικίλες γνωσιακές διεργασίες [55].

Στην κατηγορία της γνωσιακής νευροεπιστήμης υπάγεται και ο συνδυασμός της μεθόδου fMRI με ηλεκτροφυσιολογικές τεχνικές. Ένα παράδειγμα αποτελεί ο συνδυασμός του fMRI με το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Αποτέλεσμα της συνδυαστικής μελέτης της υψηλής χωρικής και χρονικής διακριτικής ικανότητας που προσφέρουν και οι δύο τεχνικές, είναι να προκύψουν σημαντικές πληροφορίες για την εγκεφαλική λειτουργία. Όλες οι παραπάνω μελέτες είναι επιτυχείς όταν διεξάγονται ως πειράματα, οπότε και οι συνθήκες μπορούν να είναι ιδανικές και να ελέγχονται. Ειδικότερα στα πειράματα παίρνουν μέρος, εθελοντές (υγιείς και πάσχοντες) οι οποίοι δέχονται διαφορετικά ερεθίσματα ανάλογα με το πιο είναι κάθε φορά το αντικείμενο της μελέτης.

3.9.2 Κλινικές εφαρμογές της fMRI

Χάρη στη χρήση της αντίθεσης BOLD κατά την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ενισχύθηκε η χρήση της fMRI για έρευνες που αφορούν λειτουργίες του εγκεφάλου ενώ εκτελούνται αισθητηριακές, κινητικές και γνωσιακές διεργασίες, καθώς και η απεικόνιση εγκεφάλου ανθρώπων με ψυχικές διαταραχές [56,57].

Η μέθοδος fMRI εκτός από τις πειραματικές μελέτες, χρησιμοποιήθηκε και στην κλινική πράξη. Συνέπεια ήταν η πρόοδος των προσπαθειών όσον αφορά την κατανόηση του εγκεφάλου ασθενών. Βέβαια, κατά τη διάρκεια των πειραμάτων επικρατούν οι ιδανικές συνθήκες εργαστηρίου. Αντίθετα κατά την κλινική πρακτική είναι απαραίτητο να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε κάποιες παραμέτρους, ώστε να διεξαχθούν μελέτες υψηλής ποιότητας. Οι παράμετροι αυτές είναι αρκετές. Πρώτον και σημαντικότερον απαιτείται οπωσδήποτε τόσο ποσοτική όσο και ποιοτική επάρκεια ιατρικού προσωπικού κατά τη διεκπεραίωση της εξέτασης. Στη συνέχεια αναφορικά με τον ασθενή είναι απαραίτητη η συνεργασία του, η σωστή προετοιμασία του, αλλά το κυριότερο όλων είναι να διασφαλιστεί ο ασθενής από οποιοδήποτε κίνδυνο. Επίσης, πολύ σημαντικό είναι να οργανωθούν σωστά τα παραδείγματα που πρόκειται να διεξαχθούν, ενώ επιβάλλεται να ελεγχθούν οι δυνατότητες του μαγνήτη. Επιπροσθέτως, πρέπει να διασφαλιστεί η σωστή λειτουργία του συστήματος ελέγχου και συντονισμού των ερεθισμάτων με τη λήψη των εικόνων. Τελευταίο, αλλά βασικό στάδιο είναι η ανάλυση και η παρουσίαση των δεδομένων. Με τη σωστή εκτέλεση όλων των παραπάνω ενεργειών είναι δυνατή η εφαρμογή του fMRI στη διαδικασία του προεγχειρητικού σχεδιασμού, της διάγνωσης ασθενειών όπως η επιληψία και η νόσος Alzheimer, καθώς και της θεραπείας αποκατάστασης [55-57].

Από όλα τα προηγηθέντα είναι εύκολο να αντιληφθεί κανείς τη σπουδαία σημασία της εφαρμογής του fMRI στον προ-εγχειρητικό σχεδιασμό των όγκων που εμφανίζονται στον εγκέφαλο. Χάρη στον ακριβή εντοπισμό των όγκων και την γνώση της ιστολογικής διαβάθμισης που αποκτούνται με τη μέθοδο fMRI, είναι δυνατή η διαχείριση των όγκων ούτως ώστε να καταστεί εφικτή η πλήρης απομάκρυνσή τους. Η επιτυχία αυτών των διενεργειών οφείλεται στη λήψη ανατομικών εικόνων. Ωστόσο απαιτείται σοβαρή εξέταση ούτως ώστε η απομάκρυνση του όγκου να μην προκαλέσει βλάβη σε άλλες ζωτικές εγκεφαλικές λειτουργίες του ασθενή όταν υπάρχει εγγύτητα του όγκου με τις γύρω φλοιώδη περιοχές. Σ' αυτό ακριβώς το σημείο είναι τεράστια η συνεισφορά της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Επίσης, καίρια είναι και η προσφορά του fMRI εκτός από τα παραπάνω και στην σωστή οργάνωση της ακτινοθεραπείας καθώς αυτή συχνά επιβάλλεται σε τέτοιες περιπτώσεις [55-57].

Κάτι εξίσου σπουδαίο στο οποίο έχει συνεισφέρει η μέθοδος fMRI είναι στην παρακολούθηση της αναδιοργάνωσης του φλοιού του εγκεφάλου ατόμων τα οποία υπέστησαν κάποιο βαρύ η ελαφρύ εγκεφαλικό επεισόδιο. Αναλυτικότερα με τη μέθοδο fMRI αποκτάται η χωρική απεικόνιση της ανακτώμενης λειτουργίας του κινητικού φλοιού και της ομιλίας καθώς έχει αποδειχτεί ότι η ανάκτηση της λειτουργίας σε αυτές τις περιοχές σχετίζεται με την πλαστικότητα του εγκεφάλου, κατέστη δυνατή η πρόοδος όσον αφορά την θεραπεία του εγκεφαλικού [55-57].

Πρέπει ακόμα να επισημανθεί η σημαντική συνεισφορά της τεχνικής fMRI στη διάγνωση ασθενειών όπως η επιληψία, η άνοια, οι ψυχικές διαταραχές κ.α.. Αυτό επετεύχθη καθώς με το fMRI απεικονίζεται ο τρόπος με τον οποίο οι διάφορες ασθένειες επηρεάζουν τη λειτουργία του εγκεφάλου όπως επίσης και ο τρόπος με τον οποίο η εγκεφαλική λειτουργία διαφοροποιείται μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων [55-57].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

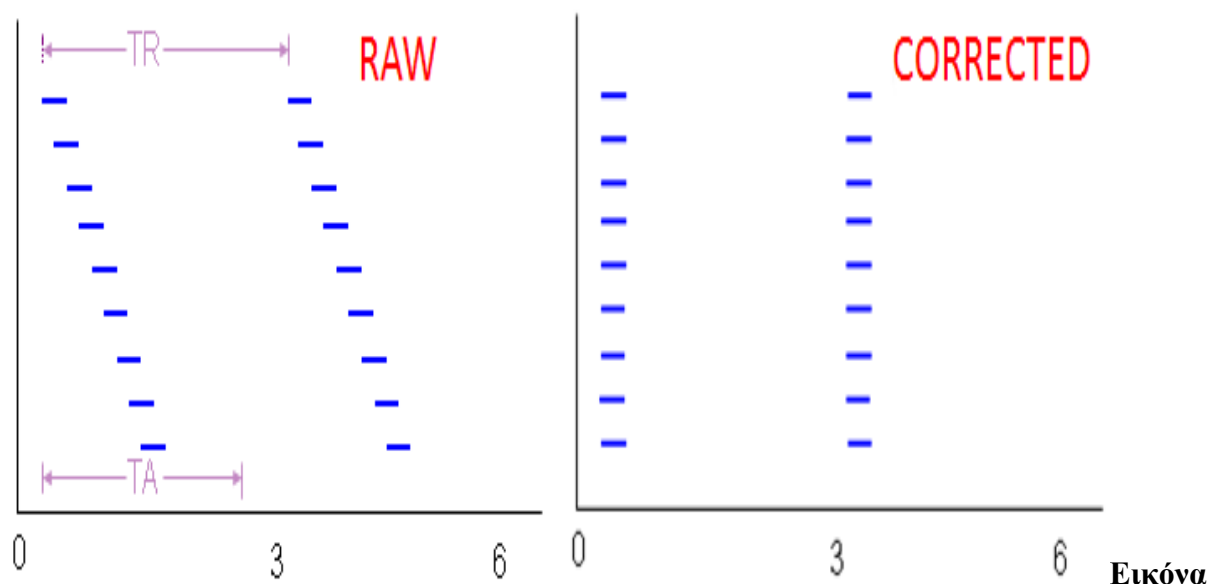
4.1 Προεπεξεργασία εικόνων fMRI

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η λειτουργική απεικόνιση είναι μια μέθοδος μη επεμβατική της οποίας η προσφορά αποδεικνύεται σπουδαία όσον αφορά τη μελέτη του ανθρώπινου εγκεφάλου. Ειδικότερα λαμβάνονται εικόνες με τη χρήση ταχείων ακολουθιών παλμών, όπως η ακολουθία echo planar imaging (EPI) [47]. Μέσω αυτών των εικόνων μετρώνται οι εξαρτώμενες από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος αλλαγές (BOLD signal changes) οι οποίες εμφανίζονται στο σήμα εξαιτίας της αυξημένης νευρικής δραστηριότητας. Αυτή η δραστηριότητα μεταβάλλει το σήμα σε σημείο που να πλησιάζει πολύ τα επίπεδα θορύβου οπότε με τη χρήση διαφόρων μεθόδων ανάλυσης καθίσταται δυνατό να εντοπιστούν οι περιοχές με εγκεφαλική δραστηριότητα. Μετά τη συλλογή των δεδομένων fMRI ακολουθεί η διαδικασία ανάλυσης τους. Αυτή διακρίνεται σε δύο στάδια. Το πρώτο είναι το στάδιο προεπεξεργασίας το δεύτερο είναι αυτό της στατιστικής ανάλυσης τους. Κατ' αρχήν όσον αφορά το πρώτο στάδιο πρέπει να σημειωθεί ότι αυτό είναι καίριας σημασίας, αφού από την προεπεξεργασία των δεδομένων προκύπτουν τα αποτελέσματα της ανάλυσης τα οποία επιβάλλεται να είναι ακριβή και έγκυρα, καθώς σκοπός αυτής της προεπεξεργασίας είναι να απομονωθεί το σήμα fMRI, αφού προηγουμένως απομακρυνθεί κάθε πηγή θορύβου. Πηγή θορύβου ενδέχεται να είναι μια κίνηση του ασθενούς ή ποσότητα θερμότητας παραχθείσα από αυτόν, από το πηνίο δέκτη ή τα κυκλώματα των ενισχυτών. Θόρυβος μπορεί ακόμα να συντελεσθεί από τον καρδιακό ρυθμό και την αναπνοή του ασθενούς ή ακόμα εξαιτίας των αργών διακυμάνσεων στην οξυγόνωση του αίματος. [31]

Στη συνέχεια θα παρατεθούν οι επιμέρους βαθμίδες στις οποίες χωρίζεται το στάδιο προεπεξεργασίας των δεδομένων fMRI. Πρώτη βαθμίδα είναι η διόρθωση στο χρόνο λήψης των τομών των 3D fMRI εικόνων, δεύτερη η διόρθωση της κίνησης, τρίτη η χωρική κανονικοποίηση και τέταρτη είναι το φιλτράρισμα στο πεδίο του χώρου.

4.1.1. Διόρθωση στο χρόνο λήψης των τομών των 3D εικόνων fMRI

Ο σχηματισμός της 3D εικόνας, επιτυγχάνεται χάρη μια σειρά από τομές. Η μέτρηση τους ούτως ώστε να ολοκληρωθεί ο σχηματισμός της 3D εικόνας γίνεται σε διαφορετικά μεταξύ τους χρονικά διαστήματα. Όμως για τη στατιστική χρήση των αποτελεσμάτων αναδεικνύεται η ανάγκη οι λήψεις να παρουσιάζεται ότι έγιναν την ίδια χρονική στιγμή. Με άλλα λόγια ο στόχος αυτής της βαθμίδας προεπεξεργασίας των 3D εικόνων είναι τα εικονοστοιχεία να παρουσιάζεται ότι ελήφθησαν την ίδια χρονική στιγμή [29].



16: Παρουσίαση διόρθωσης χρόνου λήψης τομών

Για να επιτευχθεί η διόρθωση του χρόνου λήψης των τομών πραγματοποιείται ολίσθηση φάσης στην χρονοσειρά κάθε εικόνοστοιχείου. Αναλυτικότερα, με την εφαρμογή μετασχηματισμού fourier στην χρονοσειρά, μετατοπίζεται η συχνότητα και στη συνέχεια γίνεται η εφαρμογή αντιστροφής μετασχηματισμού fourier με αποτέλεσμα να επέλθει η διορθωμένη χρονοσειρά.

Ο σχηματισμός του παρακάτω πίνακα [54] ο οποίος αποτελείται από m γραμμές και n στήλες, γίνεται για κάθε τομή q της ακολουθίας.

$$Acq = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots \\ & \dots & \\ a_{k1} & a_{12} & \dots \end{bmatrix} \quad (4.1)$$

πίνακας [54]

Στον πίνακα αυτόν το c λαμβάνει τιμές από 1 έως n ($c \in \{1, \dots, n\}$) ενώ το k αντιστοιχεί στις χρονικές στιγμές Έτσι αποκτάται ο αριθμός 3D εικόνων fMR οι οποίες ελήφθησαν κατά τη διάρκεια του πειράματος.

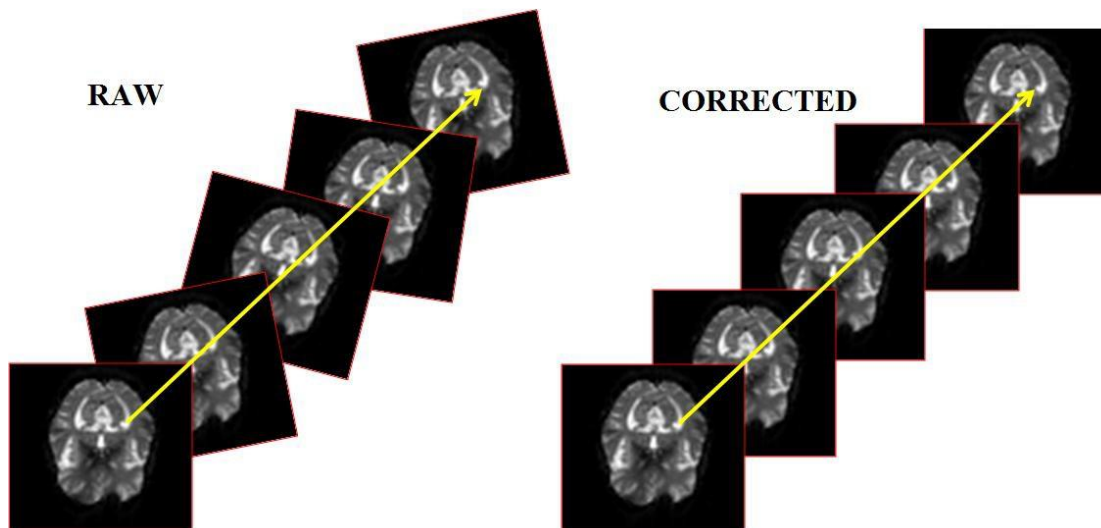
Με το συμβολισμό a_{ij} που υπάρχει στον πίνακα εκφράζεται η ένταση του εικόνοστοιχείου που εμφανίζεται στην τομή q και ειδικότερα στη γραμμή j , στην στήλη c , την χρονική στιγμή i .

Εν ολίγοις, στην πρώτη στήλη του πίνακα απεικονίζεται η χρονοσειρά του εικόνοστοιχείου $(c, 1, q)$. Επιπλέον, για κάθε στήλη του πίνακα γίνεται συνέλιξη, στο πεδίο συχνοτήτων, με ένα διάνυσμα

ολίσθησης. Αυτό εξαρτάται από το χρόνο επανάληψης (TR), το χρόνο λήψης (TA), το πλήθος των τομών και τέλος την ακολουθία λήψης των τομών (αύξουσα, φθίνουσα, interleaved).

4.1.2 Διόρθωση κίνησης

Η επόμενη βαθμίδα προεπεξεργασίας των 3D εικόνων fMR είναι η διόρθωση της κίνησης. Αυτή η ανάγκη προκύπτει καθώς ο ασθενής δεν είναι ποτέ δυνατόν να παραμείνει εντελώς ακίνητος. Έτσι προκύπτει τεχνικό σφάλμα. Όμως για τις στατιστικές ανάγκες είναι απαραίτητο να θεωρηθεί ότι το εικονό-στοιχείο κάθε τομής αντιστοιχεί στο ίδιο σημείο της απεικονιζόμενης δομής. Για να επιτευχθεί αυτό και να διορθωθεί το τεχνικό αυτό σφάλμα αρχικά ως εικόνα πρότυπο επιλέγεται Για αυτό τον λόγο, ως εικόνα πρότυπο επιλέγεται η πρώτη εικόνα ή μια εικόνα που προκύπτει από το μέσο όρο. Στη συνέχεια, για τη διόρθωση της κίνησης χρησιμοποιούνται μέθοδοι ευθυγράμμισης. Για να γίνει αυτό πρέπει προηγουμένως να υπολογιστούν οι παράμετροι που εκφράζουν την μετατόπιση και την περιστροφή ως προς τους άξονες. Σύμφωνα με αυτούς τους υπολογισμούς η εν λόγω εικόνα είναι δυνατόν να ευθυγραμμιστεί με την εικόνα πρότυπο. Επιπλέον, η απεικόνιση ενός σημείου $x=[x_1,x_2,x_3,1]^T$ της αρχικής εικόνας σε ένα σημείο $f y=[y_1,y_2,y_3]^T$ της εικόνας πρότυπο g εκφράζεται από τη σχέση: $y=M*x$, όπου $M=M_f^{-1}M_tM_\theta M_\phi M_\omega M_g$ ο πίνακας μετασχηματισμού. [10,11]



Εικόνα 17: Δεύτερη βαθμίδα προεπεξεργασίας: Διόρθωση κίνησης [11]

Ακολουθούν, ο πίνακας μετατόπισης (M_t), και οι πίνακες περιστροφής M_θ, M_φ και M_ω ως προς τους άξονες x , y και z , αντίστοιχα. Επίσης παρατίθενται οι πίνακες μετασχηματισμού της αρχικής εικόνας (M_f) και οι πίνακες της εικόνας πρότυπο (M_g) στον Ευκλείδειο χώρο προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι διαφορές στις διαστάσεις των εικόνων και των εικονοστοιχείων. Οι πίνακες εκφράζονται από τις παρακάτω σχέσεις:

$$M_t = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & x_t \\ 0 & 1 & 0 & y_t \\ 0 & 0 & 1 & z_t \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad M_\theta = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\theta & \sin\theta & 0 \\ 0 & -\sin\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

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

$$M_f = M_g = \begin{pmatrix} x_{mm} & 0 & 0 & -\frac{a}{2}x_{mm} \\ 0 & y_{mm} & 0 & -\frac{b}{2}y_{mm} \\ 0 & 0 & z_{mm} & -\frac{c}{2}z_{mm} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

Στον πίνακα, με x_{mm} , y_{mm} , z_{mm} εκφράζονται οι διαστάσεις του εικονοστοιχείου a, b, c και αντιστοιχούν στις διαστάσεις της εικόνας. Για την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων πρέπει να λάβει την ελάχιστη τιμή η παρακάτω σχέση:

$$I(p) = \sum_v (Mx_v - sy_v)^2,$$

Συγκεκριμένα $p=[x_t, y_t, z_t, \theta, \phi, \omega]^T$ είναι το διάνυσμα παραμέτρων, το εικονοστοιχείο και η παράμετρος που χρησιμοποιείται αντιστάθμιση των διαφορών του επιπέδου φωτεινότητας των δύο εικόνων.

4.1.3 Χωρική κανονικοποίηση

Με τον όρο χωρική κανονικότητα νοείται η αλλαγή της μορφής της εικόνας σε ένα συγκεκριμένο χώρο, με βάση μια εικόνα πρότυπο. Η μέθοδος της χωρικής κανονικοποίησης επιτρέπει τη σύγκριση των αποτελεσμάτων διαφορετικών ασθενών στον ίδιο χώρο. Η διαδικασία της χωρικής κανονικοποίησης αποτελείται από δύο στάδια: Κατά το πρώτο στάδιο ορίζονται 12 βέλτιστες παράμετροι του μετασχηματισμού (affine transformation). Κατά το δεύτερο μελετώνται οι μη γραμμικές παραμορφώσεις. Ο καθορισμός των βέλτιστων παραμέτρων γίνεται με βάση την *maximum a posteriori* εξέταση της υπό συνθήκη πιθανότητας να παρατηρηθεί το διάνυσμα των 12 παραμέτρων εφόσον δοθεί συγκεκριμένη εικόνα.

Ο τύπος για τον affine μετασχηματισμό έχει ως εξής: $y=M*x$ όπου $M_Z=M_f^{-1} M_t M_\theta M_\phi M_\Omega M_Z M_S M_g$. Ο πίνακας M αποτελεί τον πίνακα εστίασης, και ο πίνακας M_S αποτελεί τον πίνακα shears. Οι ανωτέρω πίνακες δίνονται από τις σχέσεις:

$$M_Z = \begin{pmatrix} x_z & 0 & 0 & 0 \\ 0 & y_z & 0 & 0 \\ 0 & 0 & z_z & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad M_\theta = \begin{pmatrix} 1 & x_s & y_s & 0 \\ 0 & 1 & z_s & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

Προχωρώντας στο δεύτερο στάδιο της χωρικής κανονικοποίησης ακολουθεί η σημείωση των μη γραμμικών παραμορφώσεων. Αυτές απεικονίζονται με ένα γραμμικό συνδυασμό συναρτήσεων βάσης. Με την ορολογία συναρτήσεις βάσης ορίζονται οι συντελεστές του διακριτού συνημιτονοειδούς μετασχηματισμού. Ο τύπος για τον γραμμικό συνδυασμό των συναρτήσεων βάσης είναι ο εξής:

$$y_i = x_i - \sum_j b_j(x_i)$$

Στον παραπάνω τύπο με t_j δηλώνεται η μετατόπιση σε κάθε μία από τις τρεις διαστάσεις και με $b_j(x_i)$ δηλώνεται η συνάρτηση βάσης στο χώρο.

4.1.4 Φιλτράρισμα στο πεδίο του χώρου

Ο λόγος για τον οποίο είναι απαραίτητο το φιλτράρισμα στο πεδίο του χώρου, είναι η αύξηση του λόγου σήματος προς θόρυβο. Έτσι χάρη σε αυτό το στάδιο επιτυγχάνεται η μείωση του θορύβου χωρίς να υπάρξει καμία αλλαγή στο σήμα ενδιαφέροντος, και διασφαλίζονται αξιόπιστα αποτελέσματα από τη στατιστική ανάλυση.

Ο λόγος λοιπόν για τον οποίο γίνεται το φιλτράρισμα είναι για την συνέλιξη της εικόνας με ένα Gaussian πυρήνα. Το εύρος του πυρήνα είναι αυτό που θα καθορίσει το ποσοστό της χωρικής εξομάλυνσης της εικόνας, όπως περιγράφεται στην ακόλουθη εξίσωση:

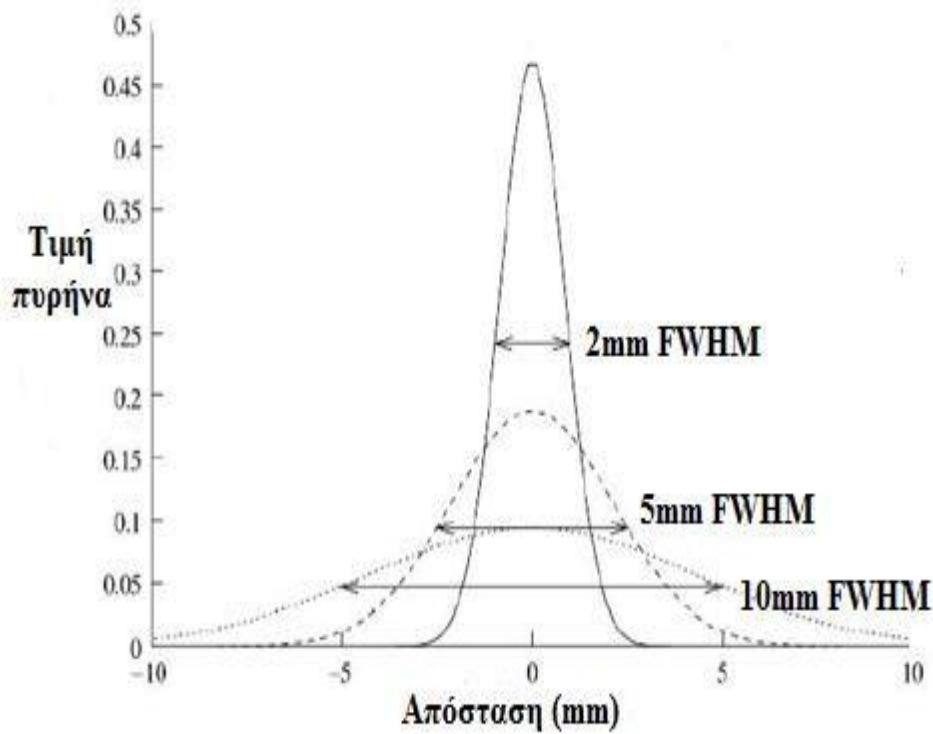
$$t_i = \sum_{u=-d}^d h_{i-u} f_u$$

Στην παραπάνω εξίσωση με το d συμβολίζεται το εύρος του πυρήνα, με το h ο πυρήνας και με το f η εικόνα της χωρική εξομάλυνσης.

Για την περιγραφή του πλάτους (amplitude) του πυρήνα, u μονάδες από το κέντρο, δίνεται η ακόλουθη σχέση:

$$A_u = e^{-u^2/2r^2} / \sqrt{2\pi r^2}$$

Στην παραπάνω σχέση το $r = \text{FWHM} / \sqrt{8 \ln 2}$ και FWHM ισοδυναμεί με 2 ή 3 φορές του μέγεθος του εικονοστοιχείου .[16]



Εικόνα 18: Φιλτράρισμα στο πεδίο του χώρου

4.2 Μοντελοποίηση των χρονοσειρών *fMRI*

Ολοκληρώνοντας την προεπεξεργασία των εικόνων *fMR*, σειρά έχει η μοντελοποίηση των χρονοσειρών *fMRI*. Κατά το στάδιο αυτό δημιουργούνται χάρτες ενεργοποίησης και εντοπίζονται οι ενεργοποιημένες περιοχές του εγκεφάλου.

Οι μέθοδοι της βιβλιογραφίας που αφορούν τη μοντελοποίηση και τον εντοπισμό του σήματος *fMRI* αναφέρονται συνοπτικά στο Κεφ.5. Αντιθέτως διεξοδικά παρουσιάζεται η μέθοδος των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων, καθώς είναι αυτή στην οποία βασίζεται η παρούσα διπλωματική.

4.2.1 Μέθοδοι ανάλυσης εικόνων

Για την ανάλυση των εικόνων *fMRI* χρησιμοποιούνται μέθοδοι με τις οποίες πρώτον περιγράφεται και δεύτερον εντοπίζεται το σήμα.

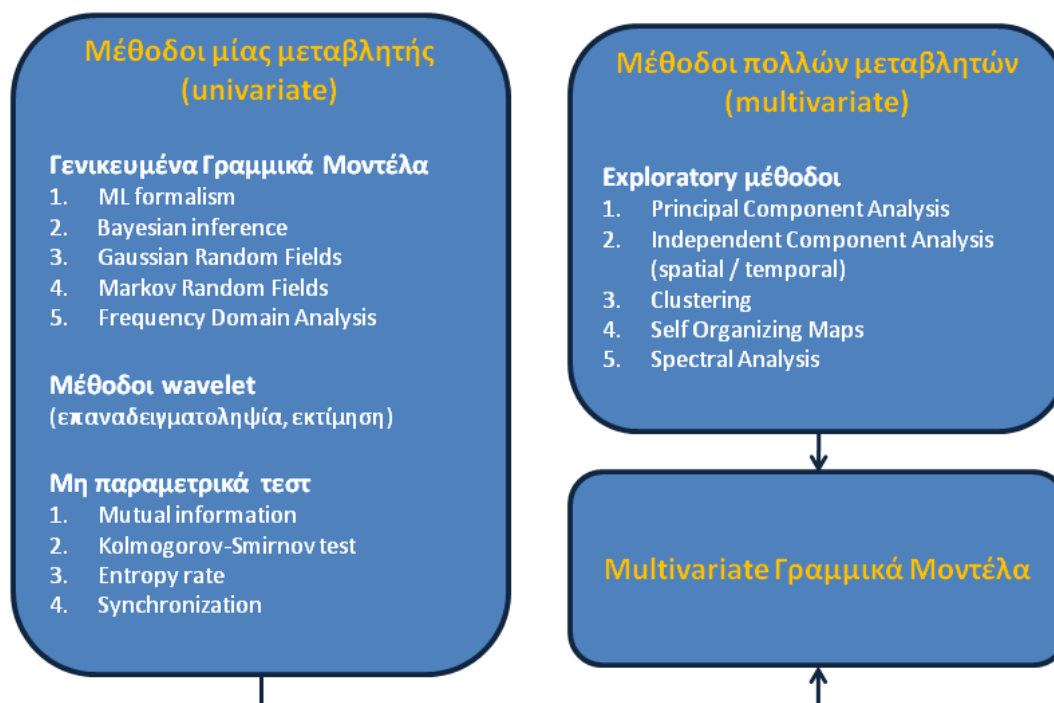
Από τη μία, με την περιγραφή του σήματος και χρησιμοποιώντας παραμέτρους που περιγράφουν το περιεχόμενο της διέγερσης, γίνεται εφικτή η μοντελοποίηση της αντίδρασης BOLD. Από την άλλη, με τον εντοπισμό του σήματος και με χρήση στατιστικών μέτρων, κατασκευάζοντας έναν στατιστικό χάρτη

είναι δυνατό να εντοπιστούν οι σημαντικά ενεργοποιημένες περιοχές. Στην κορυφή του χάρτη υπάρχουν στοιχεία εικόνων με υψηλή τιμή, ενώ χαμηλή τιμή ενεργοποίησης παρουσιάζουν στοιχεία εικόνων με χαμηλή τιμή.

Οι κατηγορίες των μεθόδων είναι δύο ειδών. Κατά πρώτον υπάρχουν οι μέθοδοι μίας μεταβλητής. Χάρη σε αυτές εμφανίζονται τα εικονοστοιχεία ενός μοντέλου που είναι ενεργό. Κατά δεύτερον υπάρχουν οι μέθοδοι πολλών μεταβλητών. Κατά την πρώτη μέθοδο εφαρμόζεται ένα στατιστικό τεστ που δείχνει την παρουσία ή την απουσία ενεργοποίησης.

Αντίθετα με τις μεθόδους των πολλών μεταβλητών παρουσιάζεται ένα σύνολο πληροφοριών από το σύνολο δεδομένων, χωρίς να χρειάζεται συχνά προηγουμένως κάποια πληροφορία. Στο σημείο αυτό, για να καλυφθούν οι διαφορές μεταξύ των δύο παραπάνω μεθόδων, εμφανίζονται τα γραμμικά μοντέλα πολλών μεταβλητών.

Συμπερασματικά, για την ανάλυση δεδομένων fMRI [12] χρησιμοποιούνται μέθοδοι όπως τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα και επεκτάσεις αυτών, wavelet συναρτήσεις βάσης, Bayesian προσεγγίσεις, ανάλυση κύριων συνιστωσών, ανάλυση ανεξάρτητων κυρίαρχων συνιστωσών, ανάλυση κανονικής συσχέτισης και τεχνικές ομαδοποίησης.



Εικόνα

19: Κατηγοριοποίηση μεθόδων ανάλυσης εικόνων fMR.

4.2.2 Γενικευμένα Γραμμικά Μοντέλα

Η χρήση των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων γίνεται για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων FMRI. Στην ανάλυση αυτή περιγράφεται η αντίδραση BOLD, η οποία εξαρτάται από τη διέγερση. Σ' αυτήν παρουσιάζεται το σήμα ενδιαφέροντος, το οποίο παραμένει ίδιο όσες φορές κι αν επαναληφθεί το πείραμα και το τυχαίο σφάλμα, με το οποίο φαίνονται οι αλλαγές στα δεδομένα που παρατηρούνται κατά την επανάληψη του ίδιου πειράματος που διεξάγεται στον ίδιο ασθενή και υπό τις ίδιες πειραματικές συνθήκες.[16,17,18]

Για τα παραπάνω ισχύει η εξίσωση:

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

Σ' αυτήν με Y συμβολίζονται οι χρονοσειρές των εικονοστοιχείων, με X είναι οι παλινδρομητές με β είναι οι άγνωστοι συντελεστές των παλινδρομητών ενώ τέλος με ε είναι το σφάλμα.

Για να χρησιμοποιηθεί το γενικευμένο γραμμικό μοντέλο απαιτείται η ύπαρξη ανεξάρτητων εικονοστοιχείων όπως και ανεξάρτητων χρονικών στιγμών. Επίσης χρειάζεται η διακύμανση του σήματος ανά πάσα χρονική στιγμή, ενώ ο πίνακας X περιγράφει το μοντέλο, το οποίο είναι ίδιο για όλα τα εικονοστοιχεία.

Έτσι με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων γίνεται ο υπολογισμός των συντελεστών β . [13]

Η εξίσωση με βάση την οποία καθορίζονται οι εκτιμητές των β είναι η εξής:

$$B=(X^T X)^{-1} X^T Y$$

4.2.3 Χρονικές συσχετίσεις

Στα δεδομένα fMRI εμφανίζονται σφάλματα που επηρεάζονται από τις χρονικές συσχετίσεις. Αυτές οφείλονται στην αστάθεια του μηχανήματος που πραγματοποιεί τις λήψεις των εικόνων καθώς και φυσιολογικά φαινόμενα. Για να μπορέσει να ελεγχθεί το πρόβλημα υπάρχουν τρεις ενέργειες:

- Να αγνοηθούν οι χρονικοί συσχετισμοί
- Πραγματοποίηση προ-λευκανσης
- Πραγματοποίηση προ-χρωματισμού. [16,17,19]

Στην περίπτωση που αγνοηθούν οι χρονικές συσχετίσεις, ο υπολογισμός της διακύμανσης θα αποδειχθεί μικρότερος από τον πραγματικό, ενώ ο υπολογισμός της σπουδαιότητας μεγαλύτερος από τον πραγματικό. Έτσι θα υπάρξουν πολλοί λανθασμένοι εντοπισμοί.

Από την άλλη, για να γίνει χρήση της προ-λεύκανσης, χρειάζεται οπωσδήποτε ακριβής εκτίμηση της δομής αυτοσυσχέτισης. Όμως και η πραγματοποίηση του προ-χρωματισμού, παρ'όλο που έχει το θετικό ότι δεν είναι απαραίτητη η εκτίμηση της δομής αυτοσυσχέτισης δεν αποδεικνύεται στατιστικά επαρκής. Έτσι η μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι το μοντέλο αυτοσυσχέτισης. Αυτά προσφέρουν αύξηση του γενικευμένου γραμμικού μοντέλου, αφού παρουσιάζουν το σφάλμα ως μοντέλο σαν μία στοχαστική διαδικασία.

Για να επιτευχθεί αυτό υπάρχει το εξής μοντέλο αυτοπαλινδρόμησης:

$$(AR(1), AR(p), AR(1) + \text{μοντέλο λευκού θορύβου}).$$

Με αυτόν τον τρόπο η μέση τιμή του σφάλματος είναι μηδέν και η δομή συμμεταβλητότητας άγνωστη.

Η διακύμανση συμβολίζεται με $V\sigma^2$.

Στο σύμβολο V αντιστοιχεί ένας πίνακας, στον οποίο η συνάρτηση αυτοδιακύμανσης μεταξύ δύο χρονικών στιγμών είναι αυτή στην οποία οφείλει ο πίνακας τα στοιχεία του. Με άλλα λόγια ο πίνακας V είναι ο πίνακας αυτοσυσχέτισης για τις υποτιθέμενες και τις ενδογενείς συσχετίσεις. [19,20]

Η εξίσωση για τις υποτιθέμενες συσχετίσεις είναι:

$$V_{\alpha} = K_{\alpha} K_{\alpha}$$

ενώ για τις ενδογενείς συσχετίσεις:

$$V_{i} = K_i K_i^T$$

Με K_{α} και K_i συμβολίζονται οι πίνακες συνέλιξης.

4.2.4 Χωρικές συσχετίσεις

Όλα τα μοντέλα οδηγούνται στο να προσαρμόζονται ανεξάρτητα σε κάθε εικονοστοιχείο, χάρη στην πληροφορία που προσφέρουν τα γειτονικά εικονοστοιχεία.. Ο καλύτερος εντοπισμός του σήματος γίνεται με τον υπολογισμό του μέσου όρου όλων των εικονοστοιχείων της συγκεκριμένης περιοχής, αφού προηγουμένως το σήμα εμφανίσει χωρική επέκταση σε μια ορισμένη περιοχή του εγκεφάλου. Όμως τα δεδομένα ρυθμίζονται χρησιμοποιώντας έναν πυρήνα, το σχήμα του οποίου μοντελοποιεί τα υποτιθέμενα χωρικά πρότυπα ενεργοποίησης.

Αυτό συμβαίνει, καθώς δεν είναι γνωστό ποια είναι η θέση της περιοχής ενδιαφέροντος. Ωστόσο εξομαλύνοντας τα δεδομένα, δεν υπάρχει πιθανότητα εντοπισμού του σήματος, ενώ πρέπει να είναι ήδη γνωστό από πριν το εύρος του σήματος που χρειάζεται να εντοπιστεί. [16,17]

Η μοντελοποίηση των συσχετίσεων προσφέρει χάρη στον εντοπισμό των ενεργών εγκεφαλικών περιοχών, ανάλυση των στατιστικών παραμετρικών χαρτών.

Οι μέθοδοι βασίζονται στην κατωφλίωση των χαρτών. Συγκεκριμένα, η τιμή κατωφλίου υπολογίζεται μέσω της κλασσικής προσέγγισης κατά την οποία δίνεται ως προϋπόθεση η κενή υπόθεση ότι δεν υπάρχει ενεργοποίηση σε κάθε εικονοστοιχείο και έπειτα εξακριβώνεται αν η υπόθεση ήταν σωστή ή όχι. Αξίζει να σημειωθεί ότι κύριο στοιχείο είναι η επιλογή του επιπέδου σπουδαιότητας κάθε στατιστικού τεστ. Από αυτό το στοιχείο παρουσιάζονται προβλήματα πολλαπλών συγκρίσεων, τα οποία είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με τη χρήση της θεωρίας των τυχαίων πεδίων.

Αξίζει να σημειωθεί μια άλλη προσέγγιση η Bayesian προσέγγιση. Έτσι ονομάζεται η χρήση των χωρικά μεικτών μοντέλων ή τεχνικών ομαδοποίησης. Αυτή η προσέγγιση περιγράφει τα ενεργοποιημένα εικονοστοιχεία σε σύγκριση με την κενή κατανομή των μη ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων.

Μια άλλη πρόταση για τις τιμές του κατωφλίου, έγινε από τους Benjamini & Hochberg και οι Genovese *et al.* Συγκεκριμένα υπεστήριξαν ότι οι τιμές κατωφλίου είναι δυνατόν να καθοριστούν με την ρύθμιση του false discovery rate. Α υτοί στηρίχτηκαν στο βασικό γραμμικό μοντέλο. Όμως σύμφωνα μ' αυτούς η μοντελοποίηση της χρονοσειράς κάθε εικονοστοιχείου γίνεται από το άθροισμα ενός baseline trend, ενός προφίλ ενεργοποίησης και του σφάλματος.

Αυτή η μέθοδος σε σύγκριση με τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα σε πραγματικά και προσομοιωμένα δεδομένα εξασφάλισε τον εντοπισμό περισσότερων απομονωμένων εικονοστοιχείων. Χρησιμοποιώντας τεχνικές ομαδοποίησης για να εντοπιστούν και να χαρακτηριστούν τα χωρικά πρότυπα ενεργοποίησης είναι δυνατόν να ελαττωθούν οι διαφορές μεταξύ αμιγώς χωρικών και χωρο-χρονικών μοντέλων.

Μια ακόμα αναφορά πρέπει να γίνει στους Browman και Patel. Αυτοί επιχείρησαν να φτιάξουν ένα χωρικό μοντέλο χωρίς χρονικά συστατικά. Αυτό το μοντέλο δημιουργήθηκε για εικόνες PET. Όμως η ανάλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυτούσια και για εικόνες fMRI, καθώς παρουσιάζονται οι ίδιες στατιστικές αρχές. [21,22]

4.2.5 Χώρο-χρονικές συσχετίσεις

Η ορθότερη διαχείριση των λειτουργικών νευρο-απεικονιστικών εικόνων γίνεται με την κατασκευή μοντέλων που ενσωματώνουν και χωρικές και χρονικές συσχετίσεις. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί ταχύτερα εφαρμόζοντας μεθόδους ομαδοποίησης στις χρονοσειρές των εικονοστοιχείων ή εφαρμόζοντας χωρική κανονικοποίηση, «άμεση μοντελοποίηση». Ειδικότερα τα χωρικά μοντέλα μπορούν να προσαρμοστούν με την άμεση μοντελοποίηση, με την παροχή πληροφοριών εκ των προτέρων η οποία βασίζεται είτε στην νευρο-επιστημονική λογική ή σε προηγούμενα πειράματα.

Η τεχνική ομαδοποίησης απαντά σε πολλά ερωτήματα. Για παράδειγμα υπάρχει το ερώτημα με τη φύση των δεδομένων που πρέπει να ομαδοποιηθούν. Η απάντηση είναι πώς γίνεται η ομαδοποίηση των χρονοσειρών των εικονοστοιχείων και η ομαδοποίηση των χαρακτηριστικών που έχουν εξήγαγαν οι FMRI χρονοσειρές. Ένα άλλο ερώτημα αφορά τον αλγόριθμο ομαδοποίησης που απαιτείται. Εδώ η απάντηση είναι πως ο αλγόριθμος ομαδοποίησης που χρησιμοποιείται προκύπτει από τη φύση των δεδομένων.[24] Τέλος, σχετικά με τον αριθμό των ομάδων και τον τρόπο με τον οποίο αυτός καθορίζεται με την τεχνική ομαδοποίησης, προκύπτει πως με τον αριθμό των ομάδων διαφαίνεται το πρόβλημα. [23, 24]

Μια ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στα Μαρκοβιανά τυχαία πεδία. Αυτά είναι μια ακόμα μέθοδος χωρικής κανονικοποίησης. Ως βάση της έχουν τη θεωρία των Μαρκοβιανών τυχαίων πεδίων, η οποία μπορεί να εξηγηθεί χρησιμοποιώντας την Bayesian θεωρία. Σύμφωνα με αυτή οι εκ των προτέρων πιθανότητες ορίζονται για κάθε χρονοσειρά, ενώ οι εκ των υστέρων πιθανότητες βασίζονται στην πληροφορία που προέρχεται από τα γειτονικά εικονοστοιχεία.

4.2.6 Εκτίμηση της δομής συσχέτισης και της διακύμανσης

Καίρια σημασία έχει η σωστή εκτίμηση της δομής συσχέτισης και διακύμανσης. Αυτή συμβαίνει καθώς, πρώτον έτσι εκτιμώνται ορθότερα οι παράμετροι, δεύτερον γίνεται ο καλύτερος σχεδιασμός του πειράματος και τρίτον εκτιμάται ορθά και η διακύμανση.

Αξίζει εδώ να σημειωθεί, ότι απλές μέθοδοι από τις οποίες να προκύπτουν μη πολωμένες εκτιμήσεις, δεν υπάρχουν. Για να υπάρξουν μέθοδοι με ακριβή αποτελέσματα, χρειάζονται επαναληπτικοί υπολογισμοί που στοιχίζουν χρονικά. [30]

4.2.7 Δημιουργία χαρτών ενεργοποίησης

Μια 3D εικόνα που να έχει τις ίδιες διαστάσεις με τις εικόνες FMRI είναι δυνατό να απεικονιστεί με τον χάρτη ενεργοποίησης. Η τιμή κάθε εικονοστοιχείου παρουσιάζεται με την τιμή ενός στατιστικού

μέτρου. Αυτό είναι το μέτρο με το οποίο δημιουργήθηκε ο χάρτης.[16] Ειδικότερα χρησιμοποιούνται λοιπόν στατιστικά τεστ τα οποία είναι το T-test και το F-test.

Η σχέση που ισχύει για το T-test είναι:

$$T = \frac{\text{con}^T \hat{\beta}}{\sqrt{\text{Var}(\text{con}^T \hat{\beta})}},$$

και η σχέση που ισχύει για το F-test είναι:

$$F = \frac{\hat{\beta}^T \text{con} (\text{Var}(\text{con}^T \hat{\beta}))^{-1} \text{con}^T \hat{\beta}}{K},$$

ένας πίνακας αντίθεσης, με βάση τον οποίο ορίζεται ποιά επίδραση ή επιδράσεις χρειάζεται να μελετηθούν. [30]

Συχνά οι T ή F στατιστικές εικόνες συχνά μετασχηματίζονται σε Z στατιστικές εικόνες. Η T ή F κενή κατανομή (αφού έχουν δοθεί οι σχετικοί βαθμοί ελευθερίας) θεωρητικά μετασχηματίζεται σε μία Gaussian κατανομή μοναδιαίας διακύμανσης (η κατανομή αυτή είναι ανεξάρτητη από τους βαθμούς ελευθερίας).

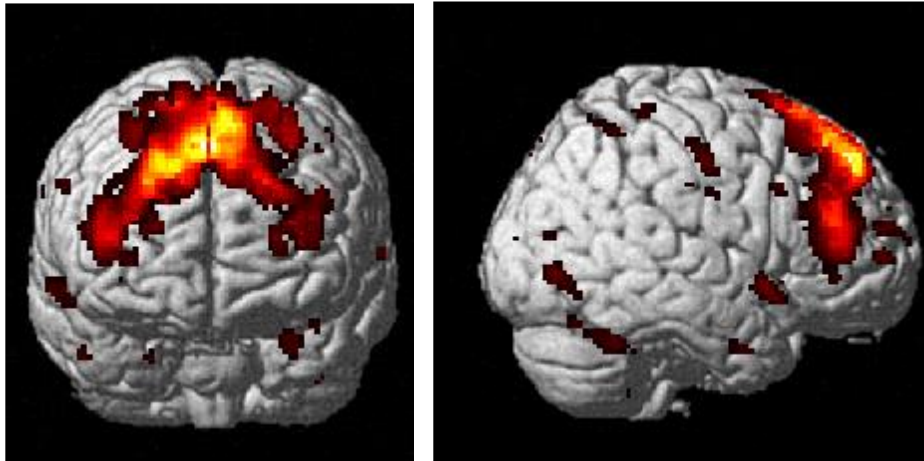
Γι' αυτό το λόγο οι Z στατιστικές εικόνες αποκαλούνται πολλές φορές και 'Gaussianised T-statistics'. Στη συνέχεια γίνεται επιλογή εκείνων των εικονοστοιχείων από τις στατιστικές εικόνες, των οποίων η τιμή του στατιστικού μέτρου είναι μεγαλύτερη από κάποια τιμή κατωφλίου. Πρέπει να δοθεί μεγάλη προσοχή στην επιλογή της τιμής κατωφλίου για να εξασφαλιστεί ότι δεν θα υπάρξουν λανθασμένοι εντοπισμοί ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων. Μια συνηθισμένη, για παράδειγμα, σημαντική τιμή για το στατιστικό μέτρο είναι η $p=0.05$. Αν λοιπόν θέσουμε την τιμή κατωφλίου να ισοδυναμεί με την τιμή του $p=0.05$, αυτό ερμηνεύεται ως εξής: το 5% των μη ενεργοποιημένων εικονοστοιχείων θα παρουσιάσουν ενεργοποίηση [30].

Για να είναι όμως η πιθανότητα εύρεσης ενεργοποίησης σε μη ενεργοποιημένη περιοχή 0.05 θα πρέπει να αυξήσουμε την τιμή του κατωφλίου. Εν προκειμένω εξετάζεται, αν επαληθεύεται ή όχι η μη ύπαρξη ενεργοποίησης σε ένα μεγάλο αριθμό εικονοστοιχείων. Έτσι υπάρχει ένα πρόβλημα πολλαπλών συγκρίσεων. Ένας τρόπος για να λυθεί το πρόβλημα είναι η εφαρμογή της διόρθωσης Bonferroni. Αν υποθεθεί ότι οι μη ενεργοποιημένες περιοχές υπάρχουν σε όλη την περιοχή αναζήτησης, τότε είναι πιθανό να εντοπισθεί οποιασδήποτε ενεργοποίηση σε μη ενεργοποιημένες περιοχές. Η πιθανότητα να εντοπισθεί ενεργοποίηση δηλώνεται περαιτέρω με βάση την ανισότητα Bonferroni, με βάση την παρακάτω σχέση:

$$P(\max Z > z) \leq NP(Z > z).$$

Όλα τα N εικονοστοιχεία της περιοχής αναζήτησης λαμβάνουν τη μέγιστη τιμή. Εφόσον έχει εξομαλυνθεί η εικόνα, η διαδικασία καθίσταται συντηρητική. Ωστόσο δίνονται πολύ ακριβείς τιμές κατωφλίου για τα fMRI δεδομένα.[30]

Στην εικόνα 5 δίνεται ύστερα από την κατωφλίωση του χάρτη ενεργοποίησης ένα παράδειγμα εντοπισμού ενεργοποιημένων περιοχών. Η ενεργοποίηση αποδίδεται σε τρισδιάστατη αναπαράσταση.



Εικόνα 20: Εύρεση ενεργοποιημένων περιοχών (τρισδιάστατη αναπαράσταση)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Το κεφάλαιο 5 πραγματεύεται μεθόδους ανάλυσης εικόνων fMR με τις οποίες είναι δυνατό να μελετηθεί η λειτουργία του εγκεφάλου ατόμων που πάσχουν από την νόσο του Alzheimer. Με τις μεθόδους αυτές είναι εφικτό, πρώτον να βρεθούν οι διαφορές μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων και δεύτερον να δημιουργηθεί δείκτης διάγνωσης της νόσου Alzheimer.

5.1 Μέθοδοι ανάλυσης εικόνων fMR και προσδιορισμός διαφορών μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών ατόμων

Σε ασθενείς με γενετική ευαισθησία στη νόσο Alzheimer, έχει αποδειχθεί έπειτα από μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών ότι ο οπίσθιος ζωνωτός φλοιός χαρακτηρίζεται από υπο-μεταβολισμό [61-63]. Επιπλέον, ο οπίσθιος ζωνωτός φλοιός ατόμων που πάσχουν από την ίδια νόσο χαρακτηρίζεται από σημαντικά μειωμένη δραστηριότητα. Σύμφωνα με τους Raichle et al. [64] και με ποικίλα άλλα κλινικά ευρήματα [58-63] ο ζωνωτός φλοιός είναι ένα σύνολο περιοχών που είναι δυνατό να ενεργοποιηθούν ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας του εγκεφάλου. Πρέπει ακόμα να σημειωθεί η διαπίστωση ότι όλο το σύνολο των περιοχών (οπίσθιος ζωνωτός φλοιός, κοιλιακός πρόσθιος ζωνωτός φλοιός, αριστερός κάτω πλάγιος κροταφικός φλοιός, αμφίπλευρος κατώτερος βρεγματικός φλοιός) είναι ταυτόχρονα ενεργοποιημένο. Η κατάληξη στη διαπίστωση αυτή, έγινε έπειτα από ανάλυση εικόνων fMR και με τη χρήση της μεθόδου ανάλυσης λειτουργικής συνεκτικότητας δεδομένων.[65]

Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι και οι *Rombouts* [67] πραγματοποίησαν μελέτες σχετικά με το σύνολο αυτών των περιοχών αυτών. Για τη μελέτη τους χρησιμοποίησαν εικόνες fMR. [67] καθώς και τεχνικές που υπάρχουν στα πακέτα λογισμικού FEAT v5.1 και FSL. Ως αποτέλεσμα της εργασίας τους προέκυψε ότι στο σύνολο των περιοχών κυριαρχεί μια γενικότερη αδρανοποίηση και ειδικότερα στην περιοχή του προσφηνοειδούς λοβού, του οπίσθιου ζωνωτού φλοιού και του πρόσθιου μετωπιαίου φλοιού. Μια ακόμα διαπίστωσή τους είναι ότι σε άτομα με ήπια νοητική διαταραχή υπάρχει πιο μεγάλη αδρανοποίηση από ότι στα άτομα που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer, ενώ από την άλλη η αδρανοποίηση εμφανίζεται πιο μικρή από ότι στα υγιή άτομα. Για να γίνει εφικτός ο διαχωρισμός παθολογικών ατόμων από τα υγιή άτομα, σημαντικός δείκτης διαπιστώθηκε ο βαθμός αδρανοποίησης του προσφηνοειδούς λοβού, Επιπρόσθετα, ακόμα μεγαλύτερης σημασίας δείκτης προέκυψε ότι είναι η κατάσταση αδρανοποίησης στον πρόσθιο μετωπιαίο φλοιό. Ο συγκεκριμένος αποτελεί και το δείκτη, βάσει του οποίου γίνεται ο διαχωρισμός των υγιών ατόμων από τα άτομα που πάσχουν από MCI και από τη νόσο Alzheimer.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει και στους *Oghabian et al.* [69]. Αυτοί εστίασαν ιδιαίτερος στην περιοχή του οπίσθιου ζωνωτού φλοιού. Με βάση τη μελέτη αυτής της περιοχής, θέλησαν να ερευνήσουν αν υπάρχουν διαφορές στα πρότυπα ενεργοποίησης μεταξύ των υγιών ατόμων, των ατόμων με ήπια νοητική διαταραχή και των ατόμων που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer. Για την εργασία τους πραγματοποίησαν

προεπεξεργασία των εικόνων λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού και στη συνέχεια εφαρμόζοντας ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών. Όμως για να μπορέσει να καθοριστεί ο αριθμός των ανεξάρτητων συνιστωσών, απαραίτητη ήταν η χρήση του αλγόριθμου Minimum Description Length [70]. Στη συνέχεια με τη χρήση του Gaussian Mixture model [71] κατέστη δυνατή η μετατροπή των στοιχείων που εμφανίστηκαν στο χώρο Z. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω εντοπίστηκε η κατάλληλη τιμή κατωφλίου και έτσι δημιουργήθηκαν οι χάρτες ενεργοποίησης. Σύμφωνα λοιπόν με αυτούς, διαπιστώθηκε ότι τα υγιή άτομα χαρακτηρίζονται από περιοχές ενεργοποίησης οι οποίες είναι πολύ πιο μεγάλες ως προς την ένταση αλλά και την έκταση, από ότι τα παθολογικά άτομα.

Αξιολογημένη είναι και η προσφορά των *Small et al.* [72,73]. Αυτοί επικέντρωσαν την έρευνά τους σχετικά με τις περιοχές του ιππόκαμπου και στον τρόπο με τον οποίο γίνεται η μεταξύ τους σύνδεση. Η ανάπτυξη της μεθόδου τους στηρίχτηκε αφενός στις ανατομικές εικόνες απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) και αφετέρου σε λειτουργικές εικόνες μαγνητικού συντονισμού (fMRI). Από τη μία χάρη στις ανατομικές εικόνες απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) κατέστη δυνατός ο εντοπισμός των περιοχών του ιππόκαμπου. Από την άλλη χάρη στις fMRI έγινε εφικτή η κατασκευή των παραμετρικών χαρτών ενεργοποίησης. Σ' αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ότι χρησιμοποιήθηκαν εικόνες ατόμων που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer, υγιών ατόμων και ατόμων με περιορισμένη δυνατότητα μνήμης, αφού προηγουμένως τα άτομα δέχτηκαν οπτικά και κινητικά ερεθίσματα. Για την εξαγωγή συμπερασμάτων από τη μία στην περίπτωση ερεθίσματος συνέκριναν το επίπεδο φωτεινότητας ανά pixel, ενώ από την άλλη όσον αφορά τον ασθενή συνέκριναν την κατάσταση διέγερσης με την κατάσταση ηρεμίας αυτού. Καταλήγοντας, συμπέραναν ότι πρώτον στις δυο ομάδες ασθενών υπάρχει μια μορφή δυσλειτουργίας σε όλες τις περιοχές του ιππόκαμπου. Δεύτερον, κατέληξαν ότι στους ασθενείς με μειωμένη δυνατότητα μνήμης υπάρχει μια μορφή δυσλειτουργίας σε μια από τις περιοχές του ιππόκαμπου, στο υπόθεμα.

Επίσης σημαντική είναι και η συνεισφορά των *Machulda et al.* [78]. Αυτοί ερεύνησαν κατά πόσον υπάρχει διαφορά στη διαδικασία κωδικοποίησης μνήμης αλλά και στην ενεργοποίηση λόγω κάποιας παθητικής διέγερσης. Οι έρευνες αφορούν και πάλι τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer τα άτομα με ήπια νοητική διαταραχή και βεβαίως τα εντελώς υγιή άτομα. Για να επεξεργαστούν τα δεδομένα χρειάστηκε να χρησιμοποιηθεί το εργαλείο AFNI, ενώ για να υπολογιστούν οι συντελεστές συσχέτισης, χρησιμοποιήθηκε ημιτονοειδής συνάρτηση διέγερσης. Στη συνέχεια με το 3dReg AFNI plug in διορθώθηκε η κίνηση. Τέλος χρησιμοποιώντας το ANALYZE [79] έγινε χωρική ευθυγράμμιση των Echo Planar Imaging-EPI εικόνων με εικόνες SPGR υψηλής ανάλυσης.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει και στους *Pettella et al.* [80]. Αυτοί ασχολήθηκαν ιδιαίτερα με την αναπηρία της μνήμης υγιών και παθολογικών ατόμων.[81]. Συγκεκριμένα αναζήτησαν τις περιοχές του εγκεφάλου εκείνες, στις οποίες ανάλογα με το ποσοστό αναπηρίας της μνήμης, μεταβάλλεται η ενεργοποίηση. Το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο στα παθολογικά από ότι στα υγιή άτομα. Με το πείραμα αποδείχτηκε, ότι περνώντας από τη φυσιολογική κατάσταση προς την παθολογική, η ενεργοποίηση αυξάνεται στις περιοχές του μέσου οπίσθιου φλοιού. Αντίθετα η ενεργοποίηση μειώνεται

στις περιοχές του μεσαίου κροταφικού λοβού, ενώ σε κάποιες περιοχές η ενεργοποίηση παραμένει αμετάβλητη. Οι πιο σημαντικές ως προς την ένταση αλλά και ως προς την έκταση μεταβολές στην ενεργοποίηση σημειώθηκαν στις περιοχές του μέσου οπίσθιου φλοιού. Αντίθετα, λιγότερο σημαντικές ήταν οι μεταβολές που σημειώθηκαν στις περιοχές του μεσαίου κροταφικού λοβού. Τέλος, οι αλλαγές στις περιοχές του μέσου οπίσθιου φλοιού, σχετίζονται περισσότερο με το CVTL II score από ότι σχετίζονται οι αλλαγές στις περιοχές του μεσαίου κροταφικού λοβού. Επιπλέον παρουσιάζουν μεγαλύτερη συσχέτιση με το από ότι αυτή στις περιοχές του μεσαίου κροταφικού λοβού. Αυτό σημαίνει ότι οι πρώτες αποτελούν καλύτερο δείκτη fMRI για την σοβαρότητα της ασθένειας.

Επόμενη αξιολόγηση συνεισφορά ήταν και αυτή των *Gronn et al.* [82]. Αυτοί επιχείρησαν με τη λειτουργική μαγνητική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού να ερευνήσουν τις νευρικές συσχετίσεις της εξασθένισης της μνήμης σε άτομα που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer, όταν ακόμα αυτή βρίσκεται στα πρώιμα στάδια της. Για τις ανάγκες της έρευνας συμμετείχαν υγιή άτομα, άτομα που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer και άτομα με ήπια νοητική διαταραχή. Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Statistical Parametric Mapping (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Με τη μελέτη του κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer, χαρακτηρίζονται από σημαντική δυσλειτουργία της μνήμης, όχι μόνο σε σχέση με τα υγιή άτομα, αλλά ακόμα και σε σχέση με τα άτομα που πάσχουν από υποκείμενη εξασθένιση της μνήμης. Η αιτία αυτού του γεγονότος είναι η ύπαρξη ανωμαλιών που οφείλονται σε κατάθλιψη.

Αντίστοιχη μελέτη πραγματοποίησαν και οι *Sperling et al.* σε δύο εργασίες τους [83, 84]. Αυτοί οδηγήθηκαν σε παρόμοιες διαπιστώσεις όσον αφορά τη διαφοροποίηση των προτύπων ενεργοποίησης σε περιοχές που σχετίζονται με τη μνήμη.

Σχετικά με τις διαφορές που υπάρχουν ανάμεσα στα άτομα που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer και στα υγιή άτομα ασχολήθηκαν και οι *Thulborn et al.* [88]. Αυτοί όμως εστίασαν στις διαφορές τους όσον αφορά τη λειτουργία του οπτικού και κινητικού φλοιού. Διαπίστωσαν λοιπόν ότι στους νοσούντες υπάρχει ενεργοποίηση στη βασική αριστερή βρεγματική περιοχή και στην προμετωπιαία φλοιώδη περιοχή. Από τα δεδομένα που προέκυψαν, από τα οποία φρόντισαν να εξαλειφθούν τα τεχνικά σφάλματα πραγματοποιώντας την κατάλληλη επεξεργασία δημιούργησαν χάρτες ενεργοποίησης. Στη συνέχεια οι εικόνες fMR μετασχηματίστηκαν στο σύστημα συντεταγμένων Talairach [86]. Τελικό στάδιο είναι η εύρεση των περιοχών στις οποίες υπάρχει η μεγαλύτερη ενεργοποίηση χάρη στο λογισμικό AFNI. Πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι στη δεξιά τοιχωματική περιοχή η ενεργοποίηση παρουσιάζεται μειωμένη. Αυτό πιθανόν να ερμηνεύεται από την ύπαρξη προοδευτικής δυσλειτουργίας της περιοχής αυτής η οποία ευθύνεται για τον προσανατολισμό του ατόμου στο χώρο, σε άτομα με τη νόσο Alzheimer. Τέλος είναι πιθανό η υψηλή εξειδίκευση του λόγου συμμετρίας στο ενδο-βρεγματικό αύλακα να μπορέσει να βοηθήσει στον εντοπισμό και στην παρακολούθηση της νόσου Alzheimer.

Με τη νόσο Alzheimer ασχολήθηκαν και οι *Buckner et al.* [87]. Η δική τους έρευνα εξειδικευόταν στο εύρος και τη διακύμανση της αιμοδυναμικής απόκρισης ατόμων μικρότερης και μεγαλύτερης ηλικίας νοσούντες και μη. Για τις ανάγκες της έρευνας τα άτομα δέχονταν οπτικά ερεθίσματα ή καλούνταν να προβούν σε κάποια κινητική ενέργεια. Κατά τη διεξαγωγή των ερεθισμάτων και των ενεργειών αυτών λαμβάνονταν εικόνες fMR. Οι εικόνες αυτές δέχτηκαν επεξεργασία και ανάλυση χρησιμοποιώντας το εργαλείο Statistical Parametric Mapping. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι τα υγιή άτομα μικρότερης και μεγαλύτερης ηλικίας αντιδρούσαν σε πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα από τη στιγμή της διέγερσης σε σχέση με τα πιο ηλικιωμένα άτομα που νοσούσαν. Επιπλέον όσον αφορά τον οπτικό φλοιό διαπιστώθηκε ότι τα ηλικιωμένα άτομα με άνοια είχαν πολύ μικρότερο εύρος της δυναμικής απόκρισης σ' αυτόν και πολύ μεγαλύτερη διακύμανση στην αιμοδυναμική απόκριση σε σύγκριση με τους νοσούντες που υπάγονται στις δύο άλλες κατηγορίες. Τέλος όσον αφορά τον κινητικό φλοιό, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις διαφορετικές κατηγορίες ασθενών, ούτε ως προς το εύρος ούτε ως προς τη διακύμανση.

Επόμενη αναφορά πρέπει να γίνει στους *Prvulovic et al.* [88]. Αυτοί προσπάθησαν να ερευνήσουν κατά πόσο επιδρά η τοπική εγκεφαλική ατροφία στην ένταση της ενεργοποίησης και να ορίσουν γενικότερα πρότυπα ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια οπτικών και κινητικών διαδικασιών. Η έρευνα διεξήχθη σε 14 υγιείς ανθρώπους και 14 πάσχοντες από τη νόσο Alzheimer. Κατά τη διάρκεια διαδικασίας διαχωρισμού γωνιών λήφθηκαν εικόνες fMR. Από τα δεδομένα που προέκυψαν έγινε ανάλυση χρησιμοποιώντας το πακέτο λογισμικού Brain Voyager 2000 [89]. Ειδικότερα οι εικόνες μετασχηματίστηκαν στο χώρο Talairach και έπειτα πραγματοποιήθηκε κανονικοποίηση. Έτσι τελικά, διεξήχθη το συμπέρασμα ότι στους υγιείς και στους νοσούντες υπάρχουν εξίσου επικαλυπτόμενα δίκτυα (ανώτερο βρεγματικό λοβίδιο, μετωπιαίες κροταφοϊνικές φλοιώδεις περιοχές, πρωταρχικός οπτικός φλοιός, βασικό γάγγλιο, θάλαμος), τα οποία ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια οπτικών και κινητικών διαδικασιών.

Επίσης πρέπει να μνημονευθούν οι *Hao et al.* [90]. Αυτοί πραγματοποίησαν έρευνες σχετικά με τον οπτικό φλοιό κατά την επίδραση ερεθισμάτων. Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι στα υγιή άτομα υπάρχει αυξημένη ένταση ενεργοποίησης σε περιοχές του κροταφικού, προμετωπιαίου και του βρεγματικού φλοιού. Αντίθετα, στα άτομα που έπασχαν από τη νόσο Alzheimer παρουσιάστηκε μικρότερη ενεργοποίηση και στους 2 βρεγματικούς λοβούς και στον αριστερό μετωπιαίο λοβό, ενώ παρουσιάστηκε αυξημένη ενεργοποίηση στον κροταφιαίο λοβό.

Σημαντική είναι και η προσφορά των *Johnson et al.* [91]. Η μελέτη τους διερευνά τη σχέση που έχει η εγκεφαλική ατροφία και η νευρική δραστηριότητα, η οποία εμφανίζεται ως αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια κάποιας σημασιολογικής διαδικασίας. Κατά τη διάρκεια μιας τέτοιας διαδικασίας έχει διαπιστωθεί ότι ενεργοποιείται η αριστερή κατώτερη μετωπιαία έλικα και η ανώτερη κροταφιαία έλικα. Αυτό συμβαίνει και στα άτομα με Alzheimer αλλά και στα υγιή άτομα. Η μελέτη αφορούσε υγιή άτομα πολλών και διαφορετικών ηλικιών και διαβαθμίσεων ατροφίας, καθώς και άτομα που έπασχαν από τη νόσο Alzheimer. Οι εικόνες fMR που προέκυψαν κατά πρώτον, δέχτηκαν προεπεξεργασία και ανάλυση,

χρησιμοποιώντας το εργαλείο Statistical Parametric Mapping (SPM96, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Στη συνέχεια στα δεδομένα αυτά εφαρμόστηκαν γενικευμένα γραμμικά μοντέλα. Αυτά αποτελούν μια προσέγγιση των Friston *et al.* το 1995 [92]. Το συμπέρασμα λοιπόν που προήλθε από αυτή τη μελέτη, είναι ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ της δραστηριότητας της περιοχής της αριστερής κατώτερης μετωπιαίας έλικας και της ατροφίας που οφείλεται στην ηλικία. Αντίθετα διαπιστώθηκε ότι, μεγαλύτερη ενεργοποίηση στην αριστερή κατώτερη μετωπιαία έλικα, έχει σχέση με μεγάλα ποσοστά ατροφίας στα άτομα που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer. Από την άλλη όμως πρέπει να προστεθεί ότι διαπιστώθηκε πως δεν συμβαίνει το ίδιο και στην περιοχή της αριστερής ανώτερης κροταφιαίας έλικας. Έτσι αποδείχτηκε ότι αυτή η σχέση είναι δυνατό να εμφανίζεται συγκεκριμένη για περιοχές του εγκεφάλου και να λειτουργεί επικουρικά σε λειτουργίες στις οποίες ασκεί επιρροή η νόσος του Alzheimer. Εν προκειμένω πρόκειται για σημασιολογικές και εκτελεστικές λειτουργίες.

Η επόμενη σημείωση αφορά την έρευνα των *Rombouts et al.* [93]. Αυτοί προσπάθησαν να εξακριβώσουν αν οι ασθενείς με τη νόσο Alzheimer παρουσιάζουν μειωμένη δραστηριοποίηση στο σύστημα μνήμης του μεσαίου κροταφιαίου λοβού σε σχέση με τους υγιείς. Γι' αυτό το σκοπό χρειάστηκε η λήψη εικόνων fMR κατά τη διάρκεια μαθησιακής διδασκαλίας. Μέσω των εικόνων κατέστη δυνατό να εξεταστεί ο τρόπος που αντιδρά ο εγκέφαλος κατά τη διάρκεια λειτουργίας της μνήμης. Χρησιμοποιώντας το εργαλείο Statistical Parametric Mapping προχώρησαν στην προεπεξεργασία των εικόνων αυτών. Στη συνέχεια χρησιμοποιώντας ένα box car σχεδιασμό [94] έγινε και η ανάλυσή τους. Συμπέραναν λοιπόν ενεργοποίηση στις δομές του μεσαίου κροταφιαίου λοβού, στην ατρακτοειδή, στα βρεγματικά και ινιακά τμήματα, στον ιππόκαμπο και στο μετωπιαίο φλοιό. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι για τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer, εντοπίστηκε μειωμένη δραστηριοποίηση στην περιοχή του μεσαίου κροταφιαίου λοβού.

Έρευνες σχετικές με τη νόσο Alzheimer πραγματοποίησαν και οι *Saykin et al.* [95]. Αυτοί επικεντρώθηκαν στις νευρο-ανατομικές διαδικασίες επεξεργασίας σημασιολογικών και φωνητικών πληροφοριών. Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα ότι τα υγιή άτομα παρουσιάζουν μειωμένη ενεργοποίηση στο δεξιό προμετωπιαίο φλοιό και στον κατώτερο και μεσαίο κροταφικό φλοιό σε σύγκριση με τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο.

Επόμενη μελέτη ήταν αυτή των *Bookheimer et al.* [96]. Αυτοί επιχείρησαν να εξακριβώσουν τη σχέση της αντίδρασης του εγκεφάλου σε ερεθίσματα που ενεργοποιούν τη μνήμη και του γενετικού παράγοντα ApoE4. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 30 υγιή άτομα, 16 άτομα που φέρουν την απιλοπρορωτεΐνη ApoE4 και 14 άτομα τα οποία είναι ομόζυγα για την ApoE3. Όλοι τους δέχθηκαν ερεθίσματα ακουστικά και συγκεκριμένα απομνημόνευση ζευγών λέξεων τα οποία δεν σχετίζονταν μεταξύ τους. Τα δεδομένα που προέκυψαν αναλύθηκαν με τη χρήση του Statistical Parametric Mapping. Με βάση αυτά βγήκε το

συμπέρασμα ότι στις περιοχές που επηρεάζονται από τη νόσο Alzheimer, παρατηρήθηκε μικρότερο εύρος και έκταση ενεργοποίησης του εγκεφάλου στους φορείς της ApoE3 απ'ότι στους φορείς της ApoE4.

Στη συνέχεια θα αναφερθεί και η μελέτη των *Grossman et al.* [97]. Η μελέτη τους αφορούσε ένα παράδειγμα επεξεργασίας ρημάτων. Σε αυτήν έλαβαν μέρος 16 υγιή και 11 παθολογικά άτομα. Τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν αναλύθηκαν με Statistical Parametric Mapping (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Σύμφωνα με αυτή διαπιστώθηκαν πρακτικές διαφορές μεταξύ υγιών και νοσούντων όσον αφορά την κατανομή της ενεργοποίησης κυρίως στις περιοχές του οπίσθιου πλάγιου και του κατώτερου μετωπιαίου φλοιού.

Μέχρι στιγμής οι προαναφερθέντες ασχολήθηκαν με τις θετικές ενεργοποιήσεις. Αντίθετα οι *Lustig et al.* [98] εστίασαν στον εντοπισμό διαφορών όσον αφορά τις αρνητικές ενεργοποιήσεις. Πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι αρνητική ενεργοποίηση παρατηρείται όταν το σήμα που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια εκτέλεσης μιας διαδικασίας είναι μειωμένο σε σύγκριση με το σήμα που εμφανίζεται σε κατάσταση ηρεμίας. Για το σκοπό αυτό εκτέλεσαν ένα πείραμα στο οποίο συμμετείχαν 32 υγιή άτομα νεαρής ηλικίας, 27 υγιή άτομα προχωρημένης ηλικίας και 23 άτομα που έπασχαν από τη νόσο Alzheimer. Στο πείραμα υπήρχε η εναλλαγή διαστημάτων μιας active semantic classification διαδικασίας και μιας passive fixation baseline διαδικασίας. Από το πείραμα προέκυψε, ότι η εξακρίβωση του τρόπου με τον οποίο οι δυναμικές λειτουργικές ιδιότητες σχετίζονται με τους μεταβολικούς ρυθμούς σε κατάσταση ηρεμίας και η έρευνα του τρόπου με τον οποίο όλα τα παραπάνω υφίστανται αλλαγές με το πέρασμα του χρόνου και με την εμφάνιση της άνοιας, μπορούν να καταδείξουν σπουδαίες πληροφορίες, όσον αφορά τις αλλαγές στη λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου εξαιτίας της εμφάνισης της νόσου Alzheimer. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αναφορά γίνεται στις λειτουργικές ιδιότητες των περιοχών οι οποίες εμφανίζουν αρνητικές ενεργοποιήσεις.

Τέλος πρέπει να αναφερθεί και η μελέτη των *Celone et al.* [99]. Αυτή αφορούσε και τις θετικές αλλά και τις αρνητικές ενεργοποιήσεις, οι οποίες εμφανίζονται σε περιοχές οι οποίες σχετίζονται με τη μνήμη. Τα άτομα που έλαβαν μέρος στην μελέτη ήταν 15 υγιή, 15 με low MCI, 12 με high MCI και 10 που είχαν τη νόσο Alzheimer. Με βάση τα συμπεράσματα διαπιστώθηκε ότι στα άτομα με low MCI εμφανίστηκε υπερ-ενεργοποίηση στον ιππόκαμπο σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα. Επίσης όσον αφορά τα άτομα με high MCI και τα άτομα που έπασχαν από τη νόσο Alzheimer, και οι δύο ομάδες εμφάνισαν σημαντική υπο-ενεργοποίηση η οποία ήταν παρεμφερής και στις δύο περιπτώσεις.

Επιπλέον, στα άτομα με low MCI, οι *Celone et al.* [99] εντόπισαν μία αξιοπρόσεκτη παράλληλη καμπύλη στο πρότυπο της αρνητικής ενεργοποίησης της μνήμης και ιδιαίτερος στις μεσαίες και πλευρικές τοιχωματικές περιοχές, ενώ στα άτομα με high MCI και με τη νόσο Alzheimer παρουσιάστηκε απώλεια αρνητικής ενεργοποίησης. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν σχέση με την αυξημένη θετική δραστηριότητα στο δίκτυο του νεοχιτώνιου, το οποίο σχετίζεται με την προσοχή.

Από τις παραπάνω μελέτες βγήκαν συμπεράσματα σχετικά με τα πρότυπα ενεργοποίησης του οπτικού και κινητικού φλοιού, καθώς και περιοχών υπεύθυνων για τη μνήμη και τη γνωσιακή διαδικασία. Στη συνέχεια όμως θα παρουσιαστούν μελέτες οι οποίες επικεντρώνονται στην ποσοτικοποίηση των διαφορών που υπάρχουν ανάμεσα σε φυσιολογικά και παθολογικά άτομα και προσπαθούν να εντοπίσουν ένα δείκτη για τη διάγνωση της νόσου.

5.2 Μέθοδοι ανάλυσης εικόνων fMR για τη δημιουργία δείκτη διάγνωσης της νόσου Alzheimer

Στην παράγραφο 5.1 αναφέρθηκαν ως επί το πλείστον μελέτες σχετικά με τη διαφορετική ενεργοποίηση ακόμα και σε κατάσταση απόλυτης ηρεμίας σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου που υπάρχει ανάμεσα σε φυσιολογικά και υγιή άτομα και ασθενείς. Όλες αυτές οι περιοχές κατονομάζονται με τον όρο “default mode” δίκτυο. Το δίκτυο αυτό διαπιστώθηκε από τους *Greicius et al.* [100] ότι δεν έχει ομαλή λειτουργία σε ασθενείς με τη νόσο Alzheimer. Στο πείραμα έλαβαν μέρος 14 υγιείς και 13 πάσχοντες από ήπια μορφή Alzheimer. Την επεξεργασία και ανάλυση των εικόνων fMR πραγματοποίησαν χρησιμοποιώντας Statistical Parametric Mapping (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Τα δεδομένα από τις εικόνες αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το εργαλείο FSL MELODIC ICA [101]. Στη συνέχεια επέλεξαν τα τέσσερα καλύτερα συστατικά και έπειτα κατασκευάστηκαν οι παραμετρικοί χάρτες για την κάθε μία από τις δύο κατηγορίες ατόμων χρησιμοποιώντας μεθόδους ανάλυσης τυχαίων επιδράσεων. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε μέσος όρος των συστατικών και για να γίνει δυνατή η σύγκριση των χαρτών που δημιουργήθηκαν για κάθε μία κατηγορία ατόμων, απαιτήθηκε χρήση ενός t-test δύο δειγμάτων και ενός goodness-of-fit μέτρου. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι πρώτον οι πάσχοντες από τη νόσο Alzheimer παρουσιάζουν μειωμένη δραστηριότητα στον ιππόκαμπο και στον οπίσθιο ζωνωτό φλοιό. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο οι νοσούντες παρουσιάζουν και υπό-μεταβολισμό του οπίσθιου ζωνωτού φλοιού. Δεύτερον, παρατηρήθηκε ότι και στις δύο κατηγορίες ατόμων εμφανίστηκε έντονο co-activation στην περιοχή του ιππόκαμπου. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το δίκτυο βρίσκεται σε άμεση σύνδεση με τη διαδικασία episodic memory. Τρίτον, αλλά και πολύ σημαντικό αποδείχθηκε χάρη στη χρήση του goodness-of-fit μέτρου ότι έναν άριστο δείκτη για τη διάγνωση της νόσου αποτελεί η τόσο μεγάλη διαφοροποίηση στη δραστηριότητα του δικτύου ανάμεσα στις δύο κατηγορίες ατόμων.

Στη συνέχεια, μελέτη για το δίκτυο αυτό πραγματοποίησαν και οι *Supekar et al.* [102]. Σε αυτήν πήραν μέρος 18 υγιή άτομα και 21 ασθενείς. Κατά την εργασία τους έγινε η μετατροπή του δικτύου σε κατευθυνόμενο γράφημα. Στο γράφημα αυτό διαπιστώθηκαν δείκτες οι οποίοι αποτέλεσαν αρκετά σημαντική ένδειξη για την ύπαρξη της νόσου Alzheimer και αποδείχθηκαν και πολύ σημαντικοί για το διαχωρισμό των νοσούντων από τα υγιή άτομα.

Οι επόμενοι που επιχείρησαν να επιτύχουν το διαχωρισμό των νοσούντων από τα υγιή άτομα ήταν οι *Wang et al.* [103]. Αυτοί εστίασαν στις περιοχές δύο αντι-συσχετισμένων δικτύων . συγκεκριμένα τα δίκτυα ήταν ένα task positive και ένα task negative. Οι περιοχές ήταν πέντε και έξι αντίστοιχα για κάθε

δίκτυο , ενώ η μελέτη καθεμιάς περιοχής έγινε και στα δύο ημισφαίρια του εγκεφάλου, οπότε η εργασία αφορά 22 περιοχές. Προέκυψαν ,λοιπόν, για κάθε ζεύγος περιοχών οι συντελεστές συσχέτισης από τις μέσες χρονοσειρές τους. Αυτοί οι τέσσερις συντελεστές μετασχηματίστηκαν σύμφωνα με το μετασχηματισμό Fisher r -to- z και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν ως είσοδος σε ένα ενός δείγματος two-tailed t test ούτως ώστε να διαπιστωθεί αν υπάρχει ή όχι στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συντελεστών συσχέτισης. Από την άλλη , χρησιμοποιήθηκαν και ως είσοδος σε μια διαδικασία ανάλυσης γραμμικού διαχωρισμού Pseudo-Fisher, για να γίνει δυνατή η ύπαρξη ενός ταξινομητή σύμφωνα με τον οποίο θα καθορίζεται η ύπαρξη ή όχι της νόσου του Alzheimer με βάση τους συντελεστές.

Επόμενη μελέτη είναι αυτή των *Zhang et al.* [104] οι οποίοι προσπάθησαν να ερευνήσουν πόσο μεγάλη επιρροή έχει η εξέλιξη της νόσου Alzheimer στη λειτουργική συνεκτικότητα του “default-mode” δικτύου. Για το σκοπό αυτό έλαβαν μέρος στη μελέτη 16 υγιή άτομα , 16 ασθενείς με τη νόσο του Alzheimer σε ήπια μορφή , 11 νοσούντες σε μέτρια μορφή και 12 σε σοβαρή μορφή . Στα δεδομένα που προέκυψαν πραγματοποιήθηκε μια συγκεκριμένη προεπεξεργασία . Αναλυτικότερα, πραγματοποιήθηκε slice timing και στη συνέχεια χωρική κανονικοποίηση και εξομάλυνση καθώς και διόρθωση της κίνησης. Τέλος, έγινε κατάτμηση της φαιάς ουσίας και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Ειδικότερα, στα δεδομένα της φαιάς ουσίας χρησιμοποιήθηκε ζωνοπερατό φίλτρο (passband 0.01 – 0.8Hz). Με αυτό τον τρόπο απομακρύνθηκαν τα στοιχεία χαμηλής συχνότητας και τα συστατικά υψηλής συχνότητας που υπάρχουν λόγω του φυσιολογικού θορύβου. Έπειτα ,έγινε υπολογισμός των γραμμικών συντελεστών για την περιοχή του οπίσθιου ζωνωτού φλοιού και μετά υποβλήθηκαν σε μετασχηματισμό σύμφωνα με το μετασχηματισμό Fisher r – to – z . Καταλήγοντας , από την εργασία τους προέκυψε ότι καθώς η νόσος εξελίσσεται από την ηπιότερη στην σοβαρότερη μορφή της η λειτουργική συνεκτικότητα του “default-mode” δικτύου περιορίζεται σε σημαντικό βαθμό.

Επόμενος σταθμός που πρέπει να αναφερθεί είναι οι *Li et al.* [105]. Αυτοί στην εργασία τους χρησιμοποίησαν 9 υγιή άτομα, 5 άτομα με MCI και 10 άτομα με τη νόσο Alzheimer. Η εργασία τους πραγματοποιήθηκε με βάση ένα δείκτη που ονομάστηκε COSLOF. Για να υπολογισθεί ο δείκτης στηρίχθηκαν στο μέσο όρο των cross correlation συντελεστών των συστατικών χαμηλής συχνότητας όλων των δυνατών ζευγών των χρονοσειρών των εικονοστοιχείων μιας περιοχής ενδιαφέροντος. Με βάση τα δεδομένα που προέκυψαν από την εργασία τους χάρη στο δείκτη COSLOF συμπεραίνεται ο διαχωρισμός των ομάδων αυτών με ευαισθησία 80% και εξειδίκευση 90%.

Ακολούθως οι *Xu et al.* [106], θέλοντας να συσχετίσουν την εργασία τους με την προηγούμενη εργασία, προσπάθησαν να ερευνήσουν τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζει η ολίσθηση φάσης των χρονοσειρών και ο λόγος σήματος προς θόρυβο στον δείκτη COSLOF. Το αποτέλεσμα ήταν να καταλήξουν σε ένα νέο δείκτη, τον δείκτη ολίσθησης φάσης (phase-shift index – PHI). Για την εργασία χρειάστηκαν 9 υγιή άτομα, 8 άτομα με MCI και 10 πάσχοντες από τη νόσο Alzheimer. Έτσι διαπιστώθηκε, ότι οι πάσχοντες από τη νόσο Alzheimer παρουσιάζουν δείκτη ολίσθησης φάσης 72.6 ± 11.3 , ενώ τα άτομα με ήπια νοητική διαταραχή (58.6 ± 5.7) και τα υγιή άτομα (40.6 ± 8.4). Ο δείκτης δηλαδή ολίσθησης φάσης είναι μεγαλύτερος στους ασθενείς με νόσο Alzheimer, απ’ότι στα άτομα με ήπια νοητική διαταραχή και τα

υγιή άτομα. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι οι Xu *et al.* [106] δεν θεωρούν το δείκτη COSLOF τόσο αξιόπιστο, όσο αξιόπιστο θεωρούν το δείκτη ολίσθησης φάσης.

Τελευταίοι που μελέτησαν τη νόσο του Alzheimer, είναι οι Chen *et al.* [107] και Burge *et al.* [108]. Αναλυτικότερα, από τη μια οι Chen *et al.* [107] με τη χρήση ενός Bayesian network ταξινομητή, με δομή αναστραμμένου δέντρου, επιχείρησαν τον εντοπισμό των περιοχών του εγκεφάλου, στις οποίες χάριν στους χάρτες ενεργοποίησής τους, είναι δυνατό να διαγνωστεί η νόσος. Από τις εργασίες αυτές προέκυψε διάγνωση της νόσου Alzheimer με ακρίβεια 81% [107]. Από την άλλη, ένας διακριτός δυναμικός Bayesian network ταξινομητής δημιουργήθηκε από τους Burge *et al.* [108]. Με βάση τον ταξινομητή αυτόν διακρίνονται οι λειτουργικές συσχετίσεις μεταξύ νευρο-ανατομικών περιοχών ενδιαφέροντος, και διερευνάται κατά πόσο μέσω αυτών γίνεται να διαχωριστούν τα υγιή άτομα από τους νοσούντες. Από τις εργασίες αυτές προέκυψε η διάγνωση της νόσου Alzheimer με ακρίβεια 70% [108].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

6.1 ΕΞΟΥΥΞΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να τονίσω ότι με αυτή την εργασία κατανόησα την δυσκολία των ασθενών με την νόσο Alzheimer. Συλλέχτηκαν πληροφορίες από ηλεκτρονικά περιοδικά αλλά και από άτομα που πάσχουν από την ασθένεια η από άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος τους.

Επίσης από πληροφορίες που μου δόθηκαν από τον καθηγητή μου και τον βοηθό του (βιβλία ,άρθρα, σημειώσεις) εξετάστηκε η νόσος Alzheimer τόσο από την πλευρά του ασθενούς, τον τρόπο που επιβιώνει , την καθοδήγηση ώστε να έχει μια καθημερινή ζωή πιο εύκολη αλλά και τις σημαντικές ιατρικές ανακαλύψεις για την εύκολη και γρήγορη διάγνωση της ασθένειας (fmri) , την θεραπεία τις Ν.Α , αλλά και την φροντίδα που πρέπει να δώσει η οικογένεια στους πάσχοντες από την νόσο.

6.2 ΕΠΕΚΤΑΣΕΙΣ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΑΚΟΜΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΡΑ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΕΙ Η ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΕΙ

- **Φόρμουλα πρόβλεψης της νόσου:**

Ερευνητές στις Η.Π.Α δώσανε στην δημοσιότητα μια καινούργια φόρμουλα η οποία (ένα μαθηματικό – στατιστικό αλγόριθμο) είναι σε θέση σύμφωνα με τα καινούργια δεδομένα που αναφέραμε να προβλέψει την νόσο Alzheimer σε κάθε ασθενή ξεχωριστά και πόσος χρόνος θα περάσει από τα αρχικά συμπτώματα μέχρι την επιδείνωση τους .Οι δημιουργοί αυτής της φόρμουλας πιστεύουν ότι για να εφαρμοστεί χρειάζονται μόνο τα στοιχεία για τον ασθενή που μπορεί να συλλέγει ο ιατρός στην μια και μόνο πρώτη επίσκεψη .

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο επικεφαλής της έρευνας καθηγητής Γιακόβ Στερυ του ιατρικού κέντρου πανεπιστήμιου Κολούμπια της Νέας Υόρκης έκανε την δημοσίευση στο περιοδικό «journal of Alzheimer Disease» και δήλωσε ότι δοκιμάστηκε η τεχνική με επιτυχία. Μεταξύ τους ο Έλληνας Νικόλαος Σκάρμεας ,επίκουρος καθηγητής νευρολογίας στο κέντρο Σεργκιέφσκη του πανεπιστήμιου Κολούμπια .

Η φόρμουλα εξηγεί για κάθε περιστατικό ξεχωριστά πόσο χρόνο έχει ο ασθενής από την ώρα που θα εμφανιστούν τα πρώτα συμπτώματα έως ο ασθενής δεν θα έχει την δυνατότητα να αυτοεξυπηρετηθεί. Είναι μια σημαντική τεχνική σύμφωνα με τους ειδικούς οι όποια θα βοηθήσει τόσο τον ασθενή αλλά πολύ περισσότερο την οικογένεια του η τα άτομα με τα οποία συναναστρέφεται .Ωστόσο η τεχνική μας τονίζει ότι οι ειδικοί λαμβάνουν σοβαρά υπόψη 16 δραστηριότητες όπως : την ικανότητα του ασθενή να συμμετέχει σε δραστηριότητες , τις κινητικές του ικανότητες , την νοητική κατάσταση του , της ακαμψίας και άλλα νευρολογικά συμπτώματα , την ύπαρξη η όχι ψυχιατρικών συμπτωμάτων (ψευδαισθήσεων) .

Οι ειδικοί επίσης πιστεύουν ότι η φόρμουλα μας δίνει την δυνατότητα να γνωρίζουμε ακόμα και το πότε ο ασθενής θα πεθάνει , αλλά και το πότε θα χρειαστεί την βοήθεια τρίτων για να ντυθεί , να φάει , να πάει στο μπάνιο , πράγματα της καθημερινότητας μας .Η μέθοδος ξεκίνησε πριν από 25 χρόνια το 1989 και οι ειδικοί προσπαθούν να την τελειοποιήσουν , αυτό δείχνει και εξηγεί την δυσκολία της νόσου Alzheimer .

- **Υπόθεση β- αμυλοειδούς:**

Μια από τις πιο γνωστές φαρμακευτικές εταιρείες η Wyethκαι Elan , για περισσότερο από 8 χρόνια , έχει μαζέψει στοιχεία ότι ένα πεπτίδιο , β- αμυλοείδης παίζει σημαντικό ρολό στην παθολογία της νόσου Alzheimer . Πιστεύουν ότι η κάθαρση του εγκεφάλου από αυτό το πεπτίδιο συμβάλλει στην εξέλιξη της νόσου .

Η διαδικασία που δείχνει το σχηματισμό πλακών β-αμυλοειδους ξεκίνα όταν δυο ενζυμα (τα οποία ονομάζονται βήτα σεκρετάση και γάμμασεκρετάση) , διαχωρίζουν το β-αμυλοειδή από μια πρωτεΐνη APP (πρόδρομος πρωτεΐνη αμυλοειδους) .Αργότερα συσσωρεύονται η σχηματίζουν συστάδες στον εγκέφαλο ,σχηματίζοντας τελικά τις πλάκες που χαρακτηρίζουν την νόσο Alzheimer.

Η διαδικασία ολοκληρώθηκε το2011 και οι ειδικοί έχουν κάνει όλες τις κλινικές μελέτες .Έχουν δώσει το φάρμακο στις αρχές της Ευρώπης και Η.Π.Α για έγκριση από τις αρμόδιες αρχές τους .

- **Απλή εξέταση αίματος :**

Επιστήμονες στην Αμερική δηλώνουν ότι μια απλή εξέταση αίματος έχει την δυνατότητα να μας δείξει αν θα νοσήσουμε από την νόσο Alzheimer . Αυτή η εξέταση αναζητεί δείγμα 10 λιπιδίων .

Αναφέρθηκε πρώτη φορά στο περιοδικό Nature Medicine .Αυτή η ερευνά δεν έχει δοκιμαστεί πειραματικά και όπως αναφέρεται θα γνωρίζουμε σχετικές πληροφορίες για αυτό το τεστ σε περίπου 10 χρόνια

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ- ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

- [1] Adams and Victors Επιμέλεια- Πρόλογος, Δημήτρης Βασιλόπουλος, Ιατρικές εκδόσεις 2 Χ. Πασχαλίδης. Δεύτερη ελληνική έκδοση.
- [2] Σ. Σκαρπαλεζου- Σ. Μαλλιάρá. Επιστημονικές εκδόσεις “Γρηγόριος Κ. Παριζιάνος”. Αθήνα 1975
- [3] Cecil Παθολογία: Andreoli, Bennet, Carpenter, Plum, Smith. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσα. Τρίτη έκδοση, δεύτερος τόμος

- [4] G.W. Small, P.V. Rabins, P.P Barry et.al, “Diagnosis and Treatment of A.D and related disorders :consensus statements of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer association and American Geriatric Society”, *Jama* 278, 1363-1371, 1997
- [5] K. Jellinger, “Morfology of A.D and related disorders”, in Mauren K, Riederer P, Beckmann H, eds . *Alzheimer diseases: epidemiology, neuropathology and clinics*. New York, Springer –Verlag, 61-77, 1990.
- [6] D.J. Selkoe , “Alzheimer Disease: genotypes, phenotypes and treatment”, 630-631, 1997
- [7] J.R. Petrella, R.Edward Coleman, P. Murali, Doraiswamy, “Neuroimaging and early diagnosis of A.D : A Look of the future”, *Radiology* 226, 315-156, 2003
- [8] R.C Petrecen, P.S Aisen, L.A Beckett, M.C Donohue, A.C Gamist, D.J Harvey, C.R Jack, W.J Jagust, L.M Shaw, A.W Toga, J.D Trojanowski, M.W Weiner, “Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): Clinical Characterizations”, *Neurology* 74, 201-209, 2010
- [9] E.Nickasenm, “The mathematical background of spm99”, Master's thesis, University of Knopio, Department of Applied Physics, 2004
- [10] S. Smith, “Preparing fmri data for statistical analysis”. In *functional MRI : An Introduction to Methods*. Peter Jezzad (FD), Paul Mathews (ED), 229-249. Oxford University New YORK , 2001
- [11] S. Strother , “Evaluating fmri preprocessing pipelines”, *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 27-41, 2006
- [12] EE Tripoliti, PI Fotiadis, “Recent developments in computer methods for fmri date processing”, *Recent Advances in Biomedical Engineering*, ISBN 978-953-307-013=1
- [13] K.K Kwong, J.W Belliveau, D.A Chesler, I.E Weisskof, B.P Poucelet, D.N Kennedy, B.E Hoppel, M.S Cohen, R. Turner, h. m Cheng, T.J Brady, B.R Rosen, “Dynamic Magnetic Resonance Imaging of human brain activity during primary sensory stimulation”, 87, 9868-9872 , 1990
- [14] B.rRosen, R.L Buckner, A.M Pale, “ event-related functional MRI: present, future,” 95, 773-780, 1998
- [15] K Friston, A Holmes, J Poline, P Grasby, S Williams, R Frackowlak, R Turner, “Analysis og GMRI time series revisited” 45-53, 1995

- [16] K Friston, O Joseph, E Zarahn, A Holmes, S Rouquette, J Poline, “To smooth or not to smooth”, 196-208, 2000
- [17] K Worsley, C Liao, J Anston, V Petre, G Duncan, F Morales, A Evans, “A general statistical approach for fmri data”, 1-15, 2002
- [18] J Marcini& A Presanis , “ Comparing methods of analyzing fMRI statistical parametric maps”, 1203- 1213, 2004
- [19] N Hartvig, J Jensen , “Spatial mixture modeling of fmri data”, Human Brain Maoing, 233-248 , 2000
- [20] R Baumgartner, C Windischberger, E Moser “ Quantification in functional magnetic resonance imaging: Fuzzy clustering vs. correlation analysis”, MRI 115-125, 1998
- [21] CGatte, P Tolt, E Rostrup, F A Nielsen, LK Hansen, “On clustering fmri times series”, Neuroimage, 298-310, 1999
- [22] B.C Dickerson, “ Advance in functional Magnetic Resonance Imaging: Technology and Clinical Application”, Neurotherapeutics: The journal og the American society for experimental neurotherapeutics, 4, 360-370, 2007
- [23] Σημειώσεις από έκτο πανελλήνιο διεπιστημονικό συνέδριο νόσου Alzheimer και συγγενών διαταραχών, 2009
- [24] Morra et al: “ Comparison of ad boost and support vector machines for detecting Alzheimer”. Disease through automated hippocampal segmentation, 2010, IEEE transactions on medical imaging
- [25] Gray: “Βασικές αύλακες και λοβοιτουεγκεφαλικου φλοιού από οριζόντια άποψη”, 2008, anatomy of human body, 728, Bartleby
- [26] P. Jezzard, S. Clare, “Principles of nuclear magnetic resonance and MRI”, In: MRI: An Introduction to Methods, Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 67-92, Oxford University Press, Oxford New York, 2001
- [27] P. Jezzard, P. Matthews, S. Smith, “Functional MRI: An introduction to methods”, Oxford University Press, Oxford New York, 2001

- [28] N. Lazar, “The Statistical Analysis of Functional MRI Data”, Springer Science+Business Media, LLC, ISBN 978-0-387-78190-7, USA, 2008
- [29] B. Horwitz, K.J. Friston, J.G. Taylor, “Neural modeling and functional brain imaging: an overview”, *Neural Networks*, 13, 829-846, 2000
- [30] A.M. Howseman, R.W. Bowtell, “Functional magnetic resonance imaging: imaging techniques and contrast mechanisms”, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 354, 1179-1194, 1999
- [31] R.S.J. Frackowiak, K.J. Friston, C. Frith, R. Dolan, C.J. Price, S. Zeki, J. Ashburner, W.D. Penny (2003) *Human Brain Function*. Academic Press, UK, 2nd edition
- [32] B.C. Dickerson, “Advances in Functional Magnetic Resonance Imaging: Technology and Clinical Applications”, *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 4, 360–370, 2007
- [33] J.A. Detre, T.F. Floyd, “Functional MRI and Its Applications to the Clinical Neurosciences”, *Neuroscientist*, 7, 64, 2001
- [34] K.K. Kwong, J.W. Belliveau, D.A. Chesler, I.E. Goldberg, R.M. Weisskof, B.P. Poncelet, D.N. Kennedy, B.E. Hoppel, M.S. Cohen, R. Turner, H.M. Cheng, T.J. Brady, B.R. Rosen, “Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation”, *Proc. Natl. Acad Sci. USA*, 89, 5675-5679, 1992
- [35] S. Ogawa, T.M. Lee, A.R. Kay, D.W. Tank, “Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation”, *Proc. Natl. Acad Sci. USA*, 87, 9868-9872, 1990
- [36] A.M. Blamire, S. Ogawa, K. Ugurbil, D. Rothman, G. McCarthy, J.M. Ellerman, F. Hyder, Z. Rattner, R.G. Shulman, “Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging”. *Proc. Natl. Acad Sci. USA*, 89, 11069-11073, 1992
- [37] A.T. Lee, G.H. Glover, C.H. Meyer, “Discrimination of large venous vessels in time-course spiral blood-oxygen-level-dependent magnetic-resonance functional neuroimaging”, *Magnetic Resonance in Medicine*, 33(6), 745-754, 1995
- [38] E.E. Tripoliti, D.I. Fotiadis, “Recent developments in computer methods for fMRI data processing”, *Recent Advances in Biomedical Engineering*, ISBN 978-953-307-013-1

- [39] R. Hoge, B. Pike, “Quantitative measurement using fMRI”, In: *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 159-174, Oxford University Press, Oxford New York, 2001
- [40] K.L. Miller, W.M. Luh, T.T. Liu, A. Martinez, T. Obata, E.C. Wong, L.R. Frank, R.B. Buxton, “Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response”, *Human Brain Mapping*, 13, 1-12, 2001
- [41] G.K. Aguirre, E. Zarahn, M. D’Esposito, “The variability of human, BOLD hemodynamic responses”, *NeuroImage*, 8(4), 360-369, 1998
- [42] P. Fransson, G. Kruger, K.D. Merbolt, J. Frahm, “Temporal characteristics of oxygenation-sensitive MRI responses to visual activation in humans”, *Magn Reson Med*, 39, 912-929, 1998
- [43] J.C. Rajapakse, F. Kruggel, J.M. Maisog, D.Y. von Cramon, “Modeling Hemodynamic Response for Analysis of Functional MRI Time-Series”, *Human Brain Mapping*, 6(4), 283-300, 1998
- [44] R.L. Buckner, P.A. Bandettini, K.M. O’Craven, R.L. Savoy, S.E. Petersen, M.E. Raichle, B.R. Rosen, “Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 14878-14883, 1996
- [45] V.P. Clark, J.M. Maisog, J.V. Haxby, “fMRI Study of Face Perception and Memory Using Random Stimulus Sequences”, *Journal of Neurophysiology*, 79(6), 3257-3265, 1998
- [46] E. Niskanen, “The mathematical background of SPM99”, Master's thesis, University of Kuopio, Department of Applied Physics, 2004
- [47] R. Menon, B. Goodyear, “Spatial and temporal resolution in fMRI”, In: *Functional MRI: An Introduction to Methods*, Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 145-158, Oxford University Press, Oxford New York, 2001
- [48] S.G. Kim, W. Richter, K. Ugurbil, “Limitations of temporal resolution in functional MRI”, *Magnetic Resonance in Medicine*, 37(4), 631-636, 1997
- [49] D.R. Savoy, “Course material for fMRI-based experiments”, AMI Center, Neuro HUT, 2002

- [50] A. Owen, R. Epstein, I. Johnsrude, "fMRI applications to cognitive neuroscience. In: Functional MRI: An Introduction to Methods", Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 311-327, Oxford University Press, Oxford New York, 2001
- [51] K. Thulborn, A. Gisbert, "Clinical applications of mapping neurocognitive processes in the human brain with functional MRI", In: Functional MRI: An Introduction to Methods, Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 329-349, Oxford University Press, Oxford New York, 2001
- [52] S. Faro, F. Mohamed, "Clinical Overview and Future fMRI Applications", In: Functional MRI Basic Principles and Clinical Applications, S. Faro (Ed.), & F. Mohamed, (Ed.), 496-502, Springer New York, 2006
- [53] O. Josephs, R.N.A. Jenson, "event related, functional magnetic resonance imaging: modeling, inference and optimization", Phil. Trans. R.SOC. Lond. B 354, 1215-1228, 1999
- [54] P. Jezzard, P. Matthews, S. Smith, functional MRI: "An introduction to methods", Oxford university Press, Oxford New York, 2001
- [55] N. Lazar, "The statistical analysis of functional MRI Data" ISBN 978-0-387-781190-7, YSA 2008
- [56] K. Thulborn, A. Gisbert, "Clinical applications of mapping neurocognitive processes in the human brain with functional MRI", In: Functional MRI: An Introduction to Methods, Peter Jezzard (Ed.), Paul Matthews (Ed.), Stephen Smith (Ed.), 329-349, Oxford University Press, Oxford New York, 2001
- [57] S. Faro, F. Mohamed, "Clinical Overview and Future fMRI Applications", In: Functional MRI Basic Principles and Clinical Applications, S. Faro (Ed.), & F. Mohamed, (Ed.), 496-502, Springer New York, 2006
- [58] S. Minoshima, B. Giordani, S. Berent, K.A. Frey, N.L. Foster, D.E. Kuhl, "Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease", Ann Neurol., 42(1), 85-94, 1997

- [59] K.A. Johnson, K. Jones, B.L. Holman, J.A. Becker, P.A. Spiers, A. Satlin, M.S. Albert, “Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT”, *Neurology*, 50(6), 1563-71, 1998
- [60] H. Matsuda, “Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease”, *Ann Nucl Med.*, 15(2), 85-92, 2001
- [61] E.M. Reiman, R.J. Caselli, L.S. Yun, K. Chen, D. Bandy, S. Minoshima, S.N. Thibodeau, D. Osborne, “Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E”, *N Engl J Med.*, 21, 334(12), 752-8, 1996
- [62] G.W. Small, L.M. Ercoli, D.H. Silverman, S.C. Huang, S. Komo, S.Y. Bookheimer, H. Lavretsky, K. Miller, P. Siddarth, N.L. Rasgon, *et al.*, “Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease”, *PNAS*, 23, 97(11), 6037-6042, 2000
- [63] E.M. Reiman, R.J. Caselli, K. Chen, G.E. Alexander, D. Bandy, J. Frost, “Declining brain activity in cognitively normal apolipoprotein E epsilon 4 heterozygotes: A foundation for using positron emission tomography to efficiently test treatments to prevent Alzheimer's disease”, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 13, 98(6), 3334-9, 2001
- [64] M.E Raichle, A.M. MacLeod, A.Z. Snyder, W.J. Powers, D.A. Gusnard, G.L. Shulman, “A default mode of brain function”, *PNAS* 16, 98(2), 676-682, 2001
- [65] M.D. Greicius, B. Krasnow, A.L. Reiss, V. Menon, “Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis”, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), 253-258, 2003
- [66] S. Rombouts, F. Barkhof, R. Goekoop, C.J. Stam, P. Scheltens, “Altered Resting State Networks in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer’s Disease: An fMRI Study”, *Human Brain Mapping* 26, 231–239, 200
- [67] FEAT (fMRI Expert Analysis Tool) v. 5.1, part of FSL (FMRIB’s Software Library) – <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>.
- [68] C. Sorg, V. Riedl, M. Muhlau, V.D. Calhoun, T. Eichele, L. Laer, A. Drzezga, H. Forstl, A. Kurz, C. Zimmer, A.M. Wohlschlagel, “Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer’s disease”, *PNAS* 20, 104(47), 18760–18765, 2007

- [69] M.A. Oghabian, S.A.H Batouli, M. Norouzian, M. Ziaei, H. Sikaroodi, “Using functional Magnetic Resonance Imaging to differentiate between healthy aging subjects, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's patients”, *JRMS*, 15(2), 84-93, 2010
- [70] P Grunwald. A tutorial introduction to the minimum description length principle. Amsterdam: MIT Press; 2004
- [71] C.F. Beckmann, M. Jenkinson, S.M. Smith, “General multi-level linear modeling for group analysis in fMRI”, *Neuroimage*, 20(2), 1052-63, 2003
- [72] S.A. Small, G.M. Perera, R. DeLaPaz, R. Mayeux, Y. Stern, “Differential Regional Dysfunction of the Hippocampal Formation among Elderly with Memory Decline and Alzheimer’s Disease”, *Ann Neurol*, 45, 466–472, 1999
- [73] S.A Small, A.S. Nava, G.M. Perera, R. Delapaz, Y. Stern, “Evaluating the Function of Hippocampal Subregions With High-Resolution MRI in Alzheimer’s Disease and Aging”, *Microscopy Research and Technique*, 51, 101–108, 2000
- [74] R.P. Woods, J.C. Mazziotta, S.R. Cherry, “MRI-PET registration with automated algorithm”, *J Comput Assist Tomogr*, 17, 536–546, 1993
- [75] C.D. Smith, A.H. Andersen, R.J. Kryscio, F.A. Schmitt, M.S. Kindy, Blonder L.X., Avison M.J., “Altered brain activation in cognitively intact individuals at high risk for Alzheimer’s disease”, *Neurology*, 53, 1391-1396, 1999
- [76] K.J. Friston, J. Ashburner, J.B. Poline, C.D. Frith, J.D. Heather, Frackowiak R.S.J., “Spatial registration and normalization of images”, *Hum Brain Map*, 2, 165–189, 1995
- [77] Cox RW. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res*, 29, 162–173, 1996
- [78] M.M. Machulda, H.A. Ward, B. Borowski, J.L. Gunter, R.H. Cha, P.C. O’Brien, R.C. Petersen, B.F. Boeve, D. Knopman, D.F. Tang-Wai, R.J. Ivnik, G.E. Smith, E.G. Tangalos, C.R. Jack, “Comparison of memory fMRI response among Normal, MCI, and Alzheimer’s patients”, *Neurology*, 26, 61(4), 500–506, 2003
- [79] R. Robb, D. Hanson, “A software system for biomedical image analysis”, *Proceedings of Visualization and Biomedical Computing*, 1, 507–518, 1990

- [80] J.R. Petrella, L. Wang, S. Krishnan, M.J. Slavin, S.E. Prince, T.T. Tran, P.M. Doraiswamy, “Cortical Deactivation in Mild Cognitive Impairment: High-Field-Strength Functional MR Imaging”, *Radiology*, 245(1), 2007
- [81] D.C. Delis, J.H. Kramer, E. Kaplan, B.A. Ober, “The California Verbal Learning Test: research edition”, New York, NY: Psychological Corporation, 1987
- [82] G. Gron, D. Bittner, B. Schmitz, A.P. Wunderlich, M.W. Riepe, “Subjective Memory Complaints: Objective Neural Markers in Patients with Alzheimer’s Disease and Major Depressive Disorder”, *Ann Neurol*, 51, 491–498, 2002
- [83] R.A. Sperling, J.F. Bates, E.F. Chua, A.J. Cocchiarella, D.M. Rentz, B.R. Rosen, D.L. Schacter, M.S. Albert, “fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer’s disease”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 44–50, 2003
- [84] R.A. Sperling, “Functional MRI Studies of Associative Encoding in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer’s Disease”, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1097, 146–155, 2007
- [85] K.R. Thulborn, C. Martin, J.T. Voyvodic, “Functional MR Imaging Using a Visually Guided Saccade Paradigm for Comparing Activation Patterns in Patients with Probable Alzheimer’s Disease and in Cognitively Able Elderly Volunteers”, *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 524–531, 2000.
- [86] J. Talairach, P. Tournoux, “Co-planar stereotaxic atlas of the human brain”, New York: Thieme
- [87] R. Buckner, A.Z. Snyder, A.L. Sanders, M.E. Raichle, J.C. Morris, “Functional Brain Imaging of Young, Non demented, and Demented Older Adults”, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, Sup.2, 24-34, 2000
- [88] D. Prvulovic, D. Hubl, A.T. Sack, L. Melillo, K. Maurer, L. Frolich, H. Lanfermann, F.E. Zanella, R. Goebel, D.E.J. Linden, T. Dierks, “Functional Imaging of Visuospatial Processing in Alzheimer’s Disease”, *NeuroImage*, 17, 1403–1414, 2002
- [89] BrainVoyager 2000- <http://www.brainvoyager.com>
- [90] J. Hao, K. Li, D. Zhang, W. Wang, Y. Yang, B. Yan, B. Shan, X. Zhou, “Visual attention deficits in Alzheimer’s disease: an fMRI study”, *Neuroscience Letters* 385, 18–23, 2005

- [91] S.C. Johnson, A.J. Saykin, L.C. Baxter, L.A. Flashman, R.B. Santulli, T.W. McAllister, A.C. Mamourian, “The Relationship between fMRI Activation and Cerebral Atrophy: Comparison of Normal Aging and Alzheimer Disease”, *NeuroImage*, 11, 179–187, 2000
- [92] K.J. Friston, A.P. Holmes, K.J. Worsley, J.P. Poline, C.D. Frith, R.S.J. Frackowiak, “Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach”, *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210, 1999
- [93] S. Rombouts, F. Barkhof, D.J. Veltman, W.C.M. Machielsen, M.P. Witter, M.A. Bierlaagh, R.H.C. Lazeron, J. Valk, P. Scheltens, “Functional MR Imaging in Alzheimer’s Disease during Memory Encoding”, *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 1869–1875, 2000
- [94] K.J. Friston, C.D. Frith, R. Turner, R.S.J. Frackowiak, “Characterizing evoked hemodynamics with fMRI”, *Neuroimage*, 2, 157–165, 1995
- [95] A.J. Saykin, L.A. Flashman, S.A. Frutiger, S.C. Johnson, A.C. Mamourian, C.H. Moritz, J.R. O’Jile, H.J. Riordan, R.B. Santulli, C.A. Smith, J.B. Weaver, “Neuroanatomic substrates of semantic memory impairment in Alzheimer’s disease: Patterns of functional MRI activation”, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 377–392, 1999
- [96] S.Y. Bookheimer, M.H. Strojwas, M.S. Cohen, A.M. Saunders, M.A. Pericak-Vance, J.C. Mazziotta, G.W. Small, “Pattern of brain activation in people at risk for Alzheimer’s disease”, *New England Journal of Medicine*, 343(7), 450-456, 2000
- [97] M. Grossman, P. Koenig, C. DeVita, G. Glosser, P. Moore, J. Gee, J. Detre, D. Alsop, “Neural Basis for Verb Processing in Alzheimer’s Disease: An fMRI Study”, *Neuropsychology* Copyright 2003 by the American Psychological Association, Inc., Vol. 17(4), 658–674, 2003
- [98] C. Lustig, A.Z. Snyder, M. Bhakta, K.C. O’Brien, M. McAvoy, M.E. Raichle, J.C. Morris, R.L. Buckner, “Functional deactivations: Change with age and dementia of the Alzheimer type”, *PNAS*, 100(24), 14504–14509, 2003
- [99] K.A. Celone, V.D. Calhoun, B.C. Dickerson, A. Atri, E.F. Chua, S.L. Miller, K. DePeau, D.M. Rentz, D.J. Selkoe, D. Blacker, M.S. Albert, R.A. Sperling, “Alterations in Memory Networks in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease: An Independent Component Analysis”, *The Journal of Neuroscience*, 26(40), 10222–10231, 2006

- [100] M.D. Greicius, G. Srivastava, A.L. Reiss, V. Menon, “Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging: Evidence from functional MRI”, *PNAS*, 101, 4637-4642, 2004
- [101] FSL MELODIC ICA software – <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/melodic2/index.html>
- [102] K. Supekar, V. Menon, D. Rubin, M. Musen, M.D. Greicius, “Network Analysis of Intrinsic Functional Brain Connectivity in Alzheimer’s Disease”, *PLoS Comput Biol* 4(6), e1000100, 2008
- [103] K. Wang, T. Jiang, M. Liang, L. Wang, L. Tian, X. Zhang, K. Li, Z. Liu, “Discriminative analysis of early Alzheimer’s disease based on two intrinsically anti-correlated networks with resting-state fMRI”, R. Larsen, M. Nielsen, and J. Sparring (Eds.): *MICCAI 2006*, LNCS 4191, 340–347, 2006, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006
- [104] H-Y. Zhang, S-J. Wang, B. Liu, Z-L. Ma, M. Yang, Z-J. Zhang, G-J. Teng, “Resting Brain Connectivity: Changes during the progress of Alzheimer Disease”, *Neuroradiology* vol. 256(2), 598-606, 2010
- [105] S.J. Li, Z. Li, G. Wu, M.J. Zhang, M. Franczak, P.G. Antuono, “Alzheimer Disease: Evaluation of a functional MR imaging index as a marker”, *Radiology*, 255, 253-259, 2002
- [106] Y. Xu, G. Xu, G. Wu, P. Antuono, D.B. Rowe, S.J. Li, “The phase shift index for marking functional asynchrony in Alzheimer’s disease patients using fMRI”, *Magnetic Resonance Imaging* 26, 379-392, 2008
- [107] R. Chen, E.H. Herskovits, “Clinical diagnosis based on Bayesian classification of functional magnetic resonance data”, *Neuroinform* 5, 178-188, 2007
- [108] J. Burge, T. Lane, H. Link, S. Qiu, V.P. Clark, “Discrete dynamic Bayesian network analysis of fMRI data”, *Human Brain Mapping* 30, 122-137, 2009

Internet:

-<http://www.iatronet.gr>

-www.nlm.nih.gov/medlineplus/alzheimersdisease.html

-http://en.wikipedia.org/wiki/Alzheimer's_disease

-http://www.eurocharity.org/file_library/Alzheimer.pdf

-Alzheimer's Disease International-Statistics, <http://www.alz.co.uk>.

-Alzheimer's Association, <http://www.alz.org>