



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

Ανάλυση και Επεξεργασία Ιατρικών Δεδομένων

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΤΟΥ
ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ ΜΕΝΤΖΕΛΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2022



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

Ανάλυση και Επεξεργασία Ιατρικών Δεδομένων

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΤΟΥ
ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ ΜΕΝΤΖΕΛΟΠΟΥΛΟΥ

Συμβουλευτική Επιτροπή:

Καθ. Γεώργιος Ματσόπουλος
Ομ. Καθ. Νικόλαος Ουζούνογλου
Καθ. Ειρήνη Καρανάσιου

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την 20^η Ιουλίου 2022

.....
Γ. Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Ε. Καρανάσιου
Καθηγήτρια Σ.Σ.Ε.

.....
Β. Κουλουλιάς
Καθηγητής ΕΚΠΑ

.....
Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Π. Τσανάκας
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Π, Ασβεστάς
Αν. Καθηγητής ΠΑΔΑ

.....
Μ. Παπαθανασίου
Αν. Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2022



Η ερευνητική εργασία υποστηρίχτηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.) στο πλαίσιο της Δράσης «Υποτροφίες ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. Υποψηφίων Διδακτόρων» (Αριθμός Υποτροφίας:1591).

Copyright ©Αναστάσιος Μεντζελόπουλος, 2022.
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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

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

Περίληψη

Αντικείμενο της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής είναι η μελέτη της επίδρασης της χημειοθεραπείας στον εγκέφαλο ασθενών που πάσχουν από μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ), με την αξιοποίηση σύγχρονων τεχνικών απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI,T1,T2), απεικόνισης του τανυστή διάχυσης (DTI) και λειτουργικής απεικόνισης (fMRI). Για να επιτευχθεί ο σκοπός της παρούσας διατριβής πραγματοποιήθηκε η συλλογή δεδομένων T1, T2, DTI και fMRI από 24 ασθενείς που πάσχουν από ΜΚΠ και έχουν λάβει χημειοθεραπεία καθώς επίσης και από 14 υγιείς εθελοντές. Το πρώτο στάδιο της ανάλυσης των δεδομένων είχε ως στόχο τη διερεύνηση της ύπαρξης αποδιοργάνωσης της αρχιτεκτονικής των δεσμίδων (fiber tracts) της λευκής ουσίας του εγκεφάλου των ασθενών και το οποίο επιτεύχθηκε με την πραγματοποίηση δυο ειδών επεξεργασίας των δεδομένων DTI,την ντετερμινιστική ανάλυση και την ανάλυση των δεσμίδων σε επίπεδο ογκοστοιχείου (voxel-to-voxel). Επιπλέον μελετήθηκε η ύπαρξη δομικών καταστροφών της φαιάς ουσίας με και την πραγματοποίηση ογκομετρίας στις T1 εικόνες ενώ η ανάλυση των fMRI δεδομένων σε επίπεδο λειτουργικής συνδεσιμότητας κατέστησε δυνατή την μελέτη της ύπαρξης λειτουργικών ελλειμάτων. Τα αποτελέσματα των παραπάνω αναλύσεων έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν διαφορές στην λειτουργική συνδεσιμότητα καθώς επίσης και αλλοιώσεις της φαιάς και της λευκής ουσίας. Το επόμενο στάδιο ήταν σύνδεση του DTI με την θεωρία των γράφων με στόχο την μελέτη της τοπολογικής οργάνωσης των δομικών δικτύων της λευκής ουσίας του εγκεφάλου των ασθενών με ΜΚΠ καθώς επίσης και της δομικής συνδεσιμότητας αυτών των δικτύων. Επιπλέον, μελετήθηκε ένας μεγάλος αριθμός μετρητικών στοιχείων των γράφων όπως το μέσο μήκος διαδρομής, ο συντελεστής ομαδοποίησης, η αποδοτικότητα σε τοπικό και παγκόσμιο επίπεδο, οι κόμβοι υψηλής συνδεσιμότητας και οι προϋποθέσεις μικρόκοσμου. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν εικόνα σαφούς αποδιοργάνωσης των δομικών δικτύων του εγκεφάλου και ταυτόχρονα και διαφορετική δομική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς. Τέλος, αναπτύχθηκαν μέθοδοι Μηχανικής Εκμάθησης (Machine Learning) οι οποίες εκμεταλλεύονται τα δίκτυα δομικής συνδεσιμότητας οδήγησαν στον επιτυχή διαχωρισμό των ασθενών από τους υγιείς με μεγάλη ακρίβεια. Τα συνολικά αυτά αποτελέσματα παρέχουν μια καλύτερη κατανόηση της επίδρασης και των επιπτώσεων της χημειοθεραπείας στον ανθρώπινο εγκέφαλο.

Λέξεις κλειδιά: απεικόνισης του τανυστή διάχυσης, δομική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, λειτουργική συνδεσιμότητα, θεωρία των γράφων, δομική συνδεσιμότητα, μέθοδοι μηχανικής εκμάθησης, μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, χημειοθεραπεία.

Abstract:

The scope of the present thesis was the study of the effect of chemotherapy in the brain of patients suffering from small cell lung cancer (SCLC) by employing the latest techniques of Magnetic Resonance Imaging (MRI, T1, T2) as well as of Diffusion tensor imaging (DTI) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). For this purpose, T1, T2, DTI and fMRI data were collected from 24 SCLC patients after chemotherapy as well as from 14 healthy volunteers. The first goal of the data analysis process was to investigate whether there was disruption of the fiber tracts architecture of the white matter of the patients' brains. The latter was achieved by the realization of two different processing methodologies of the DTI data: the deterministic analysis and the voxel-to-voxel analysis. Furthermore, we studied the potential occurrence of structural destruction of the gray matter by the utilization of titration on the T1 images while the analysis of the fMRI data at the functional connectivity level enabled the study of potential existing functional deficiencies. The overall results of the abovementioned analysis showed that the patients' group had discrepancies in functional connectivity as well as deteriorations in their gray and white matter. The following analysis phase focused on connecting/associating DTI with Graph Theory in order to proceed to the study of the topological organization of the SCLC patients' white matter's structural networks as well as the structural connectivity of these networks. Moreover, a variety of graph-theory connectivity metrics such as the average path length, the clustering coefficient, the local and global efficiency, the hubs and the small world properties were explored/investigated. The findings of the latter analysis demonstrated that patients had clearly a disruption of the structural networks of the brain while presenting differentiated structural connectivity when compared to the healthy individuals. Finally, within the framework of this thesis Machine Learning methods were developed that succeeded in separating the SCLC patients from the healthy individuals with high accuracy by using the networks of structural connectivity. The overall findings of the current thesis offer a better understanding of the effect of chemotherapy on the human brain.

Keywords: Diffusion tensor imaging, Structural Magnetic Resonance Imaging, Functional connectivity, Graph theory, Brain structural connectivity, Machine Learning, Small-cell lung cancer, Chemotherapy

Ευχαριστίες

Ξεκινώντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Γεώργιο Ματσόπουλο Καθηγητή ΕΜΠ, για την υπέροχη συνεργασία την οποία αναπτύξαμε όλα αυτά τα χρόνια, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την άριστη καθοδήγηση του καθώς και για την καθημερινή του προσπάθεια προκειμένου να μου προσφέρει τα απαραίτητα εφόδια με στόχο την ομαλή διεξαγωγή και ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Επιπλέον θα ήθελα να εκφράσω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην καθηγήτρια Ειρήνη Καρανάσιου Καθηγήτρια Σ.Σ.Ε, η οποία εκτός από τις πολύτιμες γνώσεις και την εξαιρετική καθοδήγηση που μου προσέφερε ήταν από την αρχή δίπλα μου και με στήριζε και ηθικά καθώς σε ό,τι απρόοπτο και αν πρόκυπτε ήταν πάντα εκεί με το χαμόγελό της προσφέροντας μου θετική ενέργεια για την συνέχεια.

Τέλος, το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στην οικογένεια μου η οποία είναι από την αρχή δίπλα μου και στηρίζει το κάθε βήμα μου και σε αυτήν οφείλεται το ό,τι έχω καταφέρει μέχρι σήμερα αλλά και το ό,τι θα καταφέρω στο μέλλον.

Χρηματοδότηση



Η ερευνητική εργασία υποστηρίχτηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.) στο πλαίσιο της Δράσης «Υποτροφίες ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. Υποψηφίων Διδακτόρων» (Αριθμός Υποτροφίας:1591).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Σκοπός διδακτορικής διατριβής	16
1.2 Περιεχόμενα διδακτορικής διατριβής.....	18

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

2.1 Εισαγωγή.....	20
2.2 Επιδημιολογία.....	20
2.3 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	21
2.4 Στάδια και πρόγνωση.....	22
2.5 Θεραπεία.....	23
2.5.1 Χειρουργική επέμβαση.....	23
2.5.2 Ασθένεια περιορισμένου σταδίου.....	24
2.5.3 Ασθένεια εκτεταμένου σταδίου.....	25
2.6 Επιπτώσεις στον εγκέφαλο	
2.6.1 Προφυλακτική Κρανιακή Ακτινοβολία.....	27
2.6.2 Χημειοθεραπεία.....	28
2.7 Συμπεράσματα.....	30

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

3.1 Ιστορική Αναδρομή.....	31
3.2 Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός (ΠΜΣ).....	31
3.2.1 Πυρηνικός.....	31
3.2.2 Μαγνητικός.....	32
3.2.3 Συντονισμός.....	34
3.3 Σήμα στον ΠΜΣ.....	36
3.4 Χρόνοι T1, T2 , T2*.....	37
3.5 Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, χωρική κωδικοποίηση	
3.5.1 Βαθμιδωτά πεδία.....	39
3.5.2 Επιλογή επιπέδου τομής.....	39
3.5.3 Κωδικοποίηση συχνότητας	40
3.5.4 Κωδικοποίηση φάσης.....	40
3.6 Ακολουθίες	
3.6.1 Ακολουθία Spin Echo : Ανάκτηση σήματος.....	40
3.6.2 Ακολουθία Gradient Echo.....	43
3.7 Εισαγωγή στην Απεικόνιση του Τανυστή Διάχυσης (DTI)	
3.7.1 Διάχυση	44
3.7.2 Ακολουθία λήψης εικόνων διάχυσης spin Echo-planar.....	45
3.7.3 Φαινομενικός συντελεστής διάχυσης ADC.....	46
3.7.4 Ισοτροπικό περιβάλλον.....	48
3.7.5 Ανισοτροπικό περιβάλλον.....	48
3.7.6 Τανυστής διάχυσης.....	49

3.7.7 Δεσμιδογραφία.....	51
3.7.8 Πηγές θορύβου στην εικόνα DTI.....	51
3.8 Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού	
3.8.1 Σήμα BOLD.....	52
3.8.2 Διαδικασία λήψης της εικόνας.....	53
3.8.3 Λειτουργικά δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας.....	54
3.8.4 Χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα.....	55

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΜΟΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΔΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΟΥ ΤΑΝΥΣΤΗ ΔΙΑΧΥΣΗΣ.

4.1 Εισαγωγή.....	56
4.2 Μεθοδολογία της Ανάλυσης	
4.2.1 Συμμετέχοντες.....	59
4.2.2 Τεχνικές λήψης της εικόνας.....	60
4.2.3 Προεπεξεργασία δεδομένων και ανάλυση TBSS.....	60
4.2.4 Προεπεξεργασία δεδομένων και ανάλυση ντετερμινιστικής δεσμιδογραφίας.....	61
4.2.5 Προεπεξεργασία δεδομένων και ανάλυση ογκομετρίας.....	63
4.2.6 Προεπεξεργασία δεδομένων και ανάλυση λειτουργικής συνδεσιμότητας.....	64
4.3 Αποτελέσματα	
4.3.1 Αποτελέσματα ανάλυσης TBSS.....	65
4.3.2 Αποτελέσματα ανάλυσης ντετερμινιστικής δεσμιδογραφίας.....	69
4.3.3 Αποτελέσματα ανάλυσης ογκομετρίας.....	71
4.3.4 Αποτελέσματα ανάλυσης λειτουργικής συνδεσιμότητας.....	75
4.4 Συμπεράσματα.....	77

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΤΟΠΟΛΟΓΙΚΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΩΝ ΔΟΜΙΚΩΝ ΔΙΚΤΥΩΝ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΜΟΝΑ

5.1 Εισαγωγή.....	82
5.2 Μεθοδολογία της Ανάλυσης	
5.2.1 Συμμετέχοντες.....	84
5.2.2 Τεχνικές λήψης της εικόνας.....	85
5.2.3 Προεπεξεργασία δεδομένων.....	85
5.2.4 Κατασκευή δικτύων δομικής συνδεσιμότητας.....	85
5.2.5 Θεωρία γράφων.....	88
5.2.6 Στατιστική δικτύων.....	91
5.3 Αποτελέσματα	
5.3.1 Αποτελέσματα μετρητικών στοιχείων ευρείας κλίμακας και ιδιοτήτων μικρόκοσμου.....	92
5.3.2 Αποτελέσματα μετρητικών στοιχείων τοπικής κλίμακας.....	92
5.3.3 Αποτελέσματα ανάλυσης κόμβων υψηλής συνδεσιμότητας.....	94
5.3.4 Αποτελέσματα στατιστικής δικτύων.....	96
5.4 Συμπεράσματα.....	98

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΧΡΗΣΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΕΚΜΑΘΗΣΗΣ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΩΝ ΣΤΗΝ ΔΟΜΙΚΗ ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΗΝ ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΚΠ ΚΑΙ ΥΓΙΩΝ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ.

6.1 Εισαγωγή.....	102
6.2 Μεθοδολογία της Ανάλυσης	
6.2.1 Επιλογή χαρακτηριστικών βασισμένα στα δίκτυα.....	104
6.2.2 Ταξινόμηση.....	105
6.2.3 Επικύρωση της απόδοσης των επιλεγμένων χαρακτηριστικών.....	106
6.3 Αποτελέσματα	
6.3.1 Απόδοση ταξινόμησης.....	107
6.3.2 Χαρακτηριστικά δομικής συνδεσιμότητας.....	107
6.3.3 Αποτελέσματα επικύρωσης.....	109
6.4 Συμπεράσματα.....	110

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

7.1 Συμπεράσματα.....	112
7.2 Μελλοντικές προοπτικές.....	114

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 3.1: Α) Φορτισμένο σωματίδιο το οποίο περιστρέφεται γύρω από τον άξονα του και παράγει μαγνητικό πεδίο. Β) Κινούμενο φορτισμένο σωματίδιο το οποίο δρα σαν μαγνήτης και ο άξονας βορά νότου αντιπροσωπεύεται από την μαγνητική ροπή μ.....	32
Σχήμα 3.2: Αριστερά τυχαίος προσανατολισμός των μαγνητικών ροπών των πυρήνων του υδρογόνου εν απουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Δεξιά εφαρμογή μαγνητικού πεδίου B_0 παράλληλος και αντιπαράλληλος προσανατολισμός.....	33
Σχήμα 3.3: Κβαντική θεωρία. Στην αριστερή εικόνα με μπλε απεικονίζονται οι πυρήνες χαμηλής ενέργεια και με κόκκινο οι πυρήνες υψηλής ενέργειας. Στην δεξιά εικόνα φαίνεται η πληθυσμιακή διαφορά μεταξύ των πυρήνων χαμηλής και υψηλής ενέργειας με την αύξηση του πεδίου B_0	33
Σχήμα 3.4. Οι πυρήνες υδρογόνου σε κατάσταση θερμικής ισορροπίας αποκτούν ολική μαγνήτιση (NMV) παράλληλη στο πεδίο B_0	34
Σχήμα 3.5: Μεταπτωτική κίνηση πυρήνα υδρογόνου.....	35
Σχήμα 3.6: α) Μαγνητικές ροπές εκτός φάσης. Β) Μαγνητικές ροπές σε φάση.....	36
Σχήμα 3.7: Διαδικασία χαλάρωσης.....	36
Σχήμα 3.8: Σήμα Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού.....	37
Σχήμα 3.9: T1 χρόνος χαλάρωσης, εκθετική αύξηση διαμήκους μαγνήτισης.....	38
Σχήμα 3.10: T2 χρόνος χαλάρωσης, εκθετική μείωση εγκάρσιας μαγνήτισης.....	38
Σχήμα 3.11: α) εφαρμογή μόνο πεδίου B_0 όλοι οι πυρήνες έχουν την ίδια συχνότητα μετάπτωσης. β) εφαρμογή πεδίου B_0 και βαθμιδωτού πεδίου στον άξονα x , χωρική βαθμίδωση των συχνοτήτων.....	39
Σχήμα 3.12: Σχηματική αναπαράσταση της ακολουθίας Spin Echo μετά τη λήξη του παλμού RF 90°	41
Σχήμα 3.13: Σχηματική αναπαράσταση της ακολουθίας Spin Echo μετά την εφαρμογή του παλμού RF 180°	41
Σχήμα 3.14: Καθορισμός χρόνων της ακολουθίας Spin Echo.....	42
Σχήμα 3.15: Ακολουθία gradient echo.....	43
Σχήμα 3.16: Τυχαία κίνηση ενός μορίου νερού λόγω της θερμικής ενέργειας.....	44
Σχήμα 3.17: Σχηματική αναπαράσταση της ακολουθίας spin Echo-planar.....	46

Σχήμα 3.18: Αριστερά εικόνα με μηδενική βάθμωση διάχυσης, Δεξιά εικόνα με υψηλό προσανατολισμό διάχυσης.....	47
Σχήμα 3.19: Ισοτροπικό Περιβάλλον.....	48
Σχήμα 3.20: Ανισοτροπικό Περιβάλλον.....	49
Σχήμα 3.21: Σχηματική αναπαράσταση των ιδιοδιανυσμάτων και των ιδιοτιμών του ταυυστή διάχυσης.....	49
Σχήμα 3.22: Χρωματιστός χάρτης κλασματικής ανισοτροπίας.....	50
Σχήμα 3.23: Τρισδιάστατη απεικόνιση νευρικών ινών με την τεχνική της δεσμιδογραφίας.....	51
Σχήμα 3.24: Παραμόρφωση εικόνας λόγω της ανάπτυξης δινορευμάτων.....	52
Σχήμα 3.25: Λειτουργικά δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας.....	55
Σχήμα 4.1: Σχηματική αναπαράσταση των βημάτων επεξεργασίας της ντετερμινιστικής ανάλυσης.....	63
Σχήμα 4.2 Αποτελέσματα στατιστικής σύγκρισης TBSS-FA.....	67
Σχήμα 4.3 Αποτελέσματα στατιστικής σύγκρισης TBSS-RD.....	69
Σχήμα 4.4 Παράδειγμα των δεσμίδων που εξήχθησαν με την χρήση της ντετερμινιστικής δεσμιδογραφίας σε ένα αντιπροσωπευτικό άτομο.....	71
Σχήμα 4.5: Περιοχές στις οποίες οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίας στατιστικά σημαντική μείωση του πάχους της φαιάς ουσίας σε σύγκριση με τους υγιείς.....	73
Σχήμα 4.6: Περιοχές στις οποίες οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίας στατιστικά σημαντική μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας σε σύγκριση με τους υγιείς.....	75
Σχήμα 4.7: Α) Περιοχές στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς. Β) Περιοχές στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς.....	77
Σχήμα 5.1: Ροή εργασιών για την κατασκευή των δομικών δικτύων συνδεσιμότητας.....	88
Σχήμα 5.2: Α) Αναπαράσταση των κόμβων οι οποίοι προσδιορίστηκαν ως hub στην ομάδα των υγιών. Β) Αναπαράσταση των κόμβων οι οποίοι προσδιορίστηκαν ως hub στην ομάδα των ασθενών.....	95

Σχήμα 5.3: Περιοχές στις οποίες οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση στη δομική συνδεσιμότητα (FA connections) σε σύγκριση με τους υγιείς..... 97

Σχήμα 6.1: Οι 185 συνδέσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών δομικής συνδεσιμότητας... 108

Σχήμα 6.2: Τα 16 χαρακτηριστικά τα οποία επιλέχθηκαν σε συνδυασμό με την ισχύ συνδεσιμότητας τους..... 109

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2.1: Περιοχές στις οποίες ο ΜΚΠ παρουσιάζει την μεγαλύτερη συχνότητα μετάστασης κατά την εμφάνιση της νόσου και κατά την αυτοψία..... 21

Πίνακας 3.1: Χαρακτηριστικές τιμές σήματος περιοχών με διαφορετικό συντελεστή φαινόμενης διάχυσης για εικόνες με $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ 48

Πίνακας 4.1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο ομάδων..... 59

Πίνακας 4.2: Δεσμίδες στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μειωμένη τιμή FA σε σύγκριση με τους υγιείς. TBSS-FA ανάλυση..... 66

Πίνακας 4.3: Δεσμίδες στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αυξημένη τιμή RD σε σύγκριση με τους υγιείς. TBSS-RD ανάλυση..... 68

Πίνακας 4.4: Δεσμίδες στις οποίες οι ασθενείς εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές FA, MD, AD και RD σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες στην ντετερμινιστική δεσμιδογραφία..... 70

Πίνακας 4.5: Αποτελέσματα ανάλυσης του πάχους της φαιάς ουσίας..... 72

Πίνακας 4.6: Αποτελέσματα ανάλυσης του όγκου της φαιάς ουσίας..... 74

Πίνακας 4.7: Συνδέσεις μεταξύ περιοχών στις οποίες η ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας έδειξε στατιστικά συνάντησες διαφορές..... 76

Πίνακας 5.1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο ομάδων..... 84

Πίνακας 5.2: Οι περιοχές του εγκεφάλου (45 φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές ανά ημισφαίριο) οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως κόμβοι στην μελέτη μας..... 87

Πίνακας 5.3: Μαθηματικοί τύποι από τους οποίους προέκυψαν τα μετρητικά στοιχεία των γράφων..... 90

Πίνακας 5.4: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των μετρητικών στοιχείων ευρείας κλίμακας..... 92

Πίνακας 5.5: Περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν μειωμένο συντελεστή ομαδοποίησης..... 93

Πίνακας 5.6: Περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένο κοντινότερο μήκος διαδρομής.....	93
Πίνακας 5.7: Περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν μειωμένη τοπική αποδοτικότητα.....	94
Πίνακας 5.8: Περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν μειωμένο degree.....	96
Πίνακας 6.1: Αποτελέσματα ταξινόμησης.....	107
Πίνακας 6.2: Αποτελέσματα επικύρωσης της απόδοσης των επιλεγμένων χαρακτηριστικών με την χρήση διαφορετικών μεθόδων ταξινόμησης.....	107

Συντομογραφίες

A ΑΜΣ: Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού ΑΤΔ: Απεικόνιση Τανυστή Διάχυσης	B B ₀ : Στατικό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο
Γ γ: Γυρομαγνητικός λόγος του σπιν	Δ ΔΜΑΣ: Δομική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού
E	Z
H	Θ
I	K ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
Λ ΛΑΜΣ: Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού	M M: Διάνυσμα ολικής μαγνήτισης ΜΚΠ: Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
N	Ξ
O	Π ΠΚΑ: Προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία ΠΜΣ: Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός
P	Σ
T	Υ
Φ	Χ
Ψ	Ω ω ₀ : Συχνότητα Μετάπτωσης ή Συχνότητα Larmor

A ADC: Apparent Diffusion Coefficient AD: Axial Diffusivity ATR: Anterior Thalamic Radiation AAL: Anatomical Automated Labelling atlas	B BOLD: Blood-Oxygen-Level Dependent b: Diffusion Factor, b – factor
C	D DTI: Diffusion Tensor Imaging DWI: Diffusion Weighted Imaging DMN: Default Mode Network
E EPI: Echo – Planar Imaging	F fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging FID: Free Induction Decay FOV: Field Of View FA: Fractional Anisotropy

	<p>FACT: Fiber Assignment by Continuous Tracking algorithm</p> <p>FLAIR: Fluid-Attenuated Inversion Recovery</p> <p>Fmajor: Forceps Major</p> <p>Fminor: Forceps Minor</p> <p>FWHM: Full – Width – at – Half – Maximum</p> <p>FDR: False Discovery Rate</p>
<p>G</p> <p>GRE: Gradient – Echo Sequence</p> <p>GM: Gray Matter</p>	<p>H</p>
<p>I</p> <p>ILF: Inferior Longitudinal Fasciculus</p> <p>IFOF: Inferior Fronto-occipital Fasciculus</p> <p>ICA: Independent Component Analysis</p>	<p>J</p>
<p>K</p>	<p>L</p>
<p>M</p> <p>MRI: Magnetic Resonance Imaging</p> <p>ms: milliseconds</p> <p>mm: millimeters</p> <p>MD: Mean Diffusivity</p> <p>MNI: Montreal Neurological Institute</p>	<p>N</p> <p>NMR: Nuclear Magnetic Resonance</p> <p>NBS: Network Based Statistics</p>
<p>O</p>	<p>P</p> <p>PCI: Prophylactic Cranial Irradiation</p>
<p>Q</p>	<p>R</p> <p>RF: Radiofrequency</p> <p>rs-fMRI: resting – state functional Magnetic Resonance Imaging</p> <p>RD: Radial Diffusivity</p> <p>ROI: Region – of – Interest</p>
<p>S</p> <p>SCLC: Small Cell Lung Cancer</p> <p>SE: Spin-Echo Sequence</p> <p>SNR: Signal to Noise Ratio</p> <p>SLF: Superior Longitudinal Fasciculi</p>	<p>T</p> <p>TE: Echo Time</p> <p>TR: Repetition Time</p> <p>TBSS: Tract – Based Spatial Statistics</p>
<p>U</p> <p>UNCF: Uncinate Fasciculus</p>	<p>V</p>
<p>W</p> <p>WM: White Matter</p>	<p>X</p>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή

1.1 Σκοπός διδακτορικής διατριβής

Ο Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα (ΜΚΠ) αντιστοιχεί περίπου στο 15% των συνολικών περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα και αποτελεί μια επιθετική μορφή αυτού η οποία παρουσιάζει διαφορετικά κλινικά, παθολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά και εμφανίζει γρήγορο χρόνο ανάπτυξης του όγκου και πρώιμη τάση μεταστατικής εξάπλωσης σε περιφερειακούς λεμφαδένες και σε απομακρυσμένα όργανα. Για το λόγο αυτό η κλινική αντιμετώπιση της νόσου βασίζεται στην χρήση της χημειοθεραπείας η οποία στην συνέχεια ακολουθείτε από την προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία (ΠΚΑ) η οποία σαν στόχο έχει την πρόληψη των μεταστάσεων στον εγκέφαλο.

Παρά τα αδιαμφισβήτητα οφέλη της εφαρμογής της χημειοθεραπείας και της ΠΚΑ τα τελευταία χρόνια υπάρχει ένας όλο και αυξανόμενος αριθμός ερευνών που τις έχει συνδέσει με νευροτοξικές επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Μέχρι σήμερα οι περισσότερες από αυτές τις έρευνες έχουν επικεντρωθεί στην μελέτη γνωστικών αλλαγών που οφείλονται στην χημειοθεραπεία και τον καρκίνο σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του μαστού. Οι πιο πρόσφατες από αυτές τις μελέτες έχουν εφαρμόσει τεχνικές όπως η Δομική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΔΑΜΣ), η Απεικόνιση του Τανυστή Διάχυσης (ΑΤΔ) και η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΛΑΜΣ) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού αναφέροντας της ύπαρξη νευροαπεικονιστικών ευρημάτων που αφορούν σε μειώσεις του όγκου της φαιάς ουσία, σε μειωμένη ακεραιότητα της λευκής ουσία και διαφορετική εγκεφαλική ενεργοποίηση των ασθενών και τα οποία με την χρήση νευροψυχολογικών αξιολογήσεων έχουν συσχετιστεί με γνωστικές λειτουργίες όπως η συγκέντρωση, η γλωσσική απόδοση και η μνήμη. Όσον αφορά τον ΜΚΠ υπάρχει ένας πολύ μικρός αριθμός ερευνών οι οποίες έχουν μελετήσει την ύπαρξη γνωστικών επιδράσεων και οι περισσότερες από αυτές έχουν επικεντρωθεί στις επιπτώσεις της ΠΚΑ ενώ λιγότερα είναι γνωστά για την χημειοθεραπεία.

Το αντικείμενο της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής είναι η μελέτη της επίδρασης της χημειοθεραπείας στο δομικό και στο λειτουργικό επίπεδο του εγκεφάλου ασθενών που πάσχουν από μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΚΠ), με την αξιοποίηση σύγχρονων τεχνικών όπως η ΔΑΜΣ, η ΑΤΔ και ΛΑΜΣ. Για να καταστεί δυνατή η επίτευξη αυτών των στόχων οι διατριβή χωρίστηκε σε τρία μέρη./τμήματα

Το πρώτο μέρος της διατριβής περιλαμβάνει την συλλογή και την επεξεργασία των δεδομένων ΔΑΜΣ, ΑΤΔ και ΛΑΜΣ ασθενών με ΜΚΠ και υγιών εθελοντών με στόχο την μελέτη της ύπαρξης διαφορών στην λειτουργική συνδεσιμότητα, καθώς επίσης και αλλοιώσεων της φαιάς και της λευκής ουσίας. Αμέσως μετά την ολοκλήρωση της συλλογής των δεδομένων έλαβε χώρα η προεπεξεργασία τους με στόχο την διόρθωση και απομάκρυνση τεχνικών σφαλμάτων. Στην συνέχεια, το πρώτο βήμα της ανάλυσης που πραγματοποιήθηκε είχε σαν στόχο την μελέτη της ύπαρξης αποδιοργάνωσης της αρχιτεκτονικής των δεσμίδων (fiber tracts) της λευκής ουσίας του εγκεφάλου των ασθενών, και το οποίο επιτευχθεί με την επεξεργασία των δεδομένων ΑΤΔ με την χρήση δυο τεχνικών ανάλυσης την ντετερμινιστική και την ανάλυση των δεσμίδων σε επίπεδο ογκοστοιχείου

(voxel-to-voxel). Οι δύο αυτές αναλύσεις διαφέρουν στον τρόπο εντοπισμού των διαφορών καθώς η μια λόγω της φύσης του ογκοστοιχείου δίνει έμφαση σε τοπικές αλλοιώσεις (μεγαλύτερη ευαισθησία) οι οποίες μπορούν να αγνοηθούν από την ντετερμινιστική ανάλυση η οποία όμως από την άλλη μεριά ανιχνεύει καλύτερα ισχυρές αλλοιώσεις κατά μήκος της κάθε μεμονωμένης δεσμίδας. Επομένως, η συνδυαστική χρήση των δύο τεχνικών εξασφαλίζει από την μία ότι δεν θα χαθούν διαφορές λόγω μειονεκτημάτων της κάθε μιας μεθόδου και από την άλλη ισχυροποιεί τα αποτελέσματα τα οποία βρέθηκαν κοινά και από τις δύο μεθόδους. Το επόμενο βήμα που πραγματοποιήθηκε ήταν η κατάτμηση των εικόνων ΔΑΜΣ σε 84 περιοχές και η πραγματοποίηση αξιολόγησης του όγκου και του πάχους της φαιάς ουσίας με στόχο τη διαπίστωση της ύπαρξης δομικών καταστροφών. Τέλος η ανάλυση των δεδομένων της ΛΑΜΣ με την χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson ως μέτρο λειτουργικής συνδεσιμότητας επέτρεψε την μελέτη της ύπαρξης λειτουργικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με ΜΚΠ. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα αυτού του πρώτου μέρους τις διατριβής έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν διαφορές στην λειτουργική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με του υγείς παρουσιάζοντας περιοχές με υπο-ενεργοποιήσεις αλλά και περιοχές με υπερ-ενεργοποιήσεις οι οποίες συσχετίστηκαν με περιοχές στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν και μειωμένο όγκο και πάχος της φαιάς ουσίας. Επιπλέον οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση της κλασματικής ανισοτροπίας κατά μήκος αρκετών δεσμίδων γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη αποδιοργάνωσης της λευκής ουσίας.

Το δεύτερο τμήμα, της διατριβής περιλάμβανε την σύνδεση του ΑΤΔ με την θεωρία των γράφων. Η θεωρία των γράφων βασίζεται στο γεγονός ότι οι κατατμημένες περιοχές του εγκεφάλου μπορούν να προσδιορισθούν ως κόμβοι και οι δεσμίδες της λευκής ουσίας οι οποίες συνδέουν αυτούς τους κόμβους μπορούν να προσδιορισθούν ως ακμές του μαθηματικού γράφου παρέχοντας με αυτό τον τρόπο ένα χρήσιμο εργαλείο το οποίο επιτρέπει την μελέτη της τοπολογικής οργάνωσης των δομικών δικτύων της λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Το αποτέλεσμα της εφαρμογής της θεωρίας των γράφων ήταν η κατασκευή δομικών δικτύων συνδεσιμότητας το εγκεφάλου από τα οποία στην συνέχεια προέκυψαν και τα μετρητικά στοιχεία τα οποία επέτρεψαν την μελέτη των δικτύων αυτών. Τα κύρια μετρητικά στοιχεία τα οποία μελετήθηκαν ήταν το μέσο μήκος διαδρομής, ο συντελεστής ομαδοποίησης, η αποδοτικότητα σε τοπικό και παγκόσμιο επίπεδο, οι κόμβοι υψηλής συνδεσιμότητας, Επιπλέον, με στόχο την μελέτη της ύπαρξης προϋποθέσεων μικρόκοσμου κατασκευάστηκαν 100 τυχαία δίκτυα και τα δομικά δίκτυα των ασθενών και των υγιών συγκρίθηκαν με αυτά. Τέλος με την εφαρμογή μια τεχνικής η οποία ονομάζεται στατιστική βάση δικτύων (network based statistics) κατέστη δυνατή η μελέτη της δομικής συνδεσιμότητας των δικτύων των ασθενών σε σύγκριση με τους υγείς. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης έδειξαν ότι και οι δύο ομάδες πληρούν τις προϋποθέσεις μικρόκοσμου. επίσης, η ομάδα των ασθενών παρουσίασε διαφορές σε όλα τα υπόλοιπα μετρητικά στοιχεία συμπεριλαμβανομένης και της κατανομής των κόμβων υψηλής συνδεσιμότητας εικόνα που υποδηλώνει σαφή αποδιοργάνωση των δομικών δικτύων του εγκεφάλου και η οποία συνοδεύτηκε από στατιστικά σημαντικά μειωμένη δομική συνδεσιμότητα.

Το τελευταίο μέρος αυτής της διατριβής περιλάμβανε την ανάπτυξη μεθόδων Μηχανικής εκμάθησης με στόχο την ταξινόμηση ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών εθελοντών. Οι αλγόριθμοι μηχανικής εκμάθησης οι οποίοι αναπτύχθηκαν λαμβάνουν ως είσοδο τα δομικά δίκτυα τα οποία δημιουργήθηκαν στην προηγούμενη ανάλυση και στην συνέχεια εφαρμόζεται η τεχνική επιλογής χαρακτηριστικών (feature selection) από τους διάφορους

ταξινομητές όπως ο K-nearest neighbors (K-NN) ο support vector machine (SVM) (Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης), ο linear discriminant analysis (LDA) (Ανάλυση Γραμμικής Διάκρισης) και ο random forest (RF) (αλγόριθμος παλινδρόμησης τυχαίων δασών) οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν για τον διαχωρισμό μεταξύ των δύο ομάδων. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι με την επιλογή 16 χαρακτηριστικών επετεύχθη διαχωρισμός με ακρίβεια που κυμάνθηκε από το 76 – 91% ανάλογα με τον εκάστοτε ταξινομητή. Τέλος, ένα επιπλέον ενδιαφέρον στοιχείο της ανάλυσης αυτής ήταν ότι τα 16 χαρακτηριστήκα τα οποία επιλέχθηκαν για την ταξινόμηση αποτελούνταν από ζεύγη περιοχών του εγκεφάλου τα οποία στις προηγούμενες αναλύσεις είχαν συσχετιστεί με διαφορές στην λειτουργική και δομική συνδεσιμότητα καθώς επίσης και με μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας.

Από όσο γνωρίζουμε βιβλιογραφικά, η παρούσα έρευνα αποτελεί την πρώτη απόπειρα εφαρμογής συνδυαστικής μελέτης σε επίπεδο ΔΑΜΣ,ΑΤΔ,ΛΑΜΣ και δομικών δικτύων συνδεσιμότητας ασθενών με ΜΚΠ και τα αποτελέσματα της παρέχουν μια καλυτέρα κατανόηση της επίδρασης και των επιπτώσεων της χημειοθεραπείας στον ανθρώπινο εγκέφαλο.

1.2 Περιεχόμενα Διδακτορικής Διατριβής

Στο κεφάλαιο 2 γίνεται μια εκτεταμένη αναφορά στο ΜΚΠ η οποία περιλαμβάνει τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα στάδια της νόσου καθώς επίσης και την ενδεδειγμένη θεραπεία η οποία αντιστοιχεί σε κάθε στάδιο. Επιπλέον, παρουσιάζονται μελέτες οι οποίες έχουν συνδέσει την χημειοθεραπεία και την ΠΚΑ με δομικά και λειτουργικά ελλείματα στον εγκέφαλο ασθενών που πάσχουν από καρκίνο.

Στο κεφάλαιο 3 παρουσιάζονται οι βασικές αρχές που διέπουν την Απεικόνιση του Μαγνητικού Συντονισμού δηλαδή την προέλευση του σήματος και την διαδικασία λήψη της εικόνας. Επίσης, στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται οι φυσικές αρχές που διέπουν τις σύγχρονες τεχνικές απεικόνισης και πιο συγκεκριμένα της Απεικόνισης του Τανυστή Διάχυσης και της Λειτουργικής Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού.

Στο κεφάλαιο 4 παρουσιάζεται η μελέτη της επίδρασης της χημειοθεραπείας στον εγκέφαλο ασθενών με ΜΚΠ με την χρήση των παραπάνω τεχνικών. Η μεθοδολογική ανάλυση του κεφαλαίου περιλαμβάνει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην μελέτη τις τεχνικές λήψεις των εκάστοτε εικόνων τα βήματα προεπεξεργασίας των δεδομένων και τους τρόπους με τους οποίους επετεύχθη η κάθε ανάλυση ξεχωριστά μαζί με την στατιστική η οποία χρησιμοποιήθηκε έτσι ώστε να καταστεί δυνατή η σύγκριση μεταξύ ασθενών και υγιών. Στην συνέχεια παρουσιάζονται τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για κάθε μια ανάλυση ξεχωριστά υπό την μορφή πινάκων και εικόνων και τέλος αναπτύσσονται τα συμπεράσματα σε σχέση με τα αποτελέσματα τα οποία βρέθηκαν.

Στο κεφάλαιο 5 παρουσιάζεται η σύνδεση της ΑΤΔ με την θεωρία των γράφων με στόχο την μελέτη των δομικών δικτύων συνδεσιμότητας των ασθενών με ΜΚΠ. Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται αναλυτική αναφορά στον τρόπο κατασκευής των δομικών δικτύων καθώς επίσης και στην εξαγωγή των μετρητικών στοιχείων των γράφων αλλά και στην στατιστική ανάλυση η οποία πραγματοποιήθηκε για να καταστεί δυνατή η σύγκριση. Ενώ στην συνέχεια του κεφαλαίου παρατίθενται αναλυτικά τα αποτελέσματα των συγκρίσεων αυτών.

Στο κεφάλαιο 6 παρουσιάζονται οι αλγόριθμοι Μηχανικής εκμάθησης οι οποίοι αναπτύχθηκαν με στόχο την επίτευξη ταξινόμησης μεταξύ της ομάδας των ασθενών και των υγιών. Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται επίσης αναφορά στον τρόπο χρήση της τεχνικής επιλογής χαρακτηριστικών ενώ παρατίθενται και τα ακριβή ποσοστά διαχωρισμού τα οποία επιτεύχθηκαν με την χρήση διάφορων ταξινομητών.

Τέλος στο κεφάλαιο 7 παρουσιάζονται συνδυαστικά τα αποτελέσματα των παραπάνω αναλύσεων και γίνονται αναφορές στις μελλοντικές επεκτάσεις της έρευνας και των σύγχρονων τεχνικών οι οποίες εφαρμόστηκαν σε αυτή την διδακτορική διατριβή με στόχο την καλύτερη κατανόηση της επίδρασης της χημειοθεραπείας στον εγκέφαλο ασθενών που πάσχουν από ΜΚΠ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

2.1 Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου που σχετίζεται με τους καρκίνους παγκοσμίως και είναι η δεύτερη πιο συχνά εμφανιζόμενη μορφή καρκίνου και στα δυο φύλα. Ο Μικροκυτταρικός Καρκίνος του Πνεύμονα (ΜΚΠ) αποτελεί μια επιθετική μορφή του καρκίνου του πνεύμονα η οποία παρουσιάζει διαφορετικά κλινικά, παθολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά από αυτά του μη μικροκυτταρικού καρκίνου και χαρακτηρίζεται από τον γρήγορο χρόνο ανάπτυξης του όγκου και από την πρώιμη τάση μεταστατικής εξάπλωσης σε περιφερειακούς λεμφαδένες και σε απομακρυσμένα όργανα. Η κλινική αντιμετώπιση της νόσου μεταβάλλεται ανάλογα με το στάδιο εξέλιξής της όμως παρά το γεγονός ότι ο ΜΚΠ παρουσιάζει υψηλή ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία τα μακροπρόθεσμα ποσοστά επιβίωσης παραμένουν πολύ χαμηλά λόγω της γρήγορης μεταστατικής εξάπλωσης του.

2.2 Επιδημιολογία

Ο ΜΚΠ αποτελεί περίπου το 15% των συνολικών περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα [1] ποσοστό το οποίο αντιστοιχεί σε περισσότερες από 180.000 νέες περιπτώσεις το χρόνο σε παγκόσμιο επίπεδο [2]. Η κύρια αιτία εμφάνισης του ΜΚΠ είναι το κάπνισμα καθώς το 95% των νέων αυτών περιπτώσεων το χρόνο αποτελείται από ηλικιωμένους βαριά καπνιστές ή πρώην καπνιστές, ενώ ταυτόχρονα ο κίνδυνος εμφάνισης του αυξάνεται με την διάρκεια και με την ποσότητα καπνίσματος. Επιπλέον έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις πολύ λίγες σε αριθμό στις οποίες εμφανίζεται ΜΚΠ σε μη καπνιστές και ο λόγος εμφάνισης του έχει συσχετιστεί με περιβαλλοντικές συνθήκες όπως η έκθεση σε υψηλά επίπεδα ραδονίου [3].

Τις τελευταίες δεκαετίες η συχνότητα εμφάνισης του ΜΚΠ έχει μειωθεί από το 17% το 1986 στο 13% με 15% το 2002. Η μείωση αυτή οφείλεται στην μείωση του αριθμού των καπνιστών παγκοσμίως και στην χρήση φίλτρων στα τσιγάρα με τα οποία επιτυγχάνεται η μείωση της πίσσας [4]. Από την άλλη μεριά όμως μέσα σε αυτές τις δεκαετίες υπάρχει μια πολύ μεγάλη αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης του ΜΚΠ στις γυναίκες καθώς τα ποσοστά έχουν σχεδόν διπλασιαστεί από το 28% το 1973 στο 50% το 2002 γεγονός που αντανάκλα την αύξηση του καπνίσματος στον γυναικείο πληθυσμό [4]. Παρά το γεγονός της μείωσης της εμφάνισης του, ο ΜΚΠ παραμένει ένα πολύ σημαντικό θέμα δημόσιας υγείας λόγω της υψηλής θνησιμότητας του καθώς τα ποσοστά πρόγνωσης έχουν μεταβληθεί ελάχιστα από το 9.3% το 1982 στο 13.8 το 2002 για επιβίωση 2 ετών και από 4.3% στο 6.3% για επιβίωση 5 ετών [5] ενώ στις ΗΠΑ συνεχίζει να είναι υπεύθυνος για 31% των θανάτων από καρκίνο στον πληθυσμό των αντρών και στο 25% στον πληθυσμό των γυναικών.

2.3 Κλινικά χαρακτηριστικά

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΜΚΠ περιεγράφηκαν για πρώτη φορά από τους Watson και Berg [6] η μελέτη των οποίων επικεντρώθηκε κυρίως στην θέση του όγκου στην ακτινογραφία θώρακος, στην ταχεία ανάπτυξή και διάδοση του, στην υψηλή ανταπόκρισή του στην χημειοθεραπεία και στην μεταστατική του δραστηριότητα. Τα συμπτώματα της νόσου εμφανίζονται με ταχύ ρυθμό και διακρίνονται ανάλογα με την εξάπλωση της νόσου σε τοπικά συμπτώματα τα οποία οφείλονται στην ενδοθωρακική ανάπτυξη του όγκου και τα συνηθέστερα εκ των οποίων είναι ο βήχας, η δύσπνοια, ο πόνος στο στήθος η αιμόπτυση και η βραχνάδα και στα απομακρυσμένα η μεταστατικά συμπτώματα τα οποία είναι η απώλεια βάρους, η αδυναμία η ανορεξία και ο πυρετός [7]. Η κύρια μεταστατική δραστηριότητα του ΜΚΠ εμφανίζεται στον εγκέφαλο, στο ήπαρ, στα επινεφρίδια, στα οστά και στον μυελό των οστών. Στον πίνακα 2.1 παρουσιάζονται οι μεταστατικές αυτές θέσης μαζί με τα ποσοστά εμφάνισης τους κατά την παρουσία της νόσου και κατά την αυτοψία.

Πίνακας 2.1: περιοχές στις οποίες ο ΜΚΠ παρουσιάζει την μεγαλύτερη συχνότητα μετάστασης κατά την εμφάνιση της νόσου και κατά την αυτοψία.

Περιοχές μετάστασης ΜΚΠ	% κατά την εμφάνιση	% κατά την αυτοψία
Εγκέφαλος	10-14	28-50
Ήπαρ	21-27	69
Επινεφρίδια	5-31	35-65
Οστά	27-41	54
Μυελός των οστών	15-30	-

Τα τελευταία χρόνια ο ΜΚΠ έχει συσχετιστεί με παρανεοπλασματικά σύνδρομα. Οι ενδοκρινικές παρανεοπλασματικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από έκτοπη παραγωγή πεπτιδικών ορμονών ενώ οι νευρολογικές επιπλοκές σχετίζονται με βλάβες που προκαλούνται από αντισώματα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα πιο συχνά εμφανιζόμενα παρανεοπλασματικά σύνδρομα τα οποία εμφανίζονται σε ασθενείς που πάσχουν από ΜΚΠ είναι το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης ή υπονατρίαμια, το Cushing και το μυασθενικό σύνδρομο των Lambert Eaton. Η υπονατρίαμια εμφανίζεται περίπου στο 15% των ασθενών με ΜΚΠ [8]. Η διαταραχή αυτή οφείλετε είτε στην έκτοπη έκκριση αργινίνης-βαζοπρεσσίνης που περιγράφεται ως σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης και έχει σαν συνέπεια την μειωμένη νεφρική κάθαρση του ελεύθερου νερού [9], [10] είτε στην έκτοπη παραγωγή του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου από το ΜΚΠ που μπορεί επίσης να συμβάλλει στην υπονατρίαμια [11], [12]. Και στις δυο περιπτώσεις το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από μειωμένη συγκέντρωση του νατρίου στον ορό και η κλινική συμπτωματολογία του περιλαμβάνει αλλαγές στην διανοητική κατάσταση των ασθενών, σύγχυση, λήθαργο και σπασμούς. Το σύνδρομο Cushing παρουσιάζεται στο 2- 5% των ασθενών με ΜΚΠ [13] και οφείλεται στην υπερέκκριση από τα καρκινικά κύτταρα μιας ορμόνης η οποία ονομάζεται αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη (ACTH) και η οποία ελέγχει την απελευθέρωση της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια. Η κορτιζόλη είναι ένα στεροειδές που σε μικρές συγκεντρώσεις στο σώμα είναι απαραίτητο για την καθημερινή ζωή όμως η συνεχής έκθεση σε μεγάλες συγκεντρώσεις μπορεί να προκαλέσει στον οργανισμό συμπτώματα όπως αύξηση βάρους, αυξημένη εμφάνιση τριχών στο σώμα, αραιώση του δέρματος, ακμή, οίδημα στα πόδια, αδυναμία και υπέρταση [14].

Το μυασθενικό σύνδρομο των Lambert Eaton αποτελεί πιο σύνθετες νευρολογικό σύνδρομο το οποίο εμφανίζεται σε ασθενείς με ΜΚΠ. Το σύνδρομο αυτό οφείλεται στην ύπαρξη παθογόνων αντισωμάτων τα οποία κινούνται εναντίον του προσυναπτικού διαύλου ασβεστίου τύπου P/Q [15]. Η μείωση του αριθμού των διαύλων έχει σαν συνέπεια την μειωμένη απελευθέρωση ακετυλοχολίνης η οποία με την σειρά της οδηγεί στην μειωμένη νευρομυϊκή διαβίβαση και στην μυϊκή αδυναμία [16]. Η μυϊκή αυτή αδυναμία επηρεάζει περισσότερο τα κάτω άκρα ενώ οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίσουν συμπτώματα του αυτονόμου συστήματος όπως η ξηροστομία και η δυσκοιλιότητα. Τα συμπτώματα αυτών των διαταραχών συνήθως μειώνονται με την χημειοθεραπεία του υποκείμενου όγκου [17].

2.4 Στάδια και πρόγνωση

Το 1957 η ομάδα The Veterans Affairs Administration Lung Cancer Study Group (VALG) εισήγαγε ένα σύστημα διαχωρισμού των ασθενών που πάσχουν από ΜΚΠ σε δυο κατηγορίες ανάλογα με το στάδιο εξέλιξης της νόσου. Οι δυο αυτές κατηγορίες αποτελούνται από το την νόσο περιορισμένου σταδίου (limited disease) και εκτεταμένου σταδίου (extensive disease). Ως περιορισμένη νόσος ορίζεται η ασθένεια που περιορίζεται σε ένα ημιθώρακα, το μεσοθωράκιο και τους ομόπλευρους υπερκλειδίους λεμφαδένες και που εντοπίζονται με ασφάλεια μέσα σε μία μόνο θύρα ακτινοβολίας. Όλα τα άλλα στάδια της νόσου που δεν ανήκουν στην περιορισμένη νόσο ταξινομούνται ως εκτεταμένη νόσος [18]. Τριάντα χρόνια αργότερα και πιο συγκεκριμένα το 1989 η Διεθνής Ένωση για την Μελέτη του Καρκίνου Πνεύμονα εισήγαγε για πρώτη φορά αλλαγές στο σύστημα ταξινόμησης VALG και πιο συγκεκριμένα άλλαξε την κατηγορία περιορισμένου σταδίου έτσι ώστε να συμπεριλαμβάνει ασθενείς με οποιαδήποτε υπερκλείδια ή ετερόπλευρη προσβολή του μεσοθωράκιου καθώς επίσης και ασθενείς με ομόπλευρη κακοήγη υπεζωκοτική συλλογή [19]. Στην συνέχεια η Διεθνής αυτή ένωση πρότεινε την χρήση του συστήματος ταξινόμησης TNM όπου το T αναφέρεται στην έκταση του πρωτογενούς όγκο το N στην παρουσία η απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και το M στην παρουσία η απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων στο ΜΚΠ [20]. Η πρόταση αυτή βασίστηκε σε μια μελέτη η οποία περιλάμβανε περισσότερους από 8000 ασθενείς με ΜΚΠ και τα αποτελέσματα της έδειξαν ότι οι ασθενείς με νόσο περιορισμένου σταδίου και υπεζωκοτική συλλογή παρουσιάζουν ενδιάμεση επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς του ίδιου σταδίου χωρίς υπεζωκοτική συλλογή και με αυτούς του εκτεταμένου σταδίου καθώς επίσης έδειξαν χειρότερα επίπεδα επιβίωσης μεταξύ των ασθενών νόσο περιορισμένου σταδίου με επιπλοκή μεσοθωρακικών λεμφαδένων σε σύγκριση με τους ασθενείς ίδιου σταδίου οι οποίοι δεν παρουσιάζουν εμπλοκή λεμφαδένων. Τα αποτελέσματα καθιστούν σαφές ότι το σύστημα σταδιοποίησης TNM μπορεί αναγνωρίσει διαφορετικές υποομάδες ασθενών με διακριτά επίπεδα επιβίωσης μέσα στην γενική ομάδα της νόσο περιορισμένου σταδίου [21]. Σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης TNM ο τελικός διαχωρισμός των ασθενών που πάσχουν από ΜΚΠ είναι νόσους περιορισμένου σταδίου (στάδια I-III) και νόσος εκτεταμένου σταδίου (στάδιο IV).

Το 60-70% των ασθενών παρουσιάζουν κλινικά εμφανή ασθένεια εκτεταμένου σταδίου. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μέσω προσδόκιμο ζωής 7 – 12 μηνών ενώ το ποσοστό αυτών που βρίσκονται εν ζωή 5 χρόνια μετά είναι 2%. Αντίστοιχα τα ποσοστά των ασθενών με νόσο περιορισμένου σταδίου είναι περίπου 23 μήνες και η αναλογία επιζώντων μετά από 5 έτη είναι 12 – 17% [22], [23]. Εξαιτίας του γεγονότος ότι ο κύριος προγνωστικός παράγοντας της ασθένειας είναι η έκταση της η σταδιοποίηση έχει σαν στόχο τον προσδιορισμό του εάν ο

όγκος έχει κάνει μετάσταση αλλά και των εντοπισμό των πιθανών μεταστατικών θέσεων του. Λόγω της ταχείας εξάπλωσης του όγκου η σταδιοποίηση θα πρέπει να γίνεται γρήγορα και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν τα συμπτώματα του ασθενούς οι πιθανές μεταστατικές θέσεις καθώς επίσης και τα αποτελέσματα των διαγνωστικών εξετάσεων. Οι διαγνωστικές αυτές εξετάσεις θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν εκτός από την λήψη ιστορικού και την φυσική εξέταση του ασθενούς αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις. Πρέπει να πραγματοποιηθεί αξονική τομογραφία θώρακα η οποία επιτρέπει την αξιολόγηση της έκτασης του ενδοθωρακικού όγκου συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας υπεζωκοτικής συλλογής. Η βρογχοσκόπηση με οπτικές ίνες μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να χαρακτηρίσει τη νόσο στους αεραγωγούς και να βοηθήσει την αρχική διάγνωση καθώς τα ευρήματα είναι μη φυσιολογικά σε περισσότερο από το 90% των περιπτώσεις [24], [25]. Επιπλέον λόγω των συχνών ηπατικών μεταστάσεων η αξονική τομογραφία θώρακος θα πρέπει να συνοδεύεται και από αξονική τομογραφία άνω κοιλίας συμπεριλαμβανομένων του ήπατος και των επινεφριδίων. Το σπινθηρογράφημα των οστών εφαρμόζεται μόνο σε ασθενείς που παρουσιάζουν οστικό πόνο. Τέλος η αξονική η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου καθώς επίσης και η μαγνητική τομογραφία νωτιαίου μυελού είναι απαραίτητες καθώς οι μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα εντοπίζονται στο 80- 90% των ασθενών[26], [27].

2.5 Θεραπεία

Η συνδυαστική χημειοθεραπεία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας ασθενών με ΜΚΠ που ανήκουν είτε στο περιορισμένο είτε στο εκτεταμένο στάδιο της νόσου. Γενικά η θεραπεία με χορήγηση ετοποσιδης μαζί με σισπλατίνη σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία θώρακος σε ασθενείς με υψηλή κατάσταση επίδοσης που ανήκουν στο περιορισμένο στάδιο της νόσου θα πρέπει να αποδίδει ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης στο 80% ή και περισσότερο μέση επιβίωση άνω των 17 μηνών και επιβίωση μετά από 5 έτη από 12 έως 25% [23], [28]. Από την άλλη μεριά οι ασθενείς με νόσο εκτεταμένου σταδίου στους οποίους χορηγείται συνδυαστική χημειοθεραπεία θα πρέπει να παρουσιάζουν ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης μεγαλύτερο το 20% μέση επιβίωση μεγαλύτερη από 7 μήνες και ποσοστό επιβίωσης μετά από 5 έτη 2% [22]. Το ποσοστό θνησιμότητας από επιπλοκές της θεραπείας θα πρέπει να είναι μικρότερο από 5%.

2.5.1 Χειρουργική επέμβαση

Η χειρουργική επέμβαση στον ΜΚΠ εγκαταλείφθηκε σε μεγάλο βαθμό τη δεκαετία του 1970 επειδή το ποσοστό των ασθενών που επιβίωνε 5 χρόνια μετά την εκτομή ήταν μικρότερο από το 5% [29], [30]. Τα πιθανά οφέλη από την χειρουργική εκτομή στον ΜΚΠ παρατηρούνται κυρίως σε ασθενείς με νόσο περιορισμένου σταδίου I σύμφωνα με το σύστημα TMN. Για ασθενείς που πάσχουν από νόσο σταδίου I και παρουσιάζουν περιφερειακές βλάβες χωρίς όμως η νόσος να έχει επεκταθεί σε κοντινούς λεμφαδένες η χειρουργική εκτομή συνιστάται εάν ο ασθενείς μπορεί να ανεχθεί την χειρουργική διαδικασία καθώς σύμφωνα με τα αποτελέσματα με τα αποτελέσματα διαδοχικών μελετών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή πριν από την ιστολογική διάγνωση του ΜΚΠ και στους οποίους χορηγήθηκε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία θώρακος ή και τα δυο τα ποσοστά επιβίωσής τους με από 5 χρόνια ήταν 35 – 40% [31], [32]. Σε αυτό το σημείο καθίσταται σαφές ότι είναι απαραίτητη η προσεκτική ακτινολογική και μεσοθωρακική σταδιοποίηση με στόχο την σωστή επιλογή των κατάλληλων υποψηφίων στους οποίους θα

εφαρμοστεί χειρουργική επέμβαση καθώς επίσης και ότι μετά την επέμβαση οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν επικουρική μετεγχειρητική συνδυαστική χημειοθεραπεία.

2.5.2 Ασθένεια περιορισμένου σταδίου

Η θεραπεία της νόσου περιορισμένου σταδίου έχει εξελιχθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Μετά την εγκατάλειψη της προσπάθειας χειρουργικής εκτομής την δεκαετία του 1970 εφαρμόστηκαν άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Αρχικά εφαρμόστηκε η θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες στην οποία ο ΜΚΠ είχε υψηλή ανταπόκριση όμως στην συνέχεια αποδείχτηκε ότι παρουσίαζε τοπικοπεριφερειακή αποτυχία στο 80% των περιπτώσεων [33]. Στην συνέχεια η προσοχή στράφηκε στην ακτινοθεραπεία θώρακος σε ασθενείς στους οποίους η νόσος περιορίζεται στον πνεύμονα και στο μεσοθωράκιο. Η ακτινοθεραπεία θώρακος ως μεμονωμένη μέθοδος θεραπείας οδήγησε σε ποσοστά απόκρισης περίπου στο 75% [34] ενώ ταυτόχρονα παρουσίασε αποτελεσματικό έλεγχο της νόσου στο στήθος και επίτευξη θεραπείας στο 5% των ασθενών [33]. Τα τελευταία χρόνια οι κλινικές προσπάθειες έχουν επικεντρωθεί στην βελτιστοποίηση του σχήματος της χημειοθεραπείας και στον συνδυασμό της με την ακτινοθεραπεία θώρακος.

Το αρχικό σχήμα χημειοθεραπείας το οποίο χρησιμοποιήθηκε ευρέως στα τέλη της δεκαετίας του 1970 ήταν με βάση την κυκλοφωσφαμίδη σε συνδυασμό με την δοξορουβικίνη και την βινκριστίνη. Ωστόσο το σχήμα αυτό έχει αντικατασταθεί στις μέρες από τον συνδυασμό της ετοποσίδης με την σισπλατίνη. Σε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή, οι ασθενείς με νόσο περιορισμένου σταδίου στους οποίους χορηγήθηκε το σχήμα της ετοποσίδης με την σισπλατίνη παρουσίασαν μέση επιβίωση 14,5 μηνών σύγκριση με τους ασθενείς που χορηγήθηκε κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και βινκριστίνη και οι οποίοι παρουσίασαν μέση επιβίωση 9,7 μηνών. Επιπλέον το σχήμα της ετοποσίδης με την σισπλατίνη σχετίζεται με χαμηλότερη αιματολογική τοξικότητα ενώ ταυτόχρονα συνδυάζεται ευκολότερα με την ακτινοθεραπεία θώρακος [28], [35], [36].

Το σχήμα της ετοποσίδης με την σισπλατίνη χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες για τέσσερις ως 6 κύκλους. Πιο συγκεκριμένα η ετοποσίδη χορηγείται ενδοφλεβίως με δόση 80 – 120 mg/ m² κατά τις ημέρες 1,2,3 και η σισπλατίνη χορηγείται ενδοφλέβια με δόση 60 – 90 mg/ m² για 1 ως 3 ημέρες αρχής γινομένης της πρώτης ημέρας [37], [38]. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ως προς την αύξηση του αριθμού των κύκλων εφαρμογής της θεραπείας με στόχο την βελτίωση του χρόνου επιβίωσης όμως τα αποτελέσματα έδειξαν ότι με αυτό τον τρόπο αυξάνεται η τοξικότητα χωρίς να υπάρχει επιπλέον όφελος στο προσδόκιμο επιβίωσης [39], [40].

Επιπλέον τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΜΚΠ οι οποίοι έλαβαν χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία θώρακος παρουσίασαν μια αύξηση της τάξεως του 5% στην απόλυτη επιβίωση στα 3 χρόνια σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία [41]. Τα αποτελέσματα επίσης έδειξαν ότι η ακτινοθεραπεία θώρακος η οποία εφαρμόζεται δυο φορές την ημέρα με δόση 45 Gy συν την ετοποσίδη και την σισπλατίνη αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης κατά 10% στα 5 χρόνια σε σχέση με την ακτινοθεραπεία θώρακος η οποία εφαρμόζεται μια φορά την ημέρα με την ίδια δόση [28]. Τέλος έχει αποδειχθεί ότι η εφαρμογή της ακτινοθεραπείας θώρακος ταυτόχρονα με τον πρώτο ή τον δεύτερο κύκλο της χορηγούμενης χημειοθεραπείας παρουσιάζει

καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την ακτινοθεραπεία η οποία εφαρμόζεται μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας [36],[42]. Επομένως, συνοψίζοντας το πιο αποδοτικό σχήμα θεραπείας για την νόσο περιορισμένου σταδίου μέχρι σήμερα είναι η χορήγηση τεσσάρων έως έξι κύκλων χημειοθεραπείας με ετοποσίδη και σισπλατίνη, σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία θώρακος δυο φορές την ημέρα και η οποία πρέπει να ξεκινά κατά την διάρκεια του πρώτου η του δεύτερο κύκλου της χημειοθεραπείας.

2.5.3 Ασθένεια εκτεταμένου σταδίου

Η συνδυαστική χημειοθεραπεία παραμένει η κύρια θεραπεία και για ασθενείς με ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου. Η ακτινοθεραπεία στο εκτεταμένο στάδιο της νόσου προορίζεται για την πρόληψη ή θεραπεία εγκεφαλικών μεταστάσεων, ασθενών με συμπτώματα οστικών μεταστάσεων ή για παρηγορητική θεραπεία ασθενών που παρουσιάζουν το σύνδρομο της άνω κοίλης φλέβας και οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί στην χημειοθεραπεία και δεν έχουν λάβει ακτινοθεραπεία στα συγκεκριμένα σημεία [43]–[45]. Ενώ η ακτινοθεραπεία θώρακος στην περίπτωση της νόσου εκτεταμένου σταδίου δεν παρατείνει το προσδόκιμο επιβίωσης.

Ο συνδυασμός της σισπλατίνης με την ετοποσίδη παραμένει το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σχήμα. Η μέση επιβίωση των ασθενών με νόσο εκτεταμένου σταδίου παραμένει σε πολύ χαμηλά επίπεδα καθώς κυμαίνεται σε 7 – 9 μήνες ενώ μονό το 2% των ασθενών επιβιώνει για 5 έτη [22],[35],[46]. Στην προσπάθεια βελτίωσης αυτών των αποτελεσμάτων έχει μελετηθεί η εφαρμογή διαφορετικών στρατηγικών όπως οι αλλαγές στο σχήμα της χημειοθεραπείας, στην ένταση και στην πυκνότητα της δόσης καθώς επίσης και στην αύξηση της διάρκειας χορήγησης του σχήματος της χημειοθεραπείας.

Σε μια έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία μελετήθηκε το σχήμα χημειοθεραπείας της ετοποσίδης με την σισπλατίνη σε σύγκριση με την ιρινοτεκάνη συν την σισπλατίνη. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου στους οποίους χορηγήθηκε η ιρινοτεκάνη παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση του μέσου χρόνου επιβίωσης στους 12,8 μήνες έναντι των 9.4 μηνών που ήταν ο μέσος χρόνος επιβίωσης των ασθενών που χορηγήθηκε η ετοποσίδη με την στατιστική σημαντικότητα να ορίζεται στο $p = 0.002$ [47]. Σε μεταγενέστερες όμως μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη δεν παρατηρήθηκαν τα θεραπεύτικα αυτά οφέλη της χρήσης αναστολέων τοποϊσομεράσης. Πιο συγκεκριμένα τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής η οποία εφαρμόστηκε στις ΗΠΑ και οποία σύγκρινε την εφαρμογή της ιρινοτεκάνης συν σισπλατίνης σε σχέση με την ετοποσίδη συν σισπλατίνη δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές καθώς το ποσοστό ανταπόκρισης στην θεραπεία ήταν 48% για την ιρινοτεκάνη έναντι 44% για την ετοποσίδη ο μέσος χρόνος εξέλιξης της νόσου ήταν 4,1 μήνες έναντι 4.6 μηνών και τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών ένα χρόνο μετά ήταν 35% για αυτούς στους οποίους χορηγήθηκε η ιρινοτεκάνη έναντι 37% για τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η ετοποσίδη. Επιπλέον τα αποτελέσματα τις ίδια κλινικής δοκιμής έδειξαν ότι η ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η ιρινοτεκάνη παρουσίασαν μικρότερη μυελοκαταστολή αλλά περισσότερη διάρροια σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους χορηγήθηκε η ετοποσίδη [48]. Σε μια ακόμη κλινική μελέτη η οποία εφαρμόστηκε στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό και στην οποία συγκρίθηκε η από στόματος χορήγηση τοποτεκάνης και σισπλατίνης σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση ετοποσίδης και σισπλατίνης έδειξε ότι η χρήση του αναστολέα τοποϊσομεράσης δεν παρουσίασε βελτιωμένη αποτελεσματικότητα καθώς ο μέσος χρόνος επιβίωσης και η επιβίωση ενός

έτους ήταν παρόμοιες και στις δυο ομάδες χορήγησης ενώ ο χρόνος εξέλιξης της νόσου ήταν ευνοϊκότερος στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε η ετοποσίδη [49].

Ακόμη δυο μεγάλες τυχαιοποιημένες δοκιμές έχουν μελετήσει την χρήση περαιτέρω παραγόντων στο τυπικό σχήμα χημειοθεραπείας της ετοποσίδης και της σισπλατίνης. Στην μια από αυτές τις δοκιμές συγκρίθηκε η χορήγηση του βασικού σχήματος της χημειοθεραπείας σε σχέση με την προσθήκη και της ιφωσφαμίδης [50] στο αρχικό σχήμα ενώ στην δεύτερη συγκρίθηκε και πάλι το βασικό σχήμα της χημειοθεραπείας σε σχέση με την προσθήκη στο αρχικό αυτό σχήμα της κυκλοφωσφαμίδης και της επιρουβικίνης [51]. Τα αποτελέσματα και των δυο δοκιμών έδειξαν ελαφρά οφέλη στην επιβίωση των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε το σχήμα χημειοθεραπείας με τα τρία ή τα τέσσερα φάρμακα άλλα με ταυτόχρονο κόστος μεγαλύτερης τοξικότητας.

Επιπλέον δυο κλινικές δοκιμές μελέτησαν τα πιθανά οφέλη της χορήγησης υψηλότερων δόσεων του σχήματος χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Η μια μελέτη η οποία περιλάμβανε 90 ασθενής με ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου τα αποτελέσματα δεν έδειξαν διαφορές στα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ της ομάδας που έλαβε την τυπική δόση και αυτής που έλαβε την υψηλή δόση [37]. Στην δεύτερη μελέτη η οποία περιλάμβανε 105 ασθενείς με ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένα ποσοστά επιβίωσης στα 2 έτη από το 26% για την ομάδα τυπικής δόσης στο 43% για την ομάδα υψηλής δόσης [52]. Αν και δυο ακόμη κλινικές δοκιμές φάσης II για την θεραπεία υψηλής δόσης με αυτόλογη μεταμόσχευση του μυελού των οστών έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα [53], [54] η μόνη ολοκληρωμένη δοκιμή φάσης III για την μελέτη της θεραπείας υψηλής δόσης με μεταμόσχευση του μυελού των οστών δεν έδειξε διαφορά στην μέση επιβίωση [55]. Την παρούσα χρονική στιγμή οι υψηλότερες δόσεις χημειοθεραπείας δεν χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη και παραμένουν υπό διερεύνηση.

Η ετοποσίδη συνήθως χορηγείται ενδοφλεβίως για 3 – 5 ημέρες σε ένα κύκλο 21 ημέρων. Έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητά όταν χορηγείται σε πρόγραμμα 3–5 ημερών από ότι όταν χορηγείται σε μια μέρα [56], [57] ενώ αλλαγές αυτού του χρονοδιαγράμματος έχουν αποτύχει καθώς ασθενείς εκτεταμένου σταδίου που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το ετοποσίδη για 21 ημέρες δεν παρουσίασαν κανένα πλεονέκτημα στην επιβίωση ως προς εκείνους που λαμβάνουν το φάρμακο για 3–5 ημέρες [58].

Αλλαγές στο πρόγραμμα του κύκλου της χημειοθεραπείας έχουν επίσης διερευνηθεί με την εφαρμογή του εβδομαδιαίου κύκλου χημειοθεραπείας ο οποίος όμως είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της τοξικότητας χωρίς να παρουσιάζει κανένα πλεονέκτημα ως προς την επιβίωση [59],[60]. Επιπλέον τρεις κλινικές δοκιμές μελέτης τη μείωση του μεσοδιαστήματος μεταξύ των κύκλων της χημειοθεραπείας με ή χωρίς την χρήση αυξητικού παράγοντα με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι δεν υπήρξε κανένα όφελος για τους ασθενείς [61]–[63]. επίσης, η διάρκεια της χημειοθεραπείας έχει μελετηθεί τόσο στο περιορισμένο όσο και στο εκτεταμένο στάδιο του ΜΚΠ. Περισσότερες από δέκα μελέτες έχουν ερευνήσει την προσθήκη περαιτέρω χημειοθεραπειών μετα την ολοκλήρωση των τεσσάρων έως έξη κύκλων της επαγωγικής θεραπείας με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι ο αυξημένος αυτός αριθμός των κύκλων χημειοθεραπείας οδηγεί σε μεγαλύτερη τοξικότητα χωρίς κανένα όφελος ως προς την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης [64], [65].

Τέλος, με στόχο την αποφυγή των συμπτωμάτων της ναυτίας και της ωτοτοξικής και νεφροτοξικής δράσης της σισπλατίνης μελετήθηκε η αντικατάσταση της από την καρβοπλατίνη [66]. Τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα αυτής της αντικατάστασης δεν έχουν οδηγήσει σε καμία σημαντική διαφορά ως προς την επιβίωση και λαμβάνοντας υπόψιν ότι υπάρχουν περισσότερες πληροφορίες και εμπειρία στην χρήση της σισπλατίνης σε αυτή την νόσο και στο συνδυασμό της με την ακτινοθεραπεία θώρακα το σχήμα της ετοποσιδης με την σισπλατίνη παραμένει το πρότυπο σχήμα θεραπείας και το ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου.

2.6 Επιπτώσεις στον εγκέφαλο

2.6.1 Προφυλακτική Κρανιακή Ακτινοβολία

Οι ασθενείς με ΜΚΠ που θεραπεύονται επιτυχώς συνεχίζουν να διατρέχουν κίνδυνο λόγω της ανάπτυξης μεταστάσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα οι οποίες εμφανίζονται σε ποσοστό 50-67% των ασθενών [43]. Με στόχο την μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης μεταστάσεων στον εγκέφαλο ασθενείς που είχαν πλήρη ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία εφαρμόζεται η προφυλακτική κρανιακή ακτινοβολία (ΠΚΑ). Τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης επτά τυχαιοποιημένων δοκιμών η οποία συμπεριλάμβανε 987 ασθενείς με ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου έδειξαν ότι η ΠΚΑ συσχετίστηκε με μείωση της συχνότητας εμφάνισης εγκεφαλικών μεταστάσεων κατά 54% και ταυτόχρονα βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης 3 ετών κατά 5,4% από το 15,3% στο 20,7%. Επιπλέον τα αποτελέσματα της ίδιας μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι το μέγεθος της επίδρασης στην επιβίωση ήταν μεγαλύτερο για υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας και υπήρχε επίσης μια τάση για μειωμένο κίνδυνο εγκεφαλικών μεταστάσεων στους ασθενείς που ξεκίνησαν την ΠΚΑ νωρίτερα [43].

Υπάρχει ένας μικρός αριθμός ερευνών οι οποίες έχουν εξετάσει τις νευρολογικές επιπτώσεις της ΠΚΑ σε ασθενείς με ΜΚΠ. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών έχουν δείξει ότι η ΠΚΑ δεν μπορεί να συσχετιστεί ξεκάθαρα με αυξημένη νευροτοξικότητα καθώς το 47% των ασθενών παρουσιάζει μειωμένη γνωστική λειτουργία πριν από την εφαρμογή της ακτινοβολίας ενώ κάποια πτώση στην εκτελεστική λειτουργία και στην γλωσσική απόδοση η οποία η εμφανίζεται στους ασθενείς μετά την χορήγηση της ΠΚΑ είναι παροδική [67]–[69]. Παρόλα αυτά η ΠΚΑ δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης νευροτοξικότητας.

Παρά την γνώση των παραπάνω δεδομένων για την χρήση της ΠΚΑ σε ασθενείς με περιορισμένο στάδιο της νόσου ο ρόλος της σε ασθενείς με εκτεταμένο στάδιο ήταν ασαφείς μέχρι πριν μερικά χρόνια. Το 2007 η Ομάδα Ακτινολογικής Ογκολογίας και Καρκίνου του Πνεύμονα (Radiation Oncology and Lung Cancer group) δημοσίευσε τα δεδομένα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης [70] η οποία αξιολόγησε τα αποτελέσματα εφαρμογής της ΠΚΑ σε μια ομάδα ασθενών με ΜΚΑ εκτεταμένου σταδίου σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου που αποτελούνταν επίσης από ασθενείς με ΜΚΑ εκτεταμένου σταδίου στους οποίους όμως δεν εφαρμόστηκε ΠΚΑ. Τα μέλη και των δυο ομάδων προηγουμένως είχαν ανταποκριθεί πλήρως στην χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικών μεταστάσεων μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα εφαρμογής της ΠΚΑ στην οποία το ποσοστό μεταστάσεων ήταν 14,6% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου όπου το ποσοστό ήταν 40,4% ενώ και το ποσοστό επιβίωσης ενός έτους ήταν επίσης ανώτερο στην ομάδα στην οποία εφαρμόστηκε η ΠΚΑ στο 27,1% σε σύγκριση με το

13,3% το οποίο εμφάνισε η ομάδα ελέγχου. Στην μελέτη αυτή εφαρμόστηκαν διαφορετικά προγράμματα ΠΚΑ με δόσεις μεταξύ 25 και 39 Gy η οποίες χορηγήθηκαν σε κλάσματα. Επιπλέον η ίδια μελέτη είχε ως δευτερεύον στόχο την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής και της τοξικότητας μετά την εφαρμογή της ΠΚΑ και τα αποτελέσματα της έδειξαν ότι δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στη γνωστική και συναισθηματική λειτουργία μεταξύ των ασθενών με ΠΚΑ και της ομάδας ελέγχου καθώς οι κύριες παρενέργειες της ακτινοβολίας ήταν η τριχόπτωση και η κόπωση.

Συνοψίζοντας σύμφωνα με τα παραπάνω δεδομένα η ΠΚΑ αποτελεί πλέον ένα πρότυπο θεραπείας και θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με ΜΚΑ ανεξάρτητα από το στάδιο εξέλιξης της νόσου με την προϋπόθεση όμως ότι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν ανταποκριθεί πλήρως στην αρχική χημειοθεραπεία.

2.6.2 Χημειοθεραπεία

Ο όρος χημειοθεραπεία αναφέρεται στα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο. Τα φάρμακα αυτά έχουν ως στόχο την πρόληψη του πολλαπλασιασμού, της εισβολής και της εξάπλωσης των καρκινικών κυττάρων σε άλλους ιστούς. Οι περισσότεροι χημικοθεραπευτικοί παράγοντες επικεντρώνουν της δράση τους στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Επειδή όμως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός αποτελεί χαρακτηριστικό και τον φυσιολογικών κυττάρων αυτοί οι παράγοντες εκτός από την επίδραση που έχουν στα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν επίσης και τοξικές επιδράσεις στα φυσιολογικά κύτταρα [71]. Αν και ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός παρέχει κάποια προστασία από συστημικές θεραπείες, αναγνωρίζονται όλο και περισσότεροι παράγοντες οι οποίοι αποκτούν πρόσβαση μέσω άμεσων ή έμμεσων μηχανισμών σε αυτό το περιβάλλον και οι οποίοι ενδεχομένως συμβάλλουν στην τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) [72]. Ορισμένοι χημικοθεραπευτικοί παράγοντες όπως οι αντιμεταβολίτες και οι παράγοντες με βάση την πλατίνα έχουν συσχετιστεί με νευρολογική τοξικότητα του ΚΝΣ. Επιπλέον έχουν εντοπιστεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου οι συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νευροτοξικότητας και οι οποίοι σχετίζονται με την χημειοθεραπεία όπως η έκθεση σε σχήματα υψηλής δόσης [73] καθώς επίσης και οι επιπρόσθετες επιδράσεις της ταυτόχρονης χορήγησης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας [74]. Έτσι ο τύπος και η δόση της χημειοθεραπείας αποτελούν μεταβλητές ουσιαστικής σημασίας στην προσπάθεια κατανόησης της επίδρασης της στις γνωστικές λειτουργίες.

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες έρευνες αξιοποιώντας σύγχρονες τεχνικές απεικόνισης όπως η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ), η Απεικόνιση του Τανυστή Διάχυσης (ΑΤΔ) και η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΛΑΜΣ) έχουν μελετήσει την επίδραση της χημειοθεραπείας στον εγκέφαλο ασθενών που πάσχουν από καρκίνο. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών έχουν αναφέρει δομικές μεταβολές και πιο συγκεκριμένα μειώσεις του όγκου της φαιάς ουσία, μειωμένη ακεραιότητα της λευκής ουσία και διαφορετική εγκεφαλική ενεργοποίηση των ασθενών και έχουν συνδεθεί με την χημειοθεραπεία και με τον καρκίνο ενώ ταυτόχρονα με την χρήση νευροψυχολογικών αξιολογήσεων έχουν συσχετιστεί με μειωμένη γνωστική απόδοση και με λειτουργικές διαταραχές [75]–[77]. Η συνεχώς αυξανόμενη παρατήρηση τέτοιου είδους ευρημάτων οδήγησε στην εισαγωγή ενός νέου όρου του όρου του χημιοεγκεφάλου. Ο όρος χημιοεγκεφάλος χρησιμοποιείται για να περιγράψει δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις οι

οποίες επηρεάζουν την γνωστική λειτουργία και οφείλονται στις τοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας στο ΚΝΣ [72]. Ένας από τους λόγους για τους οποίους ο αριθμός των ερευνών που μελετούν τις γνωστικές δυσλειτουργίες που σχετίζονται με την χημειοθεραπεία έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια οφείλεται στην πρόοδο στην οποία έχει επιτευχθεί ως προς την θεραπεία του καρκίνου με συνέπεια την αύξηση του πληθυσμού καρκινοπαθών ασθενών που επιβιώνουν από την νόσο. Αν και οι γνωστικές αλλαγές κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας είναι συχνές [78] μακροπρόθεσμα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας φαίνεται να παραμένουν στο 17 – 34% των επιζώντων από καρκίνο [79]. Οι γνωστικές αυτές επιδράσεις έχουν σαφή αντίκτυπο στην καθημερινότητα των ασθενών [80] και οι πιο αξιολογούμενες από αυτές αφορούν την μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας, την μειωμένη εκτελεστική λειτουργία, την εξασθενημένη μνήμη και την μειωμένη συγκέντρωση [81]. Παρόλα αυτά οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που δρουν στο φαινόμενο του χημειοεγκεφάλου και εξαιτίας των οποίων προκαλούνται γνωστική και νευροσυμπεριφορική τοξικότητα δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως με τους επικρατέστερους να είναι μεταβλητών που σχετίζονται με τον ίδιο τον καρκίνο, ζημιών που οφείλονται στην χημειοθεραπεία καθώς επίσης και ορμονικών αλλαγών ή συνδυασμός αυτών των παραγόντων [79].

Μέχρι σήμερα οι περισσότερες έρευνες που αφορούν στην μελέτη των γνωστικών αλλαγών που οφείλονται στην χημειοθεραπεία και τον καρκίνο έχουν επικεντρωθεί σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του μαστού. Οι πιο πρόσφατες από αυτές τις μελέτες έχουν εφαρμόσει τεχνικές ΑΤΔ και ΛΑΜΣ σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού αναφέροντας νευροαπεικονιστικά ευρήματα μετά από την χημειοθεραπεία που σχετίζονται με γνωστικές λειτουργίες όπως η συγκέντρωση, η γλωσσική απόδοση και η μνήμη [75], [82]. Όσον αφορά τον ΜΚΠ υπάρχει ένας πολύ μικρός αριθμός ερευνών οι οποίες έχουν μελετήσει την ύπαρξη γνωστικών επιδράσεων και οι περισσότερες από αυτές έχουν επικεντρωθεί στις επιπτώσεις της ΠΚΑ [68], [83]–[86] ενώ λιγότερα είναι γνωστά για την χημειοθεραπεία [87]–[89]. Ένας από τους λόγους για τους οποίους οι γνωστικές επιδράσεις σε ασθενείς με ΜΚΠ είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητες οφείλεται στην βραχυπρόθεσμη επιβίωση αυτών των ασθενών μετά την διάγνωση την νόσου. Σε μια πρόσφατη έρευνα [87] μελετήθηκε η επίδραση της χημειοθεραπείας στις δομικές πτυχές του εγκεφάλου ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα χρησιμοποιώντας τεχνικές δομικής μαγνητικής τομογραφίας (ΔΜΑ) και ΑΤΔ. Για τις ανάγκες αυτής της μελέτης συγκρίθηκαν ασθενείς με ΜΚΠ μετά την χημειοθεραπεία και ασθενείς μη ΜΚΠ πριν την χημειοθεραπεία με υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν ότι και οι δύο ομάδες ασθενών παρουσίασαν μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας στον αριστερό νησιωτικό φλοιό, στον αριστερό πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στην αριστερή και δεξιά παραιπιποκάμπεια έλικα. Επιπλέον στην ίδια έρευνα η μελέτη της ακεραιότητας της δομής και της αρχιτεκτονικής της λευκής ουσίας έδειξε ότι μόνο οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν μειωμένη κλασματική ανισοτροπία στις εξής δεσμίδες του εγκεφάλου: στο αριστερό τμήμα της έλικα του προσαγωγίου, στην αριστερή προσθιοϊνιακή δεσμίδα και στην δεξιά τοξοειδής δεσμίδα. Τέλος τα αποτελέσματα αυτά συσχετίστηκαν με νευροψυχολογικές αξιολογήσεις οι οποίες έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΜΚΠ λίγο μετά την χημειοθεραπεία παρουσίασαν γνωστική εξασθένηση η οποία αφορούσε κυρίως την ταχύτητα επεξεργασίας την λεκτική ευχέρεια και την οπτική αντίληψη του χώρου. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης και πιο συγκεκριμένα το γεγονός ότι δομικές αλλοιώσεις παρουσιάστηκαν το σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά την χημειοθεραπεία όσο και σε ασθενείς με μη ΜΚΠ προ χημειοθεραπείας αναδεικνύουν το γεγονός ότι τόσο η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα όσο και ο καρκίνος σχετίζονται με την ανάπτυξη τοξικότητας του ΚΝΣ και στον πληθυσμό των ασθενών με ΜΚΠ.

2.7 Συμπεράσματα

Ο ΜΚΠ συνεχίζει να αποτελεί μια καθολικά θανατηφόρα ασθένεια που σχετίζεται με πρώιμες μεταστάσεις. Ο συνδυασμός της σισπλατίνης και της ετοποσίδης παραμένει η τυπική συστηματική θεραπεία του ΜΚΠ για περισσότερες από τρεις δεκαετίες. Η εξέλιξη της θεραπείας αυτής με την ενσωμάτωση της ακτινοθεραπείας θώρακος στην συστηματική χημειοθεραπεία και στην συνέχεια με ΠΚΑ βελτίωσαν το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με ΜΚΠ περιορισμένης νόσου. Πρόσφατα το όφελος που προσφέρει στην επιβίωση η ΠΚΑ επεκτάθηκε και στους ασθενείς ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου. Παρόλα αυτά τα τελευταία χρόνια υπάρχει ένας όλο και αυξανόμενος αριθμός ερευνών οι οποίες συσχετίζουν την χημειοθεραπεία και ΠΚΑ με την ανάπτυξη τοξικότητας στο ΚΝΑ. Πιο συγκεκριμένα οι έρευνες αυτές έχουν επικεντρωθεί στην μελέτη του εγκεφάλου με την χρήση σύγχρονων τεχνικών όπως η ΑΜΣ, η ΑΤΔ και ΛΑΜΣ. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών έχουν δείξει την ύπαρξη δομικών αλλοιώσεων της φαιάς ουσίας, αλλοιώσεις στην ακεραιότητα της δομής και της αρχιτεκτονικής της λευκής ουσίας καθώς επίσης και διαφορές στις ενεργοποιήσεις του εγκεφάλου ενώ η συσχέτιση αυτών των ευρημάτων με νευροψυχολογικές αξιολογήσεις ανέδειξε την ύπαρξη γνωστικών δυσλειτουργιών σε ασθενείς με ΜΚΠ με την χορήγηση της χημειοθεραπείας καθώς επίσης και μετά την εφαρμογή της ΠΚΑ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ

3.1 Ιστορική αναδρομή

Η Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ) βασίζεται στο φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (ΠΜΣ) το οποίο ανακαλύφθηκε από τους Purcell και Bloch το 1946 και οι οποίοι για αυτή τους την ανακάλυψη βραβεύτηκαν με το Nobel φυσικής το 1952. Παρά το γεγονός ότι η ανακάλυψη του φαινομένου το ΠΜΣ και η χρήση του σαν ερευνητικό εργαλείο έφερε επανάσταση στους κλάδους της χημείας, της φυσικής και της βιολογίας η εφαρμογή του στην ιατρική απεικόνιση άργησε να εμφανιστεί. Πιο συγκεκριμένα το 1971 ο Damadian παρατήρησε ότι οι καρκινικοί ιστοί παρουσιάζουν αυξημένους χρόνους μαγνητικής αποκατάστασης T1 και T2 ενώ το 1973 για πρώτη φορά κατέστη δυνατή η κατασκευή δυσδιάστατων απεικονίσεων της χωρικής κατανομής των σημάτων του ΠΜΣ.

Από την χρονική αυτή στιγμή ξεκίνησε μια προσπάθεια σε παγκόσμιο επίπεδο για την κατασκευή συστημάτων ΑΜΣ με στόχο την απεικόνιση ολόκληρου το ανθρώπινου σώματος. Το 1977 ο Damadian παρουσίασε την πρώτη εικόνα ανθρώπινου σώματος η οποία όμως δεν είχε διαγνωστική αξία ενώ ένα χρόνο αργότερα το 1978 εμφανίστηκαν οι πρώτες διαγνωστικά αποδεκτές εικόνες του ανθρώπινου εγκεφάλου.

Τέλος το 1980 η πανεπιστημιακή ομάδα του Aberdeen εφαρμόζοντας μια τεχνική γρήγορης ανασύνθεσης της εικόνας (Spin Warp) κατάφερε να παρουσιάσει διαγνωστικά αξιοποιήσιμες εικόνες ολόκληρου του ανθρώπινου σώματος. Η τεχνική αυτή παρουσίαζε υψηλή χωρική διακριτική ικανότητα σε συνδυασμό με αποδεκτούς χρόνους εξέτασης και αποτέλεσε την βάση των σύγχρονων ακολουθιών ΑΜΣ οι οποίες χρησιμοποιούνται στις μέρες μας.

3.2 Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός (ΠΜΣ)

Η ανάλυση της ονομασίας του ΠΜΣ οδηγεί και στον προσδιορισμό των εννοιών που διέπουν το φαινόμενο. Ο όρος Πυρηνικός αναφέρεται στο χώρο προέλευσης του σήματος δηλαδή στους πυρήνες των ατόμων της ύλης. Ο όρος μαγνητικός αναφέρετε στην ιδιότητα του χώρου που σχετίζεται με το φαινόμενο δηλαδή στο μαγνητικό πεδίο των ατομικών πυρήνων της ύλης. Ενώ ο συντονισμός αναφέρετε στην μέθοδο που χρησιμοποιείται για την καταγραφή του σήματος το ΠΜΣ.

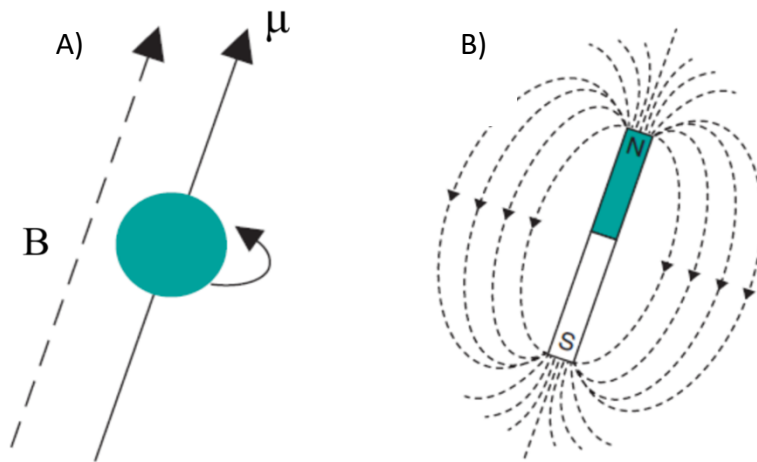
3.2.1 Πυρηνικός

Οι πυρήνες των ατόμων αποτελούνται από πρωτόνια και νετρόνια. Στον ΠΜΣ χρησιμοποιούνται οι ονομαζόμενοι MR ενεργοί πυρήνες οι οποίοι έχουν διαφορετικό αριθμό πρωτονίων και νετρονίων δηλαδή περιττό μαζικό αριθμό καθώς μόνο σε αυτή την περίπτωση οι σπιν στροφορμές (πυρηνικά σπιν) των πρωτονίων και των νετρονίων δεν αλληλοεξουδετερώνονται όπως συμβαίνει όταν ο μαζικός αριθμός είναι άρτιος, και ο πυρήνας αποκτά ολική στροφορμή και κατ' επέκταση μαγνητική ροπή.

Στην κλινική ΑΜΣ οι ενεργοί πυρήνες που χρησιμοποιούνται είναι οι πυρήνες υδρογόνου οι οποίοι βρίσκονται σε αφθονία στο ανθρώπινο σώμα καθώς συναντώνται στο νερό και στα λίπη.

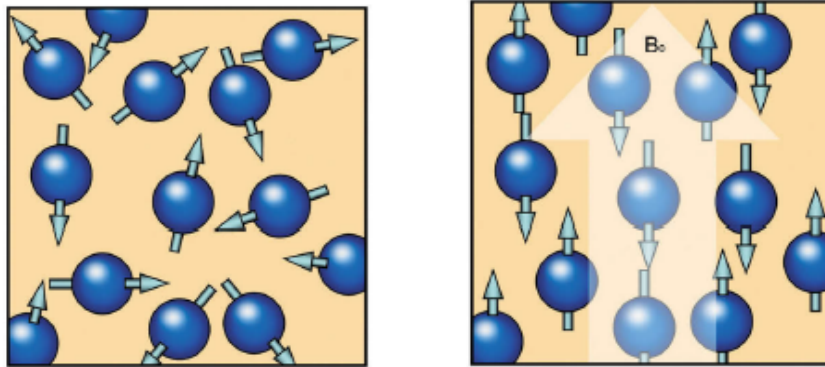
3.2.2 Μαγνητικός

Οι πυρήνες του υδρογόνου αποτελούνται από ένα πρωτόνιο το οποίο περιστρέφεται γύρω από τον άξονα του και επομένως είναι θετικά φορτισμένοι. Όπως προκύπτει από τους νόμους του ηλεκτρομαγνητισμού κάθε κινούμενο φορτισμένο σωματίδιο παράγει ένα μαγνητικό πεδίο γύρω του το οποίο έχει φορά κάθετη προς το επίπεδο της κίνησης του και το σωματίδιο συμπεριφέρεται όπως ένας μαγνήτης. Ακριβώς την ίδια συμπεριφορά παρουσιάζουν και οι πυρήνες του υδρογόνου δηλαδή δρουν ως στοιχειώδεις μαγνήτες και όπως κάθε μαγνήτης έτσι και οι πυρήνες υδρογόνου διαθέτουν έναν νότιο και έναν βόριο πόλο οι οποίοι χαρακτηρίζονται από μια μαγνητική ροπή (μ) (σχήμα 3.1).



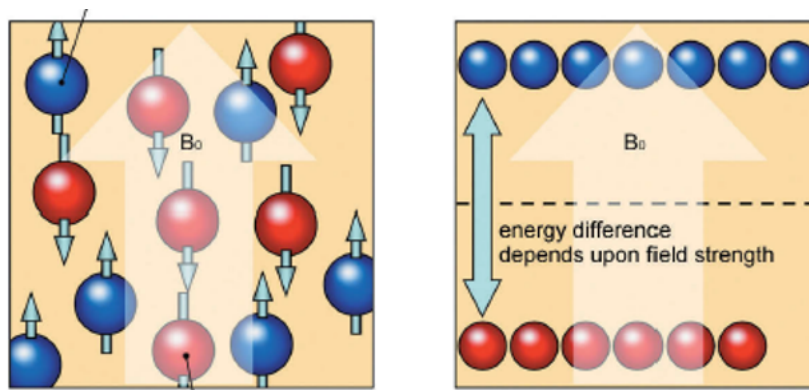
Σχήμα 3.1: Α) Φορτισμένο σωματίδιο το οποίο περιστρέφεται γύρω από τον άξονα του και παράγει μαγνητικό πεδίο B με φορά κάθετη προς το επίπεδο της κίνησης του και μαγνητική ροπή μ . Β) Κινούμενο φορτισμένο σωματίδιο το οποίο δρα σαν μαγνήτης και ο άξονας βορά νότου αντιπροσωπεύεται από την μαγνητική ροπή μ [90].

Όταν δεν υπάρχει εφαρμοζόμενο εξωτερικό μαγνητικό πεδίο οι μαγνητικές ροπές των πυρήνων του υδρογόνου είναι τυχαία προσανατολισμένες στον χώρο με συνέπεια να μην παράγεται ολική μαγνήτιση. Με την εφαρμογή όμως ενός ισχυρού μαγνητικού πεδίου B_0 οι μαγνητικές ροπές των πυρήνων του υδρογόνου ευθυγραμμίζονται με τις δυναμικές γραμμές του μαγνητικού πεδίου και η διαδικασία αυτή ονομάζεται ευθυγράμμιση. Σύμφωνα με την κλασική θεωρία οι περισσότεροι θα ευθυγραμμίσουν τις μαγνητικές ροπές τους παράλληλα με τις δυναμικές γραμμές του μαγνητικού πεδίου B_0 ενώ ένας μικρότερος αριθμός πυρήνων θα τις ευθυγραμμίσει αντιπαράλληλα (σχήμα 3.2).



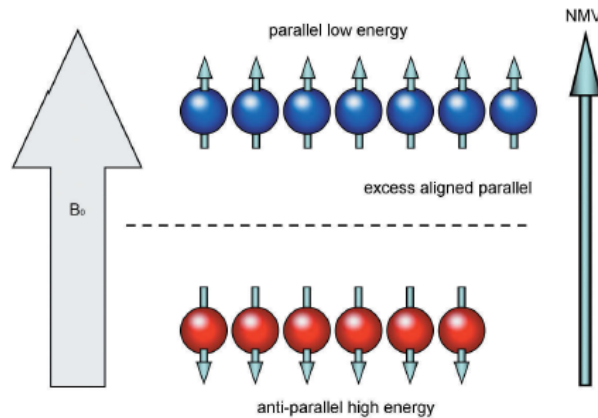
Σχήμα 3.2: Αριστερά τυχαίος προσανατολισμός των μαγνητικών ροπών των πυρήνων του υδρογόνου εν απουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Δεξιά εφαρμογή μαγνητικού πεδίου B_0 παράλληλος και αντιπαράλληλος προσανατολισμός [91].

Εκτός από την κλασική θεωρία για την εξήγηση του φαινομένου της ευθυγράμμισης έχει χρησιμοποιηθεί και η κβαντική θεωρία η οποία εισάγει την έννοια των κβάντων δηλαδή των διακριτών ενεργειακών καταστάσεων. Από την κβαντική θεωρία και πιο συγκεκριμένα εφαρμόζοντας την εξίσωση του Boltzmann η οποία δίνεται από την σχέση $N = 2I + 1$ όπου το N στον αριθμό των ενεργειακών καταστάσεων και το I αντιστοιχεί στον κβαντικό αριθμό σπιν (όπου $I = 1/2$ στην περίπτωση των πυρήνων του υδρογόνου) προκύπτει ότι οι πυρήνες του υδρογόνου μπορούν να διακριθούν σε δυο πληθυσμούς ανάλογα με την ενέργεια τους. Οι δυο αυτοί πληθυσμοί είναι οι χαμηλής ενέργειας πυρήνες οι οποίοι ευθυγραμμίζουν τις μαγνητικές τους ροπές παράλληλα με το μαγνητικό πεδίο B_0 και ονομάζονται πυρήνες spin-up και οι υψηλής ενέργειας πυρήνες οι οποίοι ευθυγραμμίζουν τις μαγνητικές τους ροπές αντιπαράλληλα με το μαγνητικό πεδίο B_0 και ονομάζονται πυρήνες spin-down. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι παράγοντες που καθορίζουν το ποιοι πυρήνες θα ευθυγραμμιστούν παράλληλα και ποιοι αντιπαράλληλα είναι η ένταση του εφαρμοζόμενου εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και η θερμική ενέργεια των πυρήνων. Οι πυρήνες χαμηλής θερμικής ενέργειας δεν διαθέτουν αρκετή ενέργεια για να αντιταχθούν στο εξωτερικό μαγνητικό πεδίο με αποτέλεσμα να ευθυγραμμίζονται παράλληλα με αυτό. Ενώ όσο αυξάνεται η ένταση του πεδίου αυξάνεται και η ενεργειακή διαφορά μεταξύ των δύο ενεργειακών καταστάσεων και επομένως όλο και λιγότεροι πυρήνες μπορούν να προσανατολιστούν αντιπαράλληλα στο μαγνητικό πεδίο.



Σχήμα 3.3: Κβαντική θεωρία. Στην αριστερή εικόνα με μπλε απεικονίζονται οι πυρήνες χαμηλής ενέργειας και με κόκκινο οι πυρήνες υψηλής ενέργειας. Στην δεξιά εικόνα φαίνεται η πληθυσμιακή διαφορά μεταξύ των πυρήνων χαμηλής και υψηλής ενέργειας με την αύξηση του πεδίου B_0 [91].

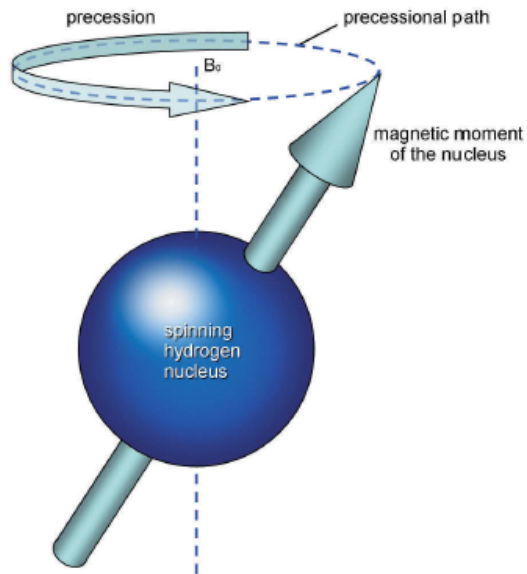
Τέλος η θερμική ενέργεια των πυρήνων εξαρτάται κυρίως από την θερμοκρασία του ασθενούς. Στην κλινική πράξη η θερμοκρασία αυτή δεν μπορεί να μεταβληθεί σημαντικά και επομένως θεωρούμε ότι υπάρχει θερμική ισορροπία. Σε κατάσταση θερμικής ισορροπίας υπάρχει πάντοτε μεγαλύτερος αριθμός πυρήνων χαμηλής ενέργειας από ότι υψηλής ενέργειας με συνέπεια οι πυρήνες που ευθυγραμμίζονται παράλληλα με το μαγνητικό πεδίο να είναι περισσότεροι από αυτούς που ευθυγραμμίζονται αντιπαράλληλα και με αυτό τον τρόπο το μέσο να αποκτά μια ολική μαγνήτιση η οποία έχει κατεύθυνση παράλληλη με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 . [91], [92]



Σχήμα 3.4. Οι πυρήνες υδρογόνου σε κατάσταση θερμικής ισορροπίας αποκτούν ολική μαγνήτιση (NMV) παράλληλη στο πεδίο B_0 .

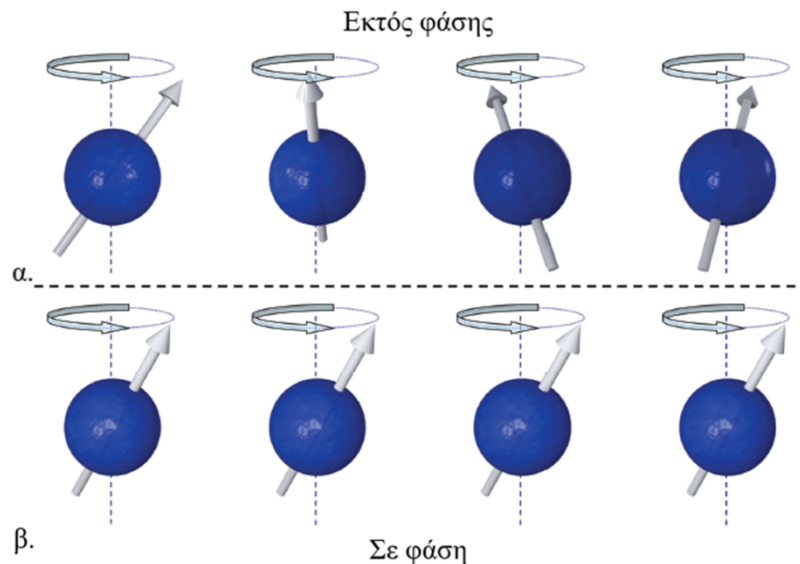
3.2.3 Συντονισμός

Οι πυρήνες υδρογόνου εκτός από την περιστροφή γύρω από τον άξονα τους όταν βρίσκονται υπό την επίδραση ενός εξωτερικού μαγνητικού πεδίου B_0 εξαναγκάζονται και σε μια δεύτερη περιστροφική κίνηση των μαγνητικών τους ροπών γύρω από τον άξονα ορισμού της διεύθυνσης του μαγνητικού πεδίου (σχήμα 5). Η δευτερογενής αυτή κίνηση ονομάζεται μετάπτωση ή κίνηση Larmor και η κυκλική συχνότητα περιστροφής των μαγνητικών ροπών γύρω από το B_0 ονομάζεται συχνότητα μετάπτωσης και δίνεται από την εξίσωση Larmor $\omega_0 = \gamma B_0$ όπου το ω_0 είναι η συχνότητα μετάπτωσης το B_0 είναι η ένταση το εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και γ είναι ο πυρηνικός γυρομαγνητικός λόγος. Ο γυρομαγνητικός λόγος εκφράζει την σχέση της γωνιακής στροφορμής με την μαγνητική ροπή και αντιστοιχεί στην συχνότητα μετάπτωσης του κάθε ενεργού πυρήνα σε ένταση του μαγνητικού πεδίου της τάξης του 1 T. Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι διαφορετικοί πυρήνες έχουν και διαφορετική συχνότητα μετάπτωσης στην ίδια ένταση πεδίου ενώ ίδιοι πυρήνες παρουσιάζουν διαφορετικές συχνότητες μετάπτωσης σε διαφορετικές εντάσεις του μαγνητικού πεδίου B_0 .



Σχήμα 3.5: Μεταπτωτική κίνηση πυρήνα υδρογόνου [91].

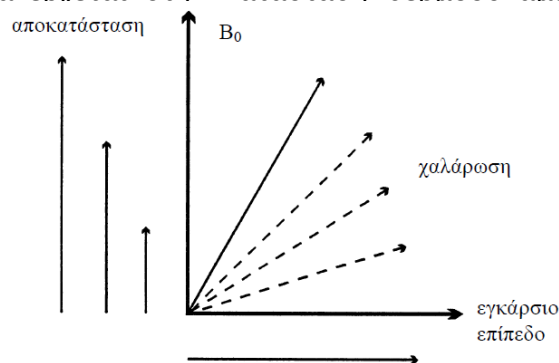
Το φαινόμενο το συντονισμού απαιτεί έναν πομπό και έναν δέκτη και λαμβάνει χώρα όταν η συχνότητα διέγερσης του πομπού συμπίπτει με την φυσική συχνότητα ταλάντωσης (ιδιοσυχνότητα) του δέκτη. Μόνο υπό την ύπαρξη αυτών των συνθηκών επιτυγχάνεται αποδοτικότερη μεταφορά ενέργειας μεταξύ πομπού και δέκτη. Στον ΠΜΣ για να επιτευχθεί ο συντονισμός ως πομποί χρησιμοποιούνται παλμοί H/M κυμάτων οι οποίοι ονομάζονται παλμοί διέγερσης και οι οποίοι εμπίπτουν στην ζώνη των ραδιοσυχνοτήτων RF καθώς σε αυτό το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα ανήκουν οι συχνότητες μετάπτωσης του υδρογόνου. Κατά την εφαρμογή ενός RF παλμού με συχνότητα ίση με την συχνότητα μετάπτωσης των πυρήνων του υδρογόνου επιτυγχάνεται συντονισμός με συνέπεια την διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ πυρήνων και πεδίου καθώς τα πρωτόνια των πυρήνων απορροφούν ενέργεια διεγείρονται σε υψηλότερη ενεργειακή στάθμη και η ολική μαγνήτιση εκτρέπεται από την αρχική της ευθυγράμμιση με το B_0 . Η γωνία εκτροπής της μαγνήτισης εξαρτάται από την διάρκεια και το πλάτος του παλμού. Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό το οποίο επιτυγχάνεται με την συντονισμό είναι ότι την διαταραχή ισορροπίας μεταξύ πυρήνων και πεδίου οι μαγνητικές ροπές των πυρήνων βρίσκονται εκτός φάσης δηλαδή σε διαφορετικά σημεία της κυκλικής τους τροχιάς ενώ κατά την διάρκεια του συντονισμού οι μαγνητικές ροπές που αποτελούν την ολική μαγνήτιση βρίσκονται στο ίδιο σημείο της κυκλικής του τροχιάς κάθε χρονική στιγμή είναι δηλαδή σε φάση.



Σχήμα 3.6: α) Μαγνητικές ροπές εκτός φάσης. β) Μαγνητικές ροπές σε φάση [91].

3.3 Σήμα στον ΠΜΣ

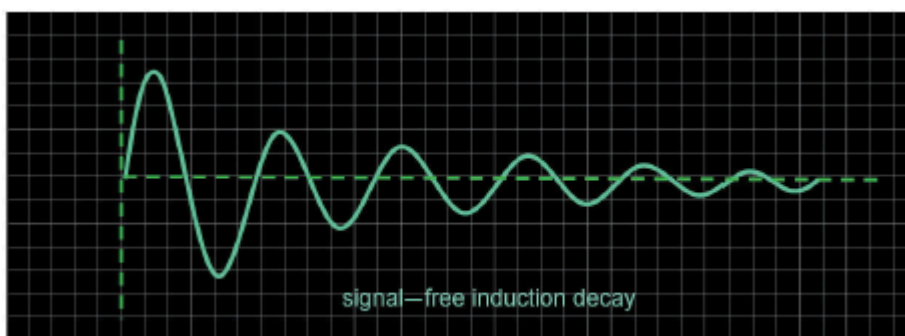
Ο ΠΜΣ είναι ένα φαινόμενο το οποίο πραγματοποιείται σε δύο χρόνους. Κατά τον πρώτο χρόνο διαταράσσεται η θερμοδυναμική ισορροπία μεταξύ των πυρήνων και του πεδίο κατά την οποία ο ολική μαγνήτιση M είναι ευθυγραμμισμένη με το B_0 . Η διαταραχή αυτή επιτυγχάνεται με την εφαρμογή ενός RF μεταβαλλόμενου με το χρόνο παλμού κάθετα στο B_0 ο οποίος όταν έχει συχνότητα ίση με την συχνότητα μετάπτωσης των πυρήνων του υδρογόνου επιφέρει μαγνητικό συντονισμό με συνέπεια την διέγερση των πυρήνων και την εκτροπή του ανύσματος της M κατά διάφορες γωνίες. Ο δεύτερος χρόνος ξεκινά αμέσως μετά την λήξη της εφαρμογής του RF παλμού όπου η M προσπαθεί να επανέλθει στην αρχική κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπίας δηλαδή να ευθυγραμμιστεί με το B_0 . Σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή και πριν επανέρθει η θερμοδυναμική ισορροπία το άνυσμα της M μπορεί να αναλυθεί σε δυο συνιστώσες την διαμήκη και την εγκάρσια. Η διαδικασία κατά την οποία η M επανέρχεται στην κατάσταση θερμοδυναμικής ισορροπία ονομάζεται χαλάρωση.



Σχήμα 3.7: Διαδικασία χαλάρωσης.

Η διαδικασία της χαλάρωσης επιτυγχάνεται μέσω της αποδιέγερσης των πυρήνων δηλαδή οι πυρήνες χάνουν την ενέργεια την που είχαν λάβει κατά την διάρκεια του συντονισμού λόγω της αλληλεπίδρασης τους με το γειτονικό τους περιβάλλον εκπέμποντας ενέργεια υπό την

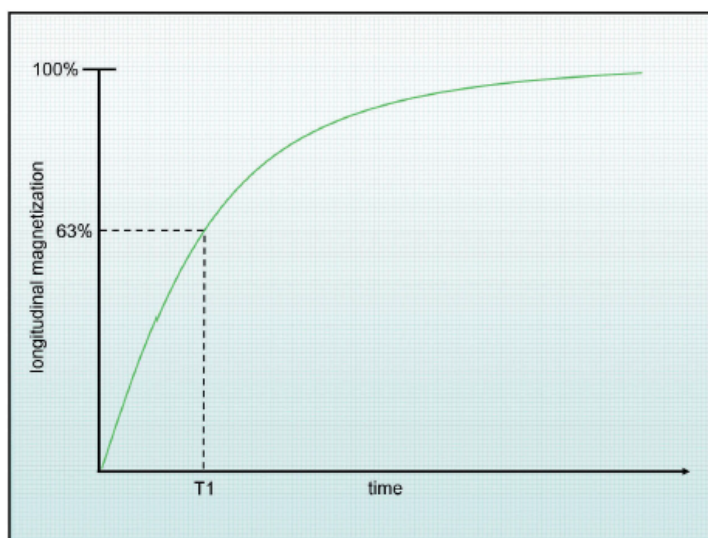
μορφή ραδιοσυχνότητας η οποία έχει σαν συνέπεια την επαγωγή μιας τάσης η οποία λαμβάνεται από ένα πηνίο το οποίο είναι τοποθετημένο στο εγκάρσιο επίπεδο, Η τάση αυτή έχει την συχνότητα $Larmor$ και το πλάτος της εξαρτάται από το πλάτος της εγκάρσιας συνιστώσας την M . Κατά την διάρκεια της διαδικασίας της χαλάρωσης η διαμήκης συνιστώσα της M αυξάνεται μέσω της $T1$ αποκατάστασης και η εγκάρσια συνιστώσα την M ελαττώνεται μέσω της $T2$ εξασθένησης. Η εξασθένηση της εγκάρσιας συνιστώσας της M έχει σαν συνέπεια την μείωση του σήματος το οποίο λαμβάνεται από το πηνίο. Το σήμα αυτό έχει την μορφή αποσβενόμενης ηλεκτρικής ταλάντωσης και ονομάζεται σήμα εξασθένησης ελεύθερης επαγωγής (Free Induction Decay – FID). Το σήμα FID αποτελεί και το σήμα του ΠΜΣ και λαμβάνεται μόνο όταν οι μαγνητικές ροπές των πυρήνων βρίσκονται σε συνάφεια φάσης.[93], [94]



Σχήμα 3.8: Σήμα ΠΜΣ

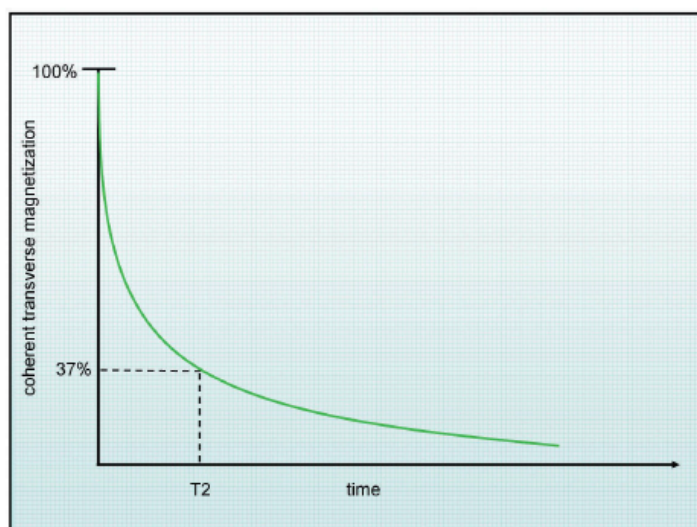
3.4 Χρόνοι $T1$, $T2$, $T2^*$

$T1$ χρόνος χαλάρωσης είναι ο χρόνος που αποκτείται έτσι ώστε ένα σύστημα πυρήνων μετά το πέρας της αλληλεπίδρασης του με έναν RF παλμό ο οποίος έχει εκτρέψει την ολική μαγνήτιση του κατά 90° να ανακτήσει το 63% της τιμής της διαμήκουσ μαγνήτισης την οποία είχε στην κατάσταση της θερμοδυναμικής του ισορροπίας. Ο χρόνος $T1$ σχετίζεται με το ρυθμό μεταφοράς ενέργειας μεταξύ των πυρηνικών σπιν και του περιβάλλοντος και γι' αυτό εναλλακτικά ονομάζεται και χρόνος χαλάρωσης σπιν-πλέγματος.



Σχήμα 3.9: T1 χρόνος χαλάρωσης, εκθετική αύξηση διαμήκουσ μαγνήτισης [91].

T2 χρόνος χαλάρωσης είναι ο χρόνος που αποκτείται έτσι ώστε ένα σύστημα πυρήνων να απωλέσει το 63% δηλαδή να του παραμείνει το 37% της τιμής της εγκάρσιας μαγνήτισης της οποία απέκτησε αμέσως μετά την αλληλεπίδραση του με έναν RF παλμό ο οποίος έχει εκτρέψει την ολική μαγνήτιση του κατά 90° . Ο χρόνος T2 σχετίζεται με την μεταβολή της εντροπίας του συστήματος λόγω της μεταφοράς ενέργειας μεταξύ των σπιν των πυρήνων η οποία έχει σαν συνέπεια το γεγονός ότι οι μαγνητικές ροπές των πυρήνων παύουν να είναι σε φάση γι' αυτό εναλλακτικά ονομάζεται και χρόνος χαλάρωσης σπιν-σπιν.



Σχήμα 3.10: T2 χρόνος χαλάρωσης, εκθετική μείωση εγκάρσιας μαγνήτισης [91].

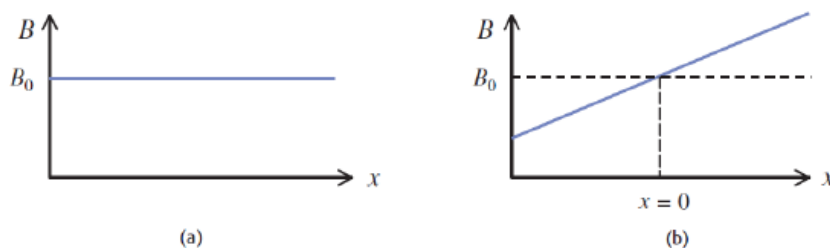
Ο χρόνος $T2^*$ σχετίζεται με την εξασθένηση του RF σήματος που μετράτε στο πηνίο λήψης και εξασθενεί πιο γρήγορα από τον χρόνο $T2$. Η γρήγορη εξασθένηση του χρόνου $T2^*$ οφείλεται στο συνδυασμό δυο παραγόντων, στην απώλεια συνάφειας φάσης που προκύπτει από τον χρόνο χαλάρωσης $T2$ και στην απώλεια φάσης η οποία οφείλεται λόγω των τοπικών ανομοιογενειών το στατικού μαγνητικού πεδίου B_0 .

3.5 Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, χωρική κωδικοποίηση

Στην ΑΜΣ εκτός από τον τρόπο παραγωγής του σήματος είναι πολύ σημαντική και η γνώση της θέσης στον χώρο, του στοιχειώδη όγκου του δείγματος, από τον οποίο προέρχεται το σήμα. Για να καταστεί αυτό δυνατό γίνεται η χρήση βαθμιδωτών πεδίων τα οποία εφαρμόζονται στην επιλογή τομής, στην κωδικοποίηση συχνότητας και στην κωδικοποίηση φάσης.

3.5.1 Βαθμιδωτά πεδία

Το βαθμιδωτό πεδίο αποτελεί ένα επιπλέον μαγνητικό πεδίο το οποίο προστίθεται στο αρχικό στατικό μαγνητικό πεδίο B_0 , και του οποίου η ένταση μεταβάλλεται γραμμικά χώρο κατά μήκος του άξονα στον οποίο εφαρμόζεται. Η εφαρμογή ενός βαθμιδωτού πεδίου έχει σαν αποτέλεσμα την χωρική βαθμίδωση των συχνοτήτων Larmor του στοιχειώδη όγκου ενός δείγματος στο χώρο, δηλαδή την αλλαγή των συχνοτήτων μετάπτωσης των πυρήνων ανάλογα με την θέση στην οποία βρίσκονται.



Σχήμα 3.11: α) εφαρμογή μόνο πεδίου B_0 όλοι οι πυρήνες έχουν την ίδια συχνότητα μετάπτωσης. β) εφαρμογή πεδίου B_0 και βαθμιδωτού πεδίου στον άξονα x , χωρική βαθμίδωση των συχνοτήτων.

3.5.2 Επιλογή επιπέδου τομής

Με την χρήση κατάλληλων βαθμιδωτών πεδίων και RF παλμών μπορεί επιτευχθεί απεικόνιση οποιοδήποτε ανατομικού επιπέδου (εγκάρσιο, στεφανιαίο, οβελιαίο). Η εφαρμογή ενός βαθμιδωτού πεδίου θα επιφέρει χωρική βαθμίδωση των συχνοτήτων κατά μήκος του άξονα του πεδίου. Εφαρμόζοντας έναν παλμό συγκεκριμένης συχνότητας, θα διεγερθούν επιλεκτικά μόνο οι πυρήνες που η συχνότητα μετάπτωσης τους είναι ίση με τη συχνότητα του παλμού, για την τομή που επιλέχθηκε βάση του εφαρμοζόμενου πεδίου. Οι πυρήνες που εντοπίζονται σε άλλες τομές κατά μήκος του πεδίου δεν συντονίζονται λόγω της διαφορετικής συχνότητας μετάπτωσης τους.

Για να έχει μια τομή πάχος πρέπει να εφαρμοστεί ένα φάσμα συχνοτήτων με σκοπό να διεγερθούν οι πυρήνες που βρίσκονται σε διαφορετικά σημεία στο χώρο. Το φάσμα αυτό ονομάζεται εύρος ζώνης συχνοτήτων εκπομπής παλμών RF (transmit bandwidth).

Επομένως η θέση της τομής προσδιορίζεται από την κεντρική συχνότητα του παλμού ενώ το πάχος της τομής καθορίζεται από την κλίση του βαθμιδωτού πεδίου και το εύρος ζώνης εκπομπής.

3.5.3 Κωδικοποίηση συχνότητας

Η εφαρμογή μίας βαθμίδας κωδικοποίησης συχνότητας κατά μήκος ενός άξονα, έχει σαν αποτέλεσμα την κωδικοποίηση της πληροφορίας της θέσης των μαγνητικών ροπών κατά μήκος του άξονα αυτού ως προς τη συχνότητά τους. Η κωδικοποίηση της συχνότητας πραγματοποιείται μετά την επιλογή και την διέγερση με έναν παλμό RF 90° μίας τομής, και παράλληλα με την διαδικασία ανίχνευσης ή καταγραφής του σήματος, οπότε και ονομάζεται βαθμίδα ανίχνευσης.

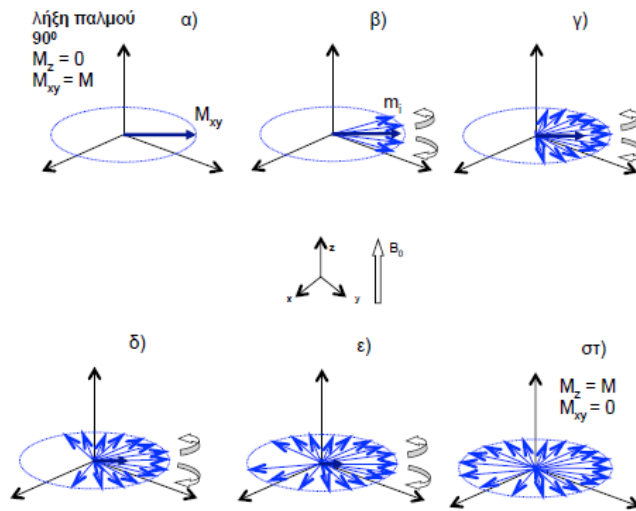
3.5.4 Κωδικοποίηση φάσης

Η εφαρμογή μίας βαθμίδας κωδικοποίησης φάσης έχει σαν αποτέλεσμα την αλλαγή της φάσης της στοιχειώδους μαγνήτισης του κάθε πυρήνα, δηλαδή την κωδικοποίηση της πληροφορίας της θέσης των μαγνητικών ροπών ως προς την διαφορά φάσης, κατα μήκος του άξονα στον οποίο εφαρμόζεται. Η βαθμίδα κωδικοποίησης φάσης εφαρμόζεται σε άξονα κάθετο του άξονα εφαρμογής της βαθμίδας κωδικοποίησης συχνότητας και για σύντομο χρονικό διάστημα. Κατά την διάρκεια εφαρμογής της βαθμίδας κωδικοποίησης φάσης οι μαγνητικές ροπές κατά μήκος του άξονα θα αποκτήσουν διαφορετικές συχνότητες μετάπτωσης. Μετά τη λήξη εφαρμογής της βαθμίδας οι μαγνητικές ροπές αυτές θα επανέλθουν στη συχνότητα Larmor έχοντας αποκτήσει όμως διαφορά φάσης. [95]

3.6 Ακολουθίες

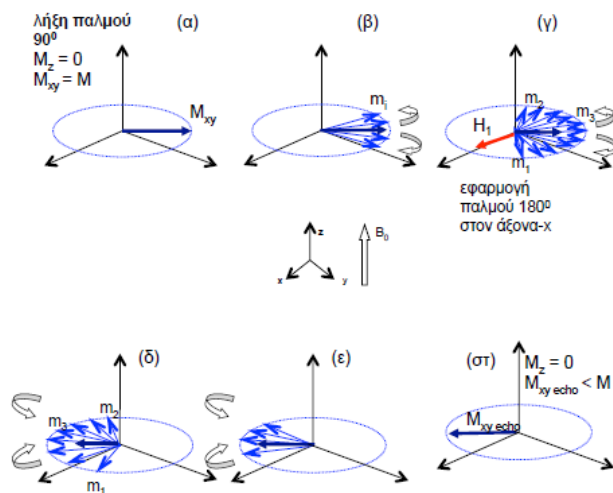
3.6.1 Ακολουθία Spin Echo : Ανάκτηση σήματος

Η τεχνική της ακολουθίας spin–echo βασίζεται στην εφαρμογή δυο RF παλμών ενός 90 και ενός 180 μοιρών. Αρχικά εφαρμόζεται ο παλμός RF 90° ο οποίος διαταράσσει την θερμοδυναμική ισορροπία μεταξύ του συστήματος των πυρηνικών στροφορμών και του Βο προκαλώντας συντονισμό και εκτρέποντας την ολική μαγνήτιση στο εγκάρσιο επίπεδο. Μετά την λήξη της εφαρμογής του παλμού το σύστημα τείνει να επιστρέψει στην κατάσταση της θερμοδυναμικής ισορροπίας και εκπέμπεται το σήμα FID το οποίο εξασθενεί λόγω της $T2^*$ απώλειας συνάφειας φάσης. Η απώλεια συνάφειας φάσης έχει σαν αποτέλεσμα το άνοιγμα των μαγνητικών ροπών σε σχήμα βεντάλιας στο εγκάρσιο επίπεδο όπου στην κορυφή της βεντάλιας βρίσκονται οι μαγνητικές ροπές οι οποίες περιστρέφονται γρήγορα ενώ στην ουρά βρίσκονται αυτές που περιστρέφονται αργά (σχήμα 3.12).



Σχήμα 3.12: Μετά τη λήξη του παλμού RF 90° η εγκάρσια μαγνήτιση έχει μέγιστη τιμή η οποία μειώνεται εκθετικά λόγω του ανοίγματος των μαγνητικών ροπών σε σχήμα βεντάλιας [92].

Εκείνη την χρονική στιγμή εφαρμόζεται ένας παλμός RF 180° ο οποίος αναστρέφει την διεύθυνση των μαγνητικών ροπών χωρίς όμως να αλλάζει την φορά περιστροφής τους. Το γεγονός αυτό έχει σαν συνέπεια ότι μετά το τέλος του παλμού οι μαγνητικές ροπές που περιστρέφονται γρήγορα βρίσκονται χρονικά πίσω από αυτές που περιστρέφονται αργά. Στη συνέχεια οι γρήγορες μαγνητικές ροπές θα αρχίσουν να πλησιάζουν τις αργές με αποτέλεσμα η βεντάλια να κλείνει ενώ κάποια χρονική στιγμή θα τις φτάσουν και τότε θα επέλθει συνάφεια φάσης. Μετά από την ανάκτηση της συνάφειας φάσης επάγεται στο πηνίο ένα μέγιστο σήμα το οποίο ονομάζεται σήμα spin echo ή ηχώ και περιέχει την πληροφορία για τους χρόνους T1 και T2 (σχήμα 13).



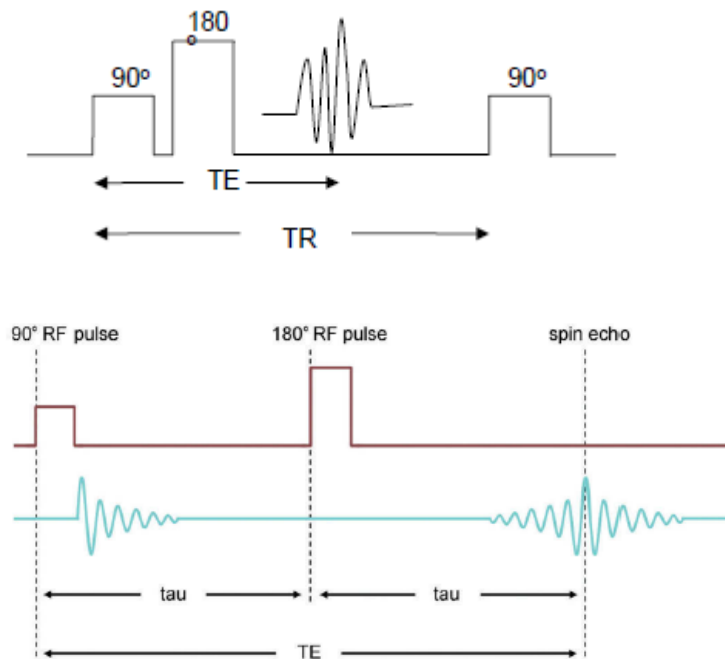
Σχήμα 3.13: Εφαρμογή παλμού RF 180° αναστροφή διεύθυνσης μαγνητικών ροπών κλείσιμο της βεντάλιας επανάκτηση συνάφεια φάσης και εκπομπή σήματος spin echo [92].

Οι παράγοντες που επηρεάζουν το σήμα σε μια spin echo ακολουθία είναι οι χρόνοι TE και TR. Η ένταση του σήματος σε μια spin echo ακολουθία δίνεται από την σχέση:

$$S = k \rho (1 - \exp(-TR/T1)) \exp(-TE/T2) \quad [91]$$

όπου k είναι η σταθερά του Boltzmann και ρ η πυκνότητα των πρωτονίων. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι η μαγνήτιση που προκύπτει μετά την εφαρμογή του παλμού RF 180° είναι μικρότερη από εκείνη της αρχικής εγκάρσιας μαγνήτισης καθώς υπάρχει πάντοτε μία χρονικά μη αναστρέψιμη απώλεια σήματος που αυξάνει την εντροπία και δεν μπορεί να ανακτηθεί με καμία διαδικασία.

Χρονικές Παράμετροι



Σχήμα 3.14: Ακολουθία Spin echo καθορισμός χρόνων [91].

TR Χρόνος επανάληψης (repetition time), είναι ο χρόνος μεταξύ δυο διαδοχικών RF 90° παλμών, και καθορίζει την ποσότητα της διαμήκουσ επανάκτησης που επιτρέπεται να επανέλθει μεταξύ αυτών των παλμών. Αρα καθορίζει την ποσότητα της T1 αποκατάστασης.

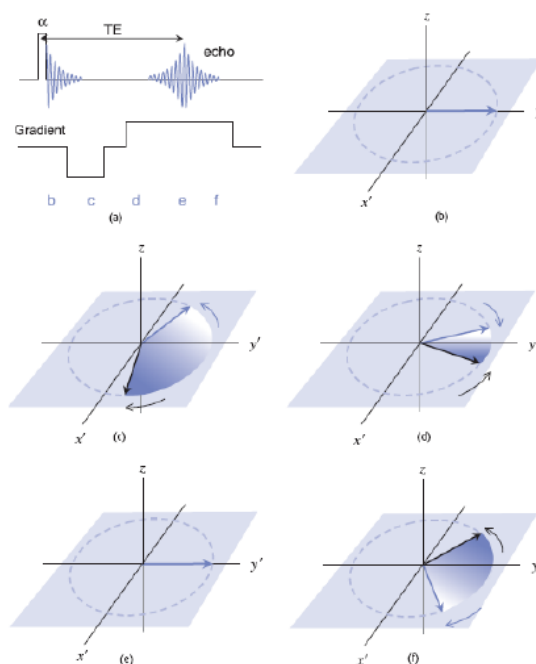
TE Χρόνος ηχούς (echo time), είναι ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ του RF 90° παλμού και της τιμής της κορυφής του σήματος spin echo που επάγεται από το πηνίο, καθορίζει πόση εξασθένιση επιτρέπεται να υποστεί η εγκάρσια μαγνήτιση πριν την ανάγνωση του σήματος. Αρα καθορίζει την ποσότητα της T2 αποκατάστασης.

tau είναι ο χρόνος που απαιτείται για την ανάκτηση της συνάφειας φάσης μετά την εφαρμογή του RF 180° παλμού, και ισούται με το χρόνο που απαιτείται για την απώλεια της συνάφειας φάσης μετά το τέλος του RF 90° παλμού.

$$\text{tau} = \text{TE} / 2.$$

3.6.2 Ακολουθία Gradient Echo

Η ακολουθία Gradient Echo βασίζεται στην χρήση βαθμιδωτών πεδίων η εφαρμογή των οποίων έχει ως στόχο να προκαλέσει αρχικά μια απώλεια φάσης μεταξύ των μαγνητικών ροπών και στην συνέχεια να αποκαταστήσει την συνάφεια φάσης. Στο ξεκίνημα εφαρμόζεται ένας παλμός RF ο οποίος έχει ως στόχο να εκτρέψει την ολική μαγνήτιση με μια περιορισμένη γωνία και αμέσως μετά εφαρμόζεται μια αρνητική βαθμίδα. Η αρνητική αυτή βαθμίδα προκαλεί ταχεία απώλεια φάσης των μαγνητικών ροπών και επομένως ελάττωση της εγκάρσιας μαγνήτισης. Στη συνέχεια εφαρμόζεται μια θετική βαθμίδα η οποία σαν στόχο έχει να αποκαταστήσει την συνάφεια φάσης μεταξύ των μαγνητικών ροπών μεγιστοποιώντας με αυτό τον τρόπο την εγκάρσια μαγνήτιση και αναπτύσσοντας ένα σήμα το οποίο ονομάζεται gradient echo. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι αν η θετική βαθμίδα συνεχίζει να εφαρμόζεται και μετά την ανάπτυξη του σήματος gradient echo τότε προκαλεί και αυτή μη την σειρά της απώλεια φάσης.



Σχήμα 3.15: Ακολουθία gradient echo [92].

Οι παράγοντες που επηρεάζουν το σήμα σε μια gradient echo ακολουθία είναι οι χρόνοι TE και TR, καθώς και η γωνία εκτροπής α . Η ένταση του σήματος σε μια gradient echo ακολουθία δίνεται από τη σχέση :

$$S = k \rho (1 - \exp(-TR/T1)) \exp(-TE/T2^*) \quad [91]$$

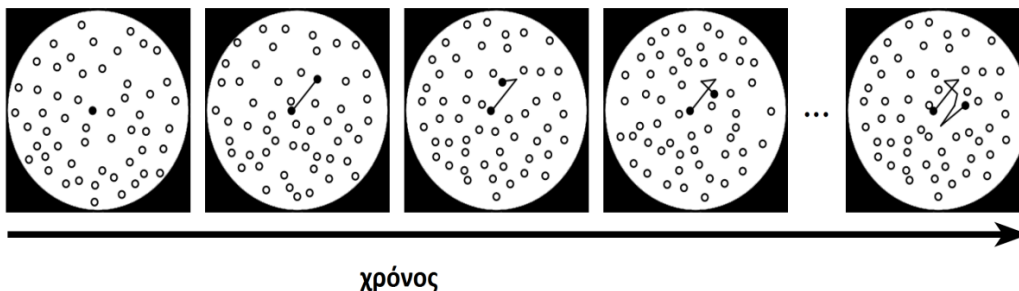
Στόχος της ακολουθίας Gradient Echo με την χρήση περιορισμένης γωνίας εκτροπής α , είναι η μείωση του συνολικού χρόνου διάρκειας της εξέτασης.

3.7 Εισαγωγή στην Απεικόνιση του Τανυστή Διάχυσης (DTI)

Οι τεχνικές απεικόνισης μοριακής διάχυσης (DWI) και τανυστή διάχυσης (DTI) είναι από τις πιο δημοφιλείς τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας (MRI) στην έρευνα του εγκεφάλου. Οι απεικονιστικές αυτές τεχνικές βασίζονται στο φαινόμενο της διάχυσης δηλαδή στην περιγραφή του τρόπου κίνησης των μορίων του νερού στην διάρκεια του χρόνου. Πρόκειται για μη επεμβατικές τεχνικές η επιτυχία των οποίων στηρίζεται στο γεγονός ότι η μέτρηση της διάχυσης των μορίων του νερού μπορεί να χαρακτηρίσει την δομή των ιστών σε κλίμακα πολύ μικρότερη από την ανάλυση της εικόνας. Επιπλέον, εκτός από την χαρτογράφηση της λειτουργικότητας και της δομής των ιστών, η ανάπτυξη της τεχνικής της δεσμιδογραφίας προσφέρει την δυνατότητα απεικόνισης της συνδεσιμότητας και της κατευθυντικότητας των νευρικών ινών. Σε έναν ινώδη ιστό, όπως η λευκή ουσία του εγκεφάλου, τα μόρια του νερού τείνουν να διαχέονται περισσότερο κατά μήκος αυτών των ινών, προσφέροντας, έτσι, περαιτέρω πληροφορίες για την αρχιτεκτονική του νευρικού ιστού [96].

3.7.1 Διάχυση

Στο μικροσκοπικό επίπεδο τα ανεξάρτητα μόρια του νερού δεν είναι ακίνητα αλλά βρίσκονται σε συνεχή κίνηση προς τυχαίες κατευθύνσεις λόγω της θερμικής τους ενέργειας. Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως κίνηση Brown [97].



Σχήμα 3.16: Τυχαία κίνηση ενός μορίου νερού λόγω της θερμικής ενέργειας.

Η διάχυση δηλαδή η διαδικασία κατά την οποία τα σωματίδια κινούνται από μία περιοχή υψηλής συγκέντρωσης σε μία περιοχή χαμηλότερης περιγράφεται από την σχέση :

$$J = D \nabla C$$

όπου J είναι η ροή των σωματιδίων, C είναι η συγκέντρωση των σωματιδίων, και D είναι ο συντελεστής διάχυσης.

Ενώ η τυχαία φύση της κίνησης Brown δεν επιτρέπει την πρόβλεψη της συμπεριφορά κάθε μορίου νερού, καθίσταται δυνατή η μελέτη μεγάλων συγκεντρώσεων τυχαία κινούμενων μορίων με την χρήση της συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας διάχυσης $p(r)$ την οποία εισήγαγε ο Einstein [98]. Η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας διάχυσης εκφράζει το πλήθος των σωματιδίων τα οποία θα μετακινηθούν κατά μια απόσταση r μέσα σε ένα

συγκεκριμένο χρόνο διάχυσης t . Χρησιμοποιώντας αυτήν την προσέγγιση η $p(r)$ παίρνει την μορφή Gaussian κατανομής :

$$p(r) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi tD)^3}} e^{-\frac{|r|^2}{4tD}}$$

όπου D είναι ο συντελεστής διάχυσης, και r είναι το διάνυσμα της μετατόπισης.

Το εύρος της Gaussian κατανομής εξαρτάται από τον συντελεστή διάχυσης D και τον χρόνο διάχυσης t . Η ισοπιθανοτική επιφάνεια της $p(r)$ θα πάρει την μορφή σφαίρας με κέντρο την αρχή της κίνησης και ακτίνα ανάλογη της τετραγωνικής ρίζας του συντελεστή διάχυσης και του χρόνου διάχυσης. Το γεγονός ότι η ισοπιθανοτική επιφάνεια είναι σταθερή αναδεικνύει ότι η διάχυση είναι ισοτροπική, δηλαδή υπάρχει ίδια πιθανότητα μετατόπισης από το αρχικό σημείο προς οποιαδήποτε κατεύθυνση. Από την εξίσωση συνάρτησης πυκνότητας πιθανότητας μπορεί να προκύψει η γνωστή εξίσωση του Einstein, η οποία παρέχει μία ρητή σχέση μεταξύ του μέσου τετραγώνου της μετατόπισης του κινούμενου ρευστού στις τρεις διαστάσεις και του συντελεστή διάχυσής του:

$$\langle |r|^2 \rangle = 6Dt$$

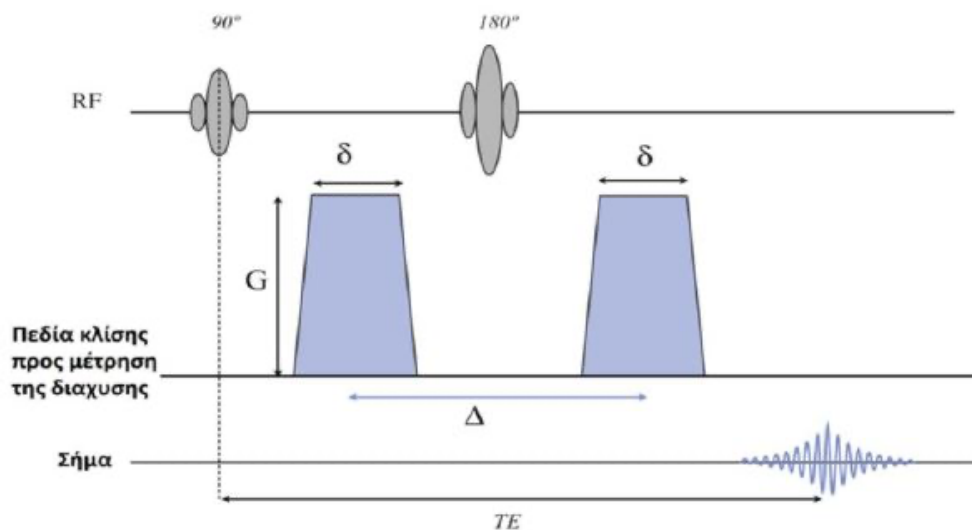
Όπου $\langle |r|^2 \rangle$ είναι η μέση τετραγωνική μετατόπιση των σωματιδίων.

3.7.2 Ακολουθία λήψης εικόνων διάχυσης spin Echo-planar

Η βασική ακολουθία για την παραγωγή εικόνων διάχυσης είναι η spin Echo-planar. Η ακολουθία αυτή αποτελείται από δυο διαδοχικούς παλμούς RF 90 και 180 μοιρών. Πριν και μετά την εφαρμογή του παλμού των 180 μοιρών εφαρμόζονται δυο πεδία κλίσης (gradients). Ο καθορισμός της έντασης των δυο αυτών πεδίων κλίσης γίνεται μέσω του παράγοντα b της ακολουθίας διάχυσης ο οποίος δίνεται από την σχέση:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

όπου γ ο γυρομαγνητικός λόγος δ το εύρος του παλμού κλίσης G η ένταση των πεδίων κλίσης και Δ η χρονική διαφορά ανάμεσα στην εφαρμογή των δύο πεδίων. Ο παράγοντας b έχει μονάδα μέτρησης s/mm^2 και αποτελεί τον παράγοντα βάρμωσης της διάχυσης καθώς όσο αυξάνεται η τιμή του δημιουργούνται εικόνες με μεγαλύτερο προσανατολισμό διάχυσης.



Σχήμα 3.17: Σχηματική αναπαράσταση της ακολουθίας spin Echo-planar.

Η αρχή λειτουργίας της ακολουθίας είναι η εξής : ο RF παλμός των 90 μοιρών αρχικά εκτρέπει την ολική μαγνήτιση κατά 90 μοίρες και όλοι οι πυρήνες υδρογόνου βρίσκονται σε φάση. Το πρώτο πεδίο κλίσης δημιουργεί μια κωδικοποίηση φάσης δηλαδή αλλαγή της συχνότητας περιστροφής των σπιν των πυρήνων η οποία εξαρτάται από την ένταση του πεδίου κλίσης στην θέση την οποία βρίσκονται τα σπιν τον πυρήνων την χρονική αυτή στιγμή. Ο RF παλμός των 180 μοιρών αλλάζει την κατεύθυνση της μαγνήτισης με αποτέλεσμα τα σπιν να ξαναβρεθούν σε φάση. Το δεύτερο πεδίο κλίσης προκαλεί μια δεύτερη κωδικοποίηση φάσης των σπιν η οποία είναι ανάλογη με την θέση στην οποία βρίσκονται οι πυρήνες αυτή την δεύτερη χρονική στιγμή. Επομένως τα πεδία κλίσης προκαλούν μεταβολή της φάσης ανάλογα με την θέση, αρά τα σπιν τα οποία παραμένουν στην ίδια θέση κατά μήκος του άξονα εφαρμογής των πεδίων κλίσης θα επιστρέψουν σε κατάσταση συνάφειας φάσης και θα συνεισφέρουν στην παραγωγή του σήματος ενώ λόγω του γεγονότος ότι η μέση τετραγωνική μετατόπιση $\langle |r|^2 \rangle$ δεν είναι μηδέν καθώς οι πυρήνες υδρογόνου συναντώνται κυρίως στα μόρια του νερού και βρίσκονται σε συνεχή κίνηση και επομένως η θέση τους θα έχει αλλάξει θα τους εφαρμοστεί διαφορετικής έντασης πεδίο με συνέπεια να μην επιστρέψουν στην αρχή τους κατάσταση δηλαδή σε συμφωνία φάσης γεγονός που οδηγεί σε μείωση του παραγόμενου από αυτά σήματος. Η όλη διαδικασία περιγράφεται από την σχέση :

$$S = S_0 e^{-b_{ADC}}$$

όπου το S_0 είναι η αρχική ένταση του σήματος και το ADC ο φαινόμενος συντελεστής διάχυσης του μέσου [99].

3.7.3 Φαινομενικός συντελεστής διάχυσης ADC

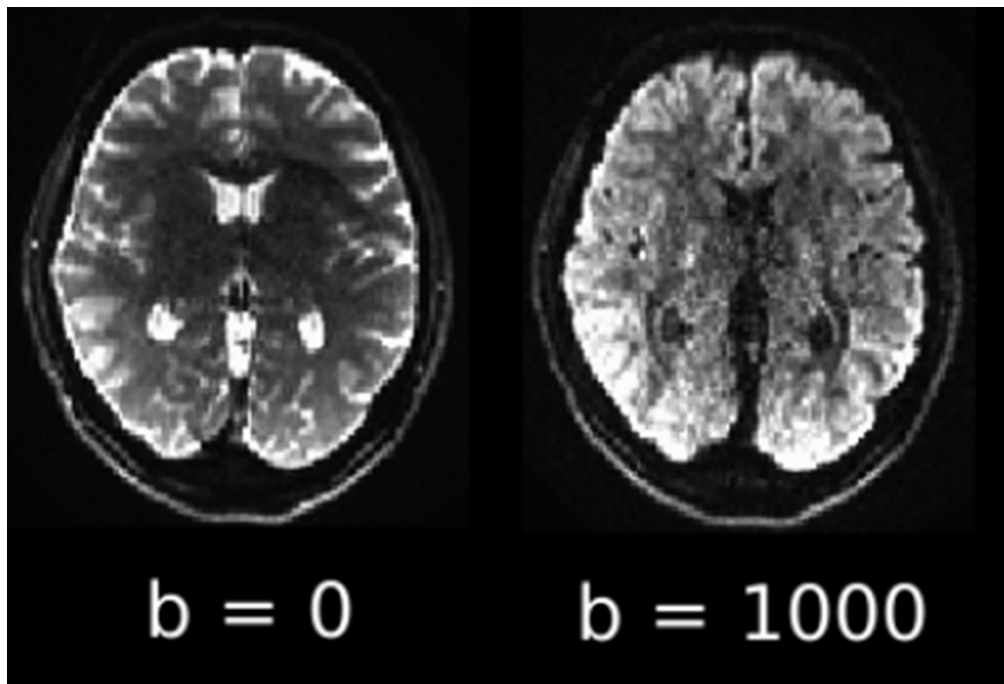
Στην περίπτωση που τα διαχεόμενα μόρια νερού συναντήσουν κάποιο εμπόδιο κατά την τυχαία κίνηση τους η μέση τετραγωνική μετατόπιση ανά μονάδα χρόνου θα είναι μικρότερη

από αυτή που παρατηρείται στην ελεύθερη διάχυση στο νερό. Έτσι από την εξίσωση του $\langle |r|^2 \rangle$ προκύπτει ότι ο συντελεστής διάχυσης σε αυτή την περίπτωση είναι χαμηλότερος. Γι αυτό το λόγο ο μετρούμενος συντελεστής διάχυσης σε έναν βιολογικό ιστό αναφέρεται ως φαινομενικός συντελεστής διάχυσης ADC.

Το μειονέκτημα μιας εικόνας DWI είναι ότι παρέχει μονοδιάστατη πληροφορία δηλαδή αν υπάρχει διάχυση η όχι σε μια συγκεκριμένη περιοχή. Το μέτρο το οποίο μπορούμε να λάβουμε από μια τέτοια εικόνα είναι ο συντελεστής διάχυσης ADC ο οποίος υπολογίζεται για δυο εικόνες μια χωρίς διάχυση δηλαδή $b = 0$ και μια με διάχυση $b \neq 0$ και δίνετε από την σχέση :

$$ADC = - \frac{\ln \frac{S_{b2}}{S_{b1}}}{(b_2 - b_1)} = - \frac{\ln \frac{S_b}{S_0}}{b}$$

Όπου το S_{b1} και S_{b2} είναι οι διαφορετικές εντάσεις του σήματος για τις δυο διαφορετικές τιμές του b . Η λύση της εξίσωσης για κάθε voxel της εικόνας οδηγεί στην δημιουργία του χάρτη ADC. Στο χάρτη ADC η ένταση του σήματος εξαρτάται από την τιμή του ADC η οποία είναι μεγαλύτερη σε περιοχές όπου η διάχυση είναι ελεύθερη δηλαδή πραγματοποιείται ανεμπόδιστα και μικρότερη σε περιοχές που παρουσιάζουν περιορισμένη διάχυση. Στην κλινική πράξη οι συνήθεις χρησιμοποιούμενες τιμές για τον παράγοντα b είναι το $b = 0$ και το $b = 1000 \text{ s/mm}^2$. Όταν το b είναι ίσο με το 0 τότε η εικόνα έχει μηδενική βάρθρωση διάχυσης και αντιστοιχεί σε εικόνα T2 στάθμισης όπου τα υγρά όπως το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) παρουσιάζουν υψηλής εντάσεως σήμα και εμφανίζονται με φωτεινό χρώμα. Αντίθετα όταν το $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ λαμβάνονται εικόνες με προσανατολισμό διάχυσης όπου η υψηλή τιμή του ADC υποδηλώνει και εξασθένιση του σήματος ενώ οι περιοχές με περιορισμένη διάχυση όπως η λευκή ουσία παρουσιάζουν υψηλό σήμα (σχήμα 3.18) [100].



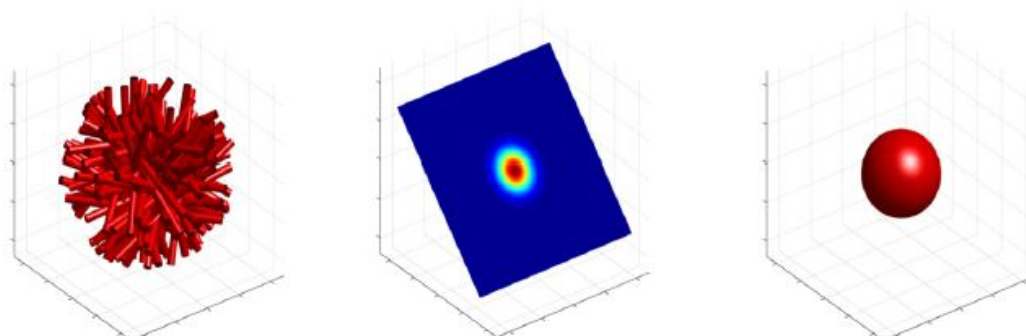
Σχήμα 3.18: Αριστερά εικόνα με μηδενική βάρθρωση διάχυσης, Δεξιά εικόνα με υψηλό προσανατολισμό διάχυσης.

Στον πίνακα 3.1 παρατάσσονται χαρακτηριστικές τιμές σήματος περιοχών με διαφορετικό συντελεστή φαινόμενης διάχυσης για εικόνες με $b = 1000 \text{ s/mm}^2$.

	ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$)	Σχετικό σήμα
ΕΝΥ	2.94	0.05
Φαία ουσία	0.76	0.47
Λευκή ουσία	0.45	0.63
Λευκή ουσία παράλληλα με τις νευρικές ίνες	0.95	0.39

3.7.4 Ισοτροπικό περιβάλλον

Τα περιβάλλοντα που έχουν μη καλά οργανωμένη μικροδομή χαρακτηρίζονται από ισοτροπική διάχυση, στην οποία η ADC παραμένει ίδια ανεξάρτητα από την κατεύθυνση που θα μετρηθεί. Η ισοπιθανοτική επιφάνεια της ρ έχει την μορφή σφαίρας η ακτίνα της οποίας είναι μειωμένη σε σχέση με αυτήν της ελεύθερης διάχυσης λόγω των εμποδίων (σχήμα 18).



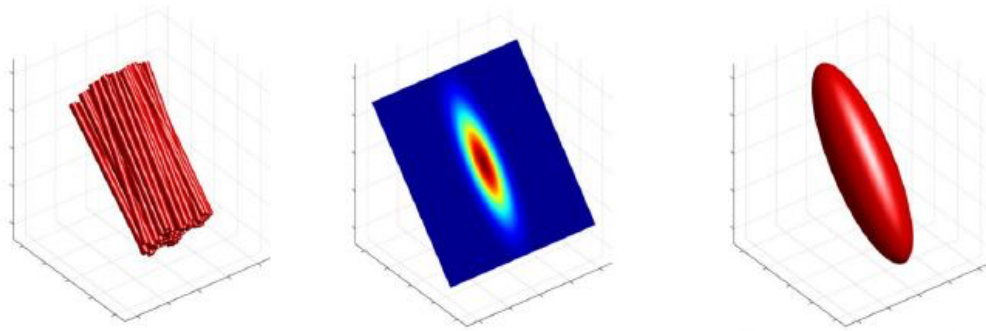
Σχήμα 3.19: Α) Περιβάλλον

Β) Συνάρτηση Πιθανότητας

Γ) Ισοπιθανοτική Επιφάνεια

3.7.5 Ανισοτροπικό περιβάλλον

Η ύπαρξη καλά οργανωμένων μικροδομών μέσα στο περιβάλλον (πχ κυτταρικά τοιχώματα) κάνει τη διάχυση ανισοτροπική, δηλαδή η ADC εξαρτάται από την κατεύθυνση κατά την οποία θα μετρηθεί. Σε ινώδη ιστούς, συμπεριλαμβανομένης της λευκής ουσίας, η διάχυση του νερού είναι σχετικά ανεμπόδιστη σε διεύθυνση παράλληλη προς την διεύθυνση και τον προσανατολισμό των ινών. Αντίθετα, η διάχυση του νερού είναι εξαιρετικά περιορισμένη και εμποδίζεται στις διευθύνσεις κάθετες προς τις ίνες. Έτσι, η διάχυση σε ινώδη ιστούς χαρακτηρίζεται ως ανισοτροπική και η ισοπιθανοτική επιφάνεια της ρ τυπικά παίρνει την μορφή ενός ελλειψοειδούς (σχήμα 19)[101].



Σχήμα 3.20: Α) Περιβάλλον Β) Συνάρτηση Πιθανότητας Γ) Ισοπιθανοτική Επιφάνεια

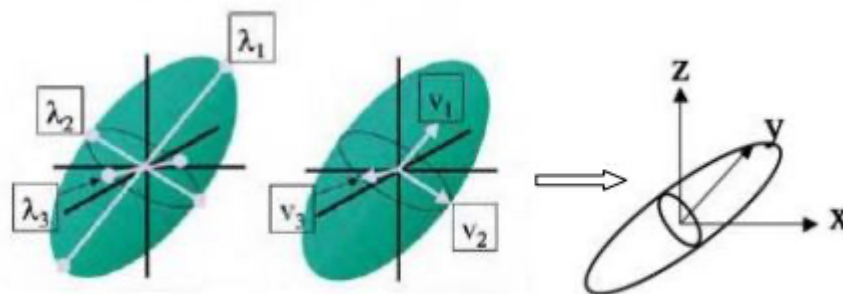
Ο καταλληλότερος τρόπος για την περιγραφή της ανιστροπικής διάχυσης κατά την οποία οι μετατοπίσεις ανά μονάδα χρόνου δεν είναι ίδιες προς όλες τις κατευθύνσεις είναι ο τανυστής διάχυσης.

3.7.6 Τανυστής διάχυσης

Ο τανυστής είναι ένας πίνακας 3x3 όπου τα διαγώνια στοιχεία του, δηλώνουν την διεύθυνση της διάχυσης στους 3 κύριους άξονες.

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Ένας τέτοιος πίνακας προσδιορίζεται για κάθε voxel της εικόνας. Από την διαγωνιοποίηση του πίνακα προκύπτουν τα ιδιοδιανύσματα v_1, v_2, v_3 και οι αντίστοιχες ιδιοτιμές $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$. Το αποτέλεσμα που προκύπτει είναι ότι η διεύθυνση της διάχυσης θα συμπίπτει με την διεύθυνση του ιδιοδιανύσματος με την μεγαλύτερη ιδιοτιμή και επομένως η διάχυση απεικονίζεται ως έλλειψη με τον κύριο άξονα της παράλληλο στο ιδιοδιάνυσμα με την μεγαλύτερη ιδιοτιμή [102].



Σχήμα 3.21: Ο κύριος άξονας της έλλειψης είναι παράλληλος με το ιδιοδιάνυσμα με την μεγαλύτερη ιδιοτιμή.

Επιπλέον με την χρήση αυτών των ιδιοτιμών μπορούν να υπολογιστούν παράμετροι οι οποίες χαρακτηρίζουν το προφίλ της διάχυσης.

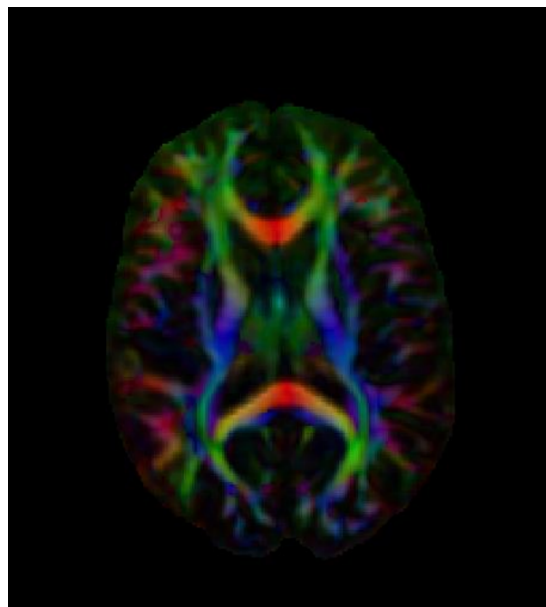
Η μέση διαχυτικότητα (Mean Diffusivity) υπολογίζεται ως ο μέσος όρος όλων των ιδιοτιμών και σχετίζεται με το ποσοστό παρεμπόδισης της διάχυσης των μορίων του νερού. Η τιμή του MD επηρεάζεται από την κυτταρική δομή του κάθε voxel και από την παρουσία οιδήματος [103].

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Η κλασματική ανισοτροπία (Fractional Anisotropy FA) εκφράζει το βαθμό της ανισοτροπίας της διάχυσης σε ένα voxel. Η FA είναι ένα βαθμωτό μέγεθος το οποίο παίρνει τιμές μεταξύ 0 και 1 όπου το 0 δηλώνει ιστροπική διάχυση ενώ το 1 δηλώνει ανισοτροπική [104]. Η τιμή της FA είναι υψηλότερη στις δομές της λευκής ουσίας εξαιτίας των καλά οργανωμένων νευρώνων και αποτελεί την κύρια παράμετρο αξιολόγησης της ακεραιότητας της δομής της λευκής ουσίας καθώς η παρουσία αξονικής βλάβης οδηγεί σε αυξημένη διάχυση δηλαδή περισσότερο ιστροπική σε ακτινικές κατευθύνσεις ως προς τους νευράξονες και κατ' επέκταση των δεσμίδων της λευκής ουσίας. Η FA δίνεται από την σχέση:

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Η FA σε συνδυασμό με τον τανυστή διάχυσης δηλαδή την διεύθυνση του ιδιοδιανύσματος με την μεγαλύτερη ιδιοτιμή η οποία συμπίπτει με την διεύθυνση της διάχυσης παράγουν τον color FA map (σχήμα 21)



Σχήμα 3.22: Στον color FA map η φωτεινότητα αντιπροσωπεύει την κλασματική ανισοτροπία και οι διαφορετικές αποχρώσεις (κόκκινο-πράσινο-μπλε) δηλώνουν τις διαφορετικές κατευθύνσεις των νευρικών ινών. Κόκκινο: αριστερά – δεξιά (Left- Right), Πράσινο: μπροστά – πίσω (Anterior-Posterior), Μπλε: πάνω - κάτω (Superior-Inferior).

Τέλος η αξονική διάχυση (Axial Diffusivity AD) εκφράζει την ποσότητα της διάχυσης κατά μήκος του κύριου ιδιοδιανύσματος $AD = \lambda_1$ ενώ η ακτινική διάχυση (Radial Diffusivity RD) εκφράζει την ποσότητα της διάχυσης κάθετα προς το κύριο ιδιοδιάνυσμα $RD = (\lambda_2 + \lambda_3)/2$.

3.7.7 Δεσμιδογραφία

Η δεσμιδογραφία είναι η τρισδιάστατη (3D) απεικόνιση της κατανομής των νευρικών ινών στο χώρο. Η μέθοδος αυτή καθιστά δυνατή την μελέτη της συνδεσιμότητας διάφορων περιοχών του εγκεφάλου. Στην δεσμιδογραφία σχηματίζεται η προτιμητέα διεύθυνση του νερού η οποία στην περίπτωση των νευρικών ινών είναι παράλληλη στην κατεύθυνσή τους και στην ουσία κατασκευάζεται μια ενιαία δεσμίδα που αποτελείται από τις κατευθύνσεις αυτές από voxel σε voxel και η οποία απεικονίζει την νευρική ίνα [105].



Σχήμα 3.23: Τρισδιάστατη απεικόνιση νευρικών ινών με την τεχνική της δεσμιδογραφίας

3.7.8 Πηγές θορύβου στην εικόνα DTI

Κίνηση ασθενούς

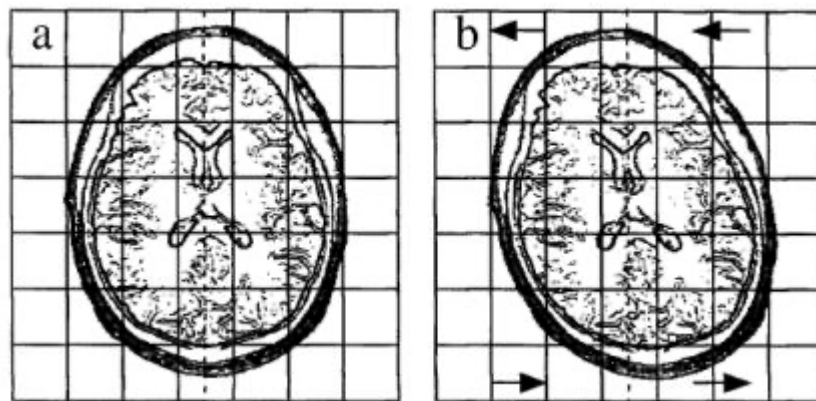
Οφείλετε σε παραμορφώσεις οι οποίες εμφανίζονται στην εικόνα λόγω κίνησης του ασθενούς κατά την διάρκεια της λήψης με αποτέλεσμα το θόλωμα της εικόνας στην κατεύθυνση της κωδικοποίησης φάσης.

Ανομοιογένεια του ΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ B_0

Το μαγνητικό πεδίο δεν έχει την ίδια ένταση σε όλα τα σημεία εφαρμογής του με συνέπεια να επηρεάζει τις συχνότητες μετάπτωσης Larmor των πυρήνων λόγω διαφορετικής έντασης και με συνέπεια την ύπαρξη στρεβλώσεων στην εικόνα ως προς την πληροφορία της θέσης των πυρήνων.

ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΔΙΝΟΡΕΥΜΑΤΩΝ (EDDY CURRENTS)

Για την εφαρμογή της ακολουθίας Echo Planar Imaging με στόχο την παραγωγή εικόνων διάχυσης είναι απαραίτητη η παραγωγή βαθμιδωτών παλμών μεγάλης ισχύος για την απόκτηση εικόνων υψηλής αντίθεσης σε μικρό χρόνο απεικόνισης. Ανομοιογένεια στην εφαρμογή των παλμών αυτών έχει ως συνέπεια την εμφάνιση γεωμετρικών παραμορφώσεων στην εικόνα διάχυσης λόγω της ανάπτυξης δινορευμάτων. Η παραμορφώσεις αυτές γίνονται πιο έντονες κοντά στις διεπαφές μεταξύ αέρα οστών και μαλακών ιστών λόγω των μεγάλων διαφορών της μαγνητικής ευαισθησίας μεταξύ τους. Το αποτέλεσμα της εμφάνισης των δινορευμάτων έχει σαν συνέπεια την μετατόπιση της εικόνας όπως παρουσιάζεται στο σχήμα 23.



Σχήμα 3.24: α) εικόνα χωρίς παραμόρφωση β) Μετατόπιση της εικόνας λόγω της ανάπτυξης δινορευμάτων.

3.8 Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

Η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (ΛΑΜΣ) είναι μια μη επεμβατική διαδικασία με καλή χωρική και χρονική ανάλυση η οποία επιτρέπει την μελέτη της εγκεφαλικής δραστηριότητας. Η λειτουργία της βασίζεται στον εντοπισμό αλλαγών στην οξυγόνωση και στην κυκλοφορία του αίματος και την διάρκεια της ενεργοποίησης μια περιοχής. Όταν μια περιοχή ενεργοποιείται αυξάνεται η αιματική ροή και καταναλώνει περισσότερο οξυγόνο. Επομένως η χρήση της ΛΑΜΣ έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία χαρτών ενεργοποίησης οι οποίοι παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το ποιες περιοχές ενεργοποιήθηκαν κατά την διάρκεια κάποιας εγκεφαλική διεργασίας [106].

3.8.1 Σήμα BOLD

Το φαινόμενο BOLD ανακαλύφθηκε από τον Ogawa και ονομάζεται τεχνική εξαρτώμενη από τα επίπεδα οξυγόνωσης του αίματος (blood oxygenation level dependent) [107]. Όπως προκύπτει και από την ονομασία του το φαινόμενο BOLD εξαρτάται από τα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα και βασίζεται στις μαγνητικές ιδιότητες της αιμοσφαιρίνης. Το οξυγόνο μεταφέρεται στους νευρώνες μέσω την αιμοσφαιρίνης. Η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη δηλαδή η αιμοσφαιρίνη η οποία είναι συνδεδεμένη με μόρια οξυγόνου είναι διαμαγνητική δηλαδή παρουσιάζει μηδενική μαγνητική ροπή. Από την άλλη μεριά όταν αποξυγονώνεται διαθέτει 4 ασύζευκτα ηλεκτρόνια και επομένως παρουσιάζει παραμαγνητικές ιδιότητες δηλαδή έχει μαγνητική ροπή και όπως αναφέρθηκε αναλυτικά στα παραπάνω υποενότητες

όταν ένας πυρήνας με μαγνητική ροπή βρεθεί υπό την επίδραση ενός εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και στην συνέχεια εφαρμοστούν κατάλληλοι RF παλμοί επέρχεται συντονισμός και παράγεται σήμα στο πηνίο.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι όταν ένας νευρώνας ενεργοποιείται έχει αυξημένες ανάγκες κατανάλωσης οξυγόνου. Ο νευρώνας αυτός αντλεί το οξυγόνο αυτό από τα αιμοφόρα αγγεία του περιβάλλοντος του γεγονός το οποίο έχει σαν συνέπεια την δημιουργία μια περιοχής με αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη. Εκείνη την χρονική στιγμή ξεκινάει μια διαδικασία η οποία ονομάζεται αιμοδυναμική απόκριση και κατά την οποία παρατηρείται μια αυξημένη αιματική ροή προς την περιοχή προς την περιοχή συγκέντρωσης της αποξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης με στόχο να υπερκαλύψει την ζήτηση σε οξυγόνο. Η αυξημένη αιματική απόκριση η οποία διαδέχεται την ενεργοποίηση των νευρώνων είναι μια διαδικασία οποία φτάνει στην μέγιστη τιμή της περίπου στα 6 δευτερόλεπτα και χρειάζεται συνολικά 15 – 20 δευτερόλεπτα για να επανέλθει στα φυσιολογικά της επίπεδα. Πρόκειται λοιπόν για μια αργή διαδικασία σε σχέση με την δραστηριότητα των νευρώνων που είναι τις τάξη των ms και είναι η διαδικασία αυτή την οποία εκμεταλλεύεται η ΛΑΜΣ. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η νευρική δραστηριότητα σχετίζεται με αλλαγές στην οξυγόνωση του αίματος, μετρώντας το σήμα που λαμβάνεται από το αίμα θα προκύψουν μεταβολές οι οποίες οφείλονται στην διαφορετικές μαγνητικές ιδιότητες της αιμοσφαιρίνης και η ένταση τους θα εξαρτάται από βαθμό οξυγόνωσης. Επομένως οι διαφορές αυτές που προκύπτουν στο σήμα που λαμβάνεται από το αίμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν με στόχο τον εντοπισμό της εγκεφαλικής δραστηριότητας καθώς το οξυγόνο είναι ευαίσθητο στην T2* αντίθεση και επομένως εφαρμόζοντας ακολουθίες με T2* προσανατολισμό οι ενεργοποιημένες περιοχές που θα έχουν και αυξημένα επίπεδα οξυγόνου θα παράγουν υψηλότερο σήμα [108], [109].

3.8.2 Διαδικασία λήψης της εικόνας

Ο K χώρος είναι ένας χώρος όπου αποθηκεύονται τα δεδομένα που συλλέγονται από το σήμα MR. Είναι δηλαδή ένα χωρικό πεδίο όπου συλλέγονται και αποθηκεύονται, οι πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα και την χωρική προέλευση ενός σήματος. Κάθε φορά που εκτελείται μία κωδικοποίηση συχνότητας ή φάσης τα δεδομένα αποθηκεύονται σε μια γραμμή του χώρου K. Στην συνέχεια ο K χώρος αποκωδικοποιείται και τα δεδομένα του αποθηκεύονται σε ένα πίνακα ο οποίος αποτελείται από ακέραιους αριθμούς και το μέγεθός του εξαρτάται από τις παραμέτρους λήψης της εικόνας ενώ κάθε στοιχείο του voxel αντιστοιχεί σε κάποιο σημείο του χώρου. Ο αριθμοί από τους οποίους αποτελείται ο πίνακας ονομάζονται φωτεινότητα και αντιστοιχούν στην ένταση της μαγνήτισης που είχε το κάθε voxel κατά την διάρκεια της λήψης.

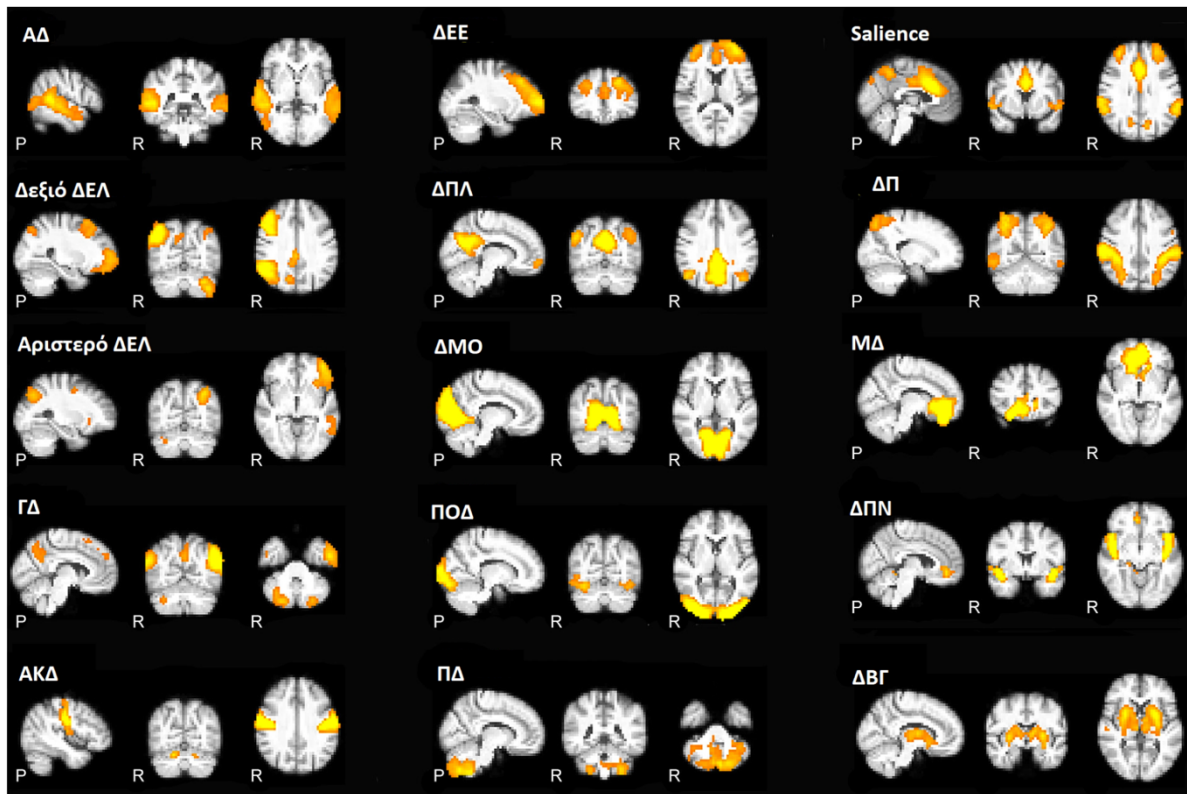
Λόγω της φύσης του σήματος BOLD και της αυξημένης παρουσίας οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης στις ενεργοποιημένες περιοχές αυτές χαρακτηρίζονται από μεγάλη σταθερά χρόνο T2* και επομένως απαιτείται η χρήση μιας ακολουθίας με προσανατολισμό T2*. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη ακολουθία στην ΛΑΜΣ είναι η gradient – echo EPI η οποία με εφαρμογή ισχυρών πεδίων κλίσης με δυνατότητα ταχείας ενεργοποίησης και απενεργοποίησης τους παράγει σε έναν μικρό χρόνο TR περίπου 2 – 3 δευτερόλεπτα πολλαπλά σήματα ηχούς επιτρέποντας το γέμισμα όλων των γραμμών του K χώρου. Κατά την εφαρμογή της ακολουθίας κάθε 2 – 3 δευτερόλεπτα πραγματοποιείται η λήψη μια

εικόνας ολόκληρου του εγκεφάλου και η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται αρκετές φορές μέχρι να συγκεντρωθεί αρκετός αριθμός εικόνων. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι η δημιουργία μιας χρονοσειράς από εικόνες του εγκεφάλου όπου η φωτεινότητα κάθε voxel του πίνακα της κάθε μιας από αυτές τις εικόνες εκφράζει το αν το συγκεκριμένο voxel έχει ενεργοποιηθεί κατά την διάρκεια της λήψης [110].

3.8.3 Λειτουργικά δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας

Ο εγκέφαλος δεν σταματά ποτέ εντελώς την λειτουργία τους καθώς οποιαδήποτε χρονική στιγμή υπάρχουν δίκτυα περιοχών που επικοινωνούν και ανταλλάσσουν συνέχεια πληροφορίες μεταξύ τους καθιστώντας τον εγκέφαλο μόνιμα ενεργό. Ο όρος κατάσταση ηρεμίας απευθύνεται σε μια σταθερή κατάσταση στην οποία δεν υπάρχει εξωτερικό ερέθισμα. Η μελέτη των δικτύων ηρεμίας βασίζεται στην ιδέα ότι δυο περιοχές οι οποίες παρουσιάζουν παρόμοιο σήμα BOLD κατά την διάρκεια της λήψης και εν απουσία εξωτερικού ερεθίσματος βρίσκονται σε λειτουργική συνδεσιμότητα. Η μελέτη των δικτύων ηρεμίας παρουσιάζει τεράστιο ενδιαφέρον καθώς παρέχει πληροφορίες για την θεμελιώδη οργάνωση και λειτουργία του εγκεφάλου οι οποίες μπορεί να βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι διάφορες περιοχές του εγκεφάλου επικοινωνούν μεταξύ τους και την διαδικασία με την οποία ο εγκέφαλος επεξεργάζεται σύνθετες πληροφορίες καθώς επίσης και το πως αντιδρά και ανταποκρίνεται κατά την διάρκεια ενός ερεθίσματος.

Τα τελευταία χρόνια έχουν βρεθεί και μελετηθεί πολλά δίκτυα ηρεμίας τα οποία έχουν συσχετιστεί με λειτουργίες όπως η κίνηση, η γλώσσα η εκτελεστική λειτουργία και η μνήμη. Το πιο γνωστό και ευρέως μελετημένο δίκτυο σε κατάσταση ηρεμίας είναι το Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας (Default Mode Network) το οποίο αποτελείται από τις περιοχές του οπίσθιου υπερμεσολόβιου φλοιού, το προσφηνοειδές λοβίο το μέσω προμετωπιαίο φλοιό, τον κατώτερο βρεγματικό λοβό και τον πλευρικό κροταφικό φλοιό και το οποίο έχει συνδεθεί με μειωμένη λειτουργία κατά την διάρκεια ενός ερεθίσματος. Επιπλέον το Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει μειωμένη συνδεσιμότητα σε ασθενείς όπως η επιληψία [111] ο αυτισμός [112] και η σχιζοφρένεια [113]. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι μια περιοχή δεν ανήκει αποκλειστικά σε ένα δίκτυο ηρεμίας αλλά μπορεί να αποτελεί μέρος πολλών δικτύων. Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζονται μερικά από τα πιο γνωστά λειτουργικά δίκτυα που είναι γνωστά μέχρι σήμερα [114], [115].



Σχήμα 3.25: Λειτουργικά δίκτυα σε κατάσταση ηρεμίας. ΑΔ: Ακουστικό Δίκτυο, ΔΕΛ: Δίκτυο Εκτελεστική Λειτουργίας, ΓΔ: Γλωσσικό Δίκτυο, ΑΚΔ Αισθητηριοκινητικό Δίκτυο, ΔΕΕ: Δίκτυο Εκτελεστικού Ελέγχου, ΔΠΛ: Δίκτυο Προεπιλεγμένης Λειτουργίας, ΔΜΟ: Δίκτυο Μέσου Οπτικού, ΠΟΔ: Πλευρικό Οπτικό Δίκτυο, ΠΔ: Παρεγκεφαλιδικό Δίκτυο, ΔΠ: Δίκτυο Προσοχής, ΜΔ: Μετωπιαίο Δίκτυο, ΔΠΝ: Δίκτυο Πρόσθιας Νήσου, ΔΒΓ: Δίκτυο Βασικών Γαγγλίων

3.8.4 Χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα

Ένας από τους λόγους για τους οποίους η ΛΑΜΣ χρησιμοποιείται ευρέως στις νευροεπιστήμες είναι καλή χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα την οποία παρουσιάζει. Με τον όρο χωρική διακριτική ικανότητα ορίζεται η μικρότερη ενεργοποιημένη περιοχή την οποία μπορεί να διακρίνει. Η χωρική διακριτική ικανότητα επηρεάζεται από το SNR και από τον μικρό χρόνο απεικόνισης. Η χρήση μικρών διαστάσεων ογκοστοιχείων μπορεί να αυξήσει την διακριτική ικανότητα αλλά ταυτόχρονα μειώνει και την το SNR. Η χρονική διακριτική ικανότητα ορίζεται ως ο ελάχιστος μεταξύ της εφαρμογής δυο ερεθισμάτων στην ίδια περιοχή και οι οποίες μπορούν να καταγραφούν ως ξεχωριστές αντιδράσεις. Η χρονική διακριτική ικανότητα επηρεάζεται μόνο από την μείωση του SNR [116].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΕΚΓΕΦΑΛΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΔΟΜΙΚΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΤΟΥ ΤΑΝΥΣΤΗ ΔΙΑΧΥΣΗΣ.

4.1 Εισαγωγή

Οι όγκοι του πνεύμονα είναι οι πιο συχνοί τύποι καρκίνου, που επηρεάζουν εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Σχεδόν το 15% όλων των καρκίνων του πνεύμονα χαρακτηρίζονται ως μικροκυτταρικό καρκίνωμα [117]. Ο ΜΚΠ είναι ένας επιθετικός τύπος καρκίνου του πνεύμονα και η κύρια θεραπεία του συνίσταται σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα που ακολουθείται από ακτινοβολία θώρακα [117]. Αν και ΜΚΠ είναι ευαίσθητος στη χημειοθεραπεία, η φτωχή πρόγνωση (η επιβίωση των ασθενών μετά από δύο χρόνια από τη διάγνωση ήταν 4,6% το 2000) [118] συχνά αποδίδεται στη μεταστατική δραστηριότητα, κυρίως στον εγκέφαλο. Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, περίπου το 10% των ασθενών με ΜΚΠ εμφανίζουν εγκεφαλικές μεταστάσεις, και το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε πάνω από 50% μετά από 2 χρόνια διάγνωσης [119], [120]. Προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα εγκεφαλικών μεταστάσεων και ταυτόχρονα να βελτιωθεί η συνολική επιβίωση των ασθενών που προηγουμένως ανταποκρίνονταν καλά στη χημειοθεραπεία, εφαρμόζεται συχνά η θεραπεία της Προφυλακτικής Κρανιακής Ακτινοβολίας (ΠΚΑ) [121]–[123].

Με στόχο την αξιολόγηση των αλλοιώσεων της φαιάς και της λευκής ουσίας οι οποίες οφείλονται στην χημειοθεραπεία ή ΠΚΑ, τα τελευταία χρόνια οι ερευνητές έχουν εφαρμόσει τεχνικές συμβατικής δομικής απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (ΔΑΜΣ) καθώς επίσης και τεχνικές νευροαπεικόνισης τελευταίας τεχνολογίας όπως η απεικόνιση τανυστή διάχυσης (ΑΤΔ) και Απεικόνιση λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού (fMRI) [124]–[128]. Η μαγνητική τομογραφία παρέχει δομικές πληροφορίες που επιτρέπουν τον διαχωρισμό του εγκεφάλου σε φαιά ουσία, λευκή ουσία και εγκεφαλονωτιαίο υγρό καθώς και στην κατάτμηση του σε διαφορετικές περιοχές [91]. Η ΑΤΔ μπορεί να παρέχει δομικές πληροφορίες σχετικά με την υποκείμενη ακεραιότητα της λευκής ουσίας σε μοριακό επίπεδο, αξιολογώντας την κατευθυντικότητα της διάχυσης του νερού (ανισότροπη, περιορισμένη ή παρεμποδισμένη κίνηση) [96]. Το fMRI παρέχει λειτουργικές πληροφορίες σχετικά με την εγγενή λειτουργική οργάνωση του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας, εκμεταλλευόμενος τη διακύμανση του σήματος που εξαρτάται από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος (BOLD) [106]. Αυτές οι τεχνικές νευροαπεικόνισης έχουν εφαρμοστεί ευρέως στον τομέα της έρευνας του εγκεφάλου, μελετώντας δομικά και λειτουργικά ελλείμματα για πολλαπλές διαταραχές [129]–[131].

Παρά την αδιαμφισβήτητη αξία της εφαρμογής της χημειοθεραπείας και της ΠΚΑ σε ασθενείς με ΜΚΑ, ορισμένες μελέτες έχουν διερευνήσει την εμφάνιση νευροτοξικών επιδράσεων που παρεμβαίνουν στις γνωστικές λειτουργίες. Οι περισσότερες από αυτές τις έρευνες έχουν επικεντρωθεί στις δυσμενείς επιπτώσεις της θεραπείας ΠΚΑ [124], [125], [127], [132]–[134], ενώ μόνο λίγες έχουν μελετήσει τις επιδράσεις της χημειοθεραπείας [126], [128].

Η Simó και οι συνεργάτες της [124], εφαρμόζοντας ΔΑΜΣ σε ασθενείς με ΜΚΠ τρεις μήνες μετά τη θεραπεία με ΠΚΑ, έδειξε ότι οι ασθενείς παρουσίασαν μικρότερο όγκο φαιάς ουσίας στον δεξιό θάλαμο, στο δεξιό κερκοφόρο πυρήνα, στον αριστερό και δεξιό νησιωτικό φλοιό και στην άνω κροταφική έλικα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, η σύγκριση μεταξύ ασθενών με ΜΚΠ και μη-ΜΚΠ παρουσίασε μικρότερο όγκο φαιάς ουσίας στον αριστερό και δεξιό κερκοφόρο πυρήνα και νησιωτικό φλοιό, στην αριστερή άνω και μέση κροταφική έλικα και στη δεξιά παρεγκεφαλίδα. Στην ίδια μελέτη, η ανάλυση DTI έδειξε χαμηλότερες τιμές κλασματικής ανιστροπίας (ΚΑ) στην μεσολόβια δεσμίδα όταν οι ασθενείς με SCLC συγκρίθηκαν και με τις δύο ομάδες, δηλαδή τους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με μη-ΜΚΠ. Σε μια παρόμοια μελέτη, ο Welzel και οι συνεργάτες του [127] εφαρμόζοντας την τεχνική της ΑΤΔ σε ασθενείς με ΜΚΑ, ανέφεραν αλλοιώσεις της λευκής ουσίας καθώς οι ασθενείς παρουσίασαν μειώσεις της ΚΑ στην παρεγκεφαλίδα και τις μετωπιαίες περιοχές του εγκεφάλου και οι οποίες αποδόθηκαν στην τοξικότητα ΠΚΑ.

Παρά το γεγονός ότι οι αλλοιώσεις του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΜΚΠ έχουν συχνά συσχετιστεί με την τοξικότητα της ΠΚΑ, λίγες μελέτες έχουν διεξαχθεί σχετικά με την επίδραση της χημειοθεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Ταυτόχρονα σε πρόσφατες μελέτες που αφορούν ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του μαστού και στις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί πολυτροπικές προσεγγίσεις [129], [135], παρουσιάζονται σημαντικές επιδράσεις στον εγκέφαλο λόγω χημειοθεραπείας. Σε μια πρόσφατη εργασία [126], μελετήθηκε ο αντίκτυπος της χημειοθεραπείας στις δομικές πτυχές του εγκεφάλου ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, χρησιμοποιώντας τεχνικές ΔΑΜΣ και ΑΤΔ. Σε αυτή την μελέτη όταν οι ασθενείς με ΜΚΠ μετά τη χημειοθεραπεία και πριν από τη θεραπεία με ΠΚΑ μαζί με τους ασθενείς με μη-ΜΚΠ πριν από τη χημειοθεραπεία συγκρίθηκαν με υγιείς μάρτυρες, βρέθηκαν μειώσεις στον όγκο της φαιάς ουσίας των ασθενών στον αριστερό νησιωτικό φλοιό, στον αριστερό πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στην αριστερή και δεξιά παραιπτόκαμψη έλικα. Στην ίδια μελέτη, όταν οι ασθενείς με ΜΚΠ συγκρίθηκαν με ασθενείς με μη-ΜΚΠ, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Ένα στοιχείο το οποίο παρουσιάζει ενδιαφέρον είναι ότι δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών με μη-ΜΚΠ και των υγιών μαρτύρων, αν και οι ασθενείς με μη-ΜΚΠ δεν υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια των συνεδριών σάρωσης. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΜΚΠ εμφάνισαν μικρότερη τιμή ΚΑ στην δεσμίδα του αριστερό προσαγωγίου και συγκεκριμένα στο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου, στην αριστερή κάτω προσθιοϊνιακή δεσμίδα, και στην δεξιά τοξοειδής δεσμίδα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, αλλά όταν η ομάδα ΜΚΑ συγκρίθηκε άμεσα με την ομάδα μη-ΜΚΑ δεν υπήρχαν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Πιο πρόσφατα, ο Bromis και οι συνεργάτες του [128] μελέτησαν την επίδραση της χημειοθεραπείας στη λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου ασθενών με ΜΚΠ χρησιμοποιώντας ΛΑΜΣ σε κατάσταση ηρεμίας. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα εντός του δικτύου προεπιλεγμένης λειτουργίας (Default Mode Network DMN), του δικτύου προσοχής (Task-Positive Network TPN) και του Αισθητηριοκινητικού Δικτύου (Sensorimotor Network SMN) σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Σε παρόμοια μελέτη, η Simó και οι συνεργάτες της [89] πραγματοποιώντας ΛΑΜΣ σε κατάσταση ηρεμίας εξέτασε την επίδραση της χημειοθεραπείας και του καρκίνου σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα μετά τη χημειοθεραπεία και ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα πριν από τη χημειοθεραπεία συγκρίθηκαν με υγιείς εθελοντές και τα αποτελέσματα αποκάλυψαν μειωμένη συνδεσιμότητα και των δύο ομάδων καρκινοπαθών στο δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας.

Από την άλλη πλευρά, και οι δύο ομάδες καρκινοπαθών παρουσίασαν υψηλότερη συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς στο αριστερό και δεξί δίκτυο του πρόσθιου κροταφικού και της παρεγκεφαλίδας. Επιπλέον, όταν οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα μετά τη χημειοθεραπεία συγκρίθηκαν με αυτούς πριν από τη χημειοθεραπεία, η ομάδα της χημειοθεραπείας έδειξε υψηλότερη συνδεσιμότητα στη δεξιά κροταφική έλικα και στον μέσο κροταφικό πόλο.

Κατά συνέπεια, ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να πραγματοποιήσει για πρώτη φορά μια πολυτροπική ανάλυση ΑΜΣ με στόχο την διερεύνηση της ύπαρξης επιδράσεων της χημειοθεραπείας στον εγκέφαλο ασθενών με ΜΚΠ. Με τη χρήση του συνδυασμού του ΑΤΔ (ντετερμινιστική δεσμιδογραφία και Χωρική Στατιστική βασισμένη στις δεσμίδες Tract-Based Spatial Statistics - TBSS), της ΔΑΜΣ και της ΛΑΜΣ σε κατάσταση ηρεμίας καθίσταται δυνατή η μελέτη της ύπαρξης ανωμαλιών της λευκής ουσίας, δομικών καταστροφών της φαιάς ουσίας και διαφορών στις μετρήσεις λειτουργικής συνδεσιμότητας συγκρίνοντας τους ασθενείς με ΜΚΠ με υγιείς εθελοντές. Από όσο γνωρίζουμε, μια τέτοια ολιστική προσέγγιση πραγματοποιείται για πρώτη φορά, καθώς οι περισσότερες σύγχρονες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει μεμονωμένα τις τεχνικές ΑΤΔ ή ΛΑΜΣ σε συνδυασμό με την χρήση ή χωρίς γνωστικών αξιολογήσεων.

4.2 Μεθοδολογία της Ανάλυσης

4.2.1 Συμμετέχοντες

Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν δεκατέσσερις υγιείς εθελοντές (6 γυναίκες) και είκοσι πέντε ασθενείς με ΜΚΑ (7 γυναίκες), οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει τις συνεδρίες χημειοθεραπείας και δεν είχαν λάβει θεραπεία με ΠΚΑ. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν δεξιόχειρες και πληρούσαν τις απαιτήσεις των κριτηρίων ασφαλείας της μαγνητικής τομογραφίας. Κανένας από αυτούς δεν είχε ιστορικό νευρολογικών ή ψυχιατρικών διαταραχών και λήφθηκε γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση από όλους τους συμμετέχοντες. Η μελέτη εγκρίθηκε από την αρμόδια επιτροπή δεοντολογίας.

Τα κριτήρια αποκλεισμού για τη μελέτη μας ήταν τα ακόλουθα: 1) σφάλματα λόγω κίνησης κατά την διάρκεια λήψης των ακολουθιών ΑΤΔ ή ΛΑΜΓ με μετατόπιση μεγαλύτερη των 2 mm, 2) παρουσία εγκεφαλικών μεταστάσεων 3) θεραπεία με ψυχοτρόπα φάρμακα και 4) κατάχρηση αλκοόλ ή ναρκωτικών. Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα κριτήρια, πέντε ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση ΑΤΔ, ΔΑΜΓ και έξι ασθενείς μαζί με έναν υγιή εθελοντή αποκλείστηκαν από την ανάλυση ΛΑΜΓ. Συνεπώς, 20 ασθενείς και 14 υγιείς πληρούσαν τα κριτήρια για την ανάλυση ΑΤΔ και ΔΑΜΓ ενώ 19 ασθενείς και 13 υγιείς πληρούσαν τα κριτήρια για την ανάλυση ΛΑΜΣ. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και των δύο ομάδων που συμμετέχουν στην έρευνα μαζί με μια περίληψη του σταδίου του καρκίνου και των σχημάτων χημειοθεραπείας που ακολουθήθηκαν για την ομάδα των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.1, ο οποίος δεν δείχνει στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης (αξιολόγηση με βάση τα έτη εκπαίδευσης), ενώ η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά αντιστοιχεί στα ποσοστά καπνίσματος.

Πίνακας 4.1: Σύνοψη των δημογραφικών χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο ομάδων. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη γλώσσα προγραμματισμού R (two-sample Student's t-test). Επίσης στον πίνακα παρουσιάζονται τα στάδια του καρκίνου καθώς και τα σχήματα χημειοθεραπείας.

	Υγιείς (n=14)	Ασθενείς (n=20)	p τιμή
Ηλικία (χρόνια)	56.42 (7.62)	54.81 (5.98)	0.49
Εκπαίδευση (χρόνια)	17 (6.44)	13.31 (4.9)	0.07
Φύλο			
Άνδρας	8 (57%)	13 (65%)	0.46
Γυναίκα	6 (43%)	7 (35%)	
Κάπνισμα	2 (14%)	12 (60%)	0.002
	-	IIΒ - 10 (50%)	
Στάδια	-	IIIΑ - 8 (40%)	
	-	IIIΒ - 2 (10%)	
Θεραπευτική αγωγή_1*		15 (75%)	
Θεραπευτική αγωγή_2**		5 (25%)	

Θεραπευτική αγωγή_1*: Συσπλατίνη 60-80 mg/m² day 1 + Ετοποσίδη 100-120 mg/m² ημέρες 1-3 (κάθε 21 ημέρες) Θεραπευτική αγωγή_2**: Καρβοπλατίνη ημέρα 1 + Ετοποσίδη 100-120 mg/m² ημέρες 1-3 (κάθε 21 ημέρες)

4.2.2 Τεχνικές λήψης της εικόνας

Οι ακολουθίες λήψης των δεδομένων ΑΜΣ, ΑΤΔ και της ΛΑΜΓ πραγματοποιήθηκαν στο Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με την χρήση ενός μαγνητικού τομογράφου 3.0T Philips Achieva-TX MR (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) εξοπλισμένο με πηνίο κεφαλής 8 καναλιών.

Τα δεδομένα ΑΤΔ ελήφθησαν χρησιμοποιώντας μια ακολουθία single-shot spin echo-planar imaging (EPI) με 60 μη γραμμικές κατευθύνσεις (b-value, 1000 s/mm²) και μία εικόνα χωρίς στάθμιση διάχυσης (b-value, 0 s/mm²). Οι άλλες παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν TR = 4156 ms, TE = 69 ms, γωνία εκτροπής = 90⁰, οπτικό πεδίο (field of view)= 256 X 256 mm², μήτρα λήψης = 128 X 126 και μέγεθος voxel = 2 X 2 X 2 mm³.

Οι υψηλής ανάλυσης 3D T1-weighted (σταθμισμένες) ανατομικές εικόνες ολόκληρου του εγκεφάλου συλλέχτηκαν με την χρήση μιας ακολουθίας gradient echo (GE) με προσανατολισμό στο οβελιαίο επίπεδο και με παραμέτρους TR = 9.8 ms, TE = 3.7 ms, γωνία εκτροπής = 7⁰, FOV = 256 X 256 mm², μήτρα λήψης = 256 X 240 και μέγεθος voxel = 1 X 1 X 1 mm³.

Τέλος τα δεδομένα ΛΑΜΓ σε κατάσταση ηρεμίας συλλέχτηκαν με την χρήση μιας ακολουθίας gradient echo planar με παραμέτρους TR = 2000 ms, TE = 30 ms, γωνία εκτροπής = 90⁰ FOV = 240 X 240 mm², μήτρα λήψης 80 X 80 και μέγεθος voxel 3 X 3 X 3 mm³. Κατά την διάρκεια της λήψης όλοι οι συμμετέχοντες συμβουλευτήκαν να διατηρήσουν τα μάτια τους κλειστά και να είναι ήρεμοι χωρίς όμως να κοιμηθούν και ο χρόνος λήψης διήρκεσε 10 λεπτά και συλλέχθηκαν 300 volumes για κάθε συμμετέχοντα.

4.2.3 Προεπεξεργασία δεδομένων και ανάλυση Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)

Αρχικά, όλα τα μη επεξεργασμένα (raw) δεδομένα μετατράπηκαν από τη μορφή DICOM σε μορφή NIfTI χρησιμοποιώντας το λογισμικό MRICron (www.mricro.com/mricron)[136]. Στην συνέχεια τα δεδομένα ΑΤΔ υποβλήθηκαν σε επεξεργασία χρησιμοποιώντας τη Βιβλιοθήκη Λογισμικού FMRIB (FSL v. 6.0.1; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Τα δεδομένα ΑΤΔ διορθώθηκαν για παραμορφώσεις οι οποίες οφείλονται στην ανάπτυξη δινορευμάτων, και σφαλμάτων που προκύπτουν λόγω κίνησης χρησιμοποιώντας γραμμική ευθυγράμμιση (linear registration) κάθε εικόνας με στάθμιση διάχυσης b στη σχετική εικόνα b = 0 [137]. Οι τομές με εκτεταμένη κίνηση αντικαταστάθηκαν με αυτές που υπολογίστηκαν από την διαδικασία Bayesian [138] όπου πρόκειται για μια διαδικασία κατά την οποία μια τομή αφαιρείται και την θέση της λαμβάνει μια νέα τομή η οποία προκύπτει από την μέση τιμή της προηγούμενη και της επόμενης τομής από αυτήν. Επιπλέον, οι κατευθύνσεις των β-διανυσμάτων περιστράφηκαν σύμφωνα με την υποκείμενη κίνηση προκειμένου να διατηρηθούν σωστά οι πληροφορίες προσανατολισμού των εικόνων. Τέλος στα δεδομένα εφαρμόστηκε ένα σταθμισμένο μοντέλο παλινδρόμησης ελαχίστων τετραγώνων (least-square regression model) και υπολογίστηκαν χάρτες FA (κλασματική ανισοτροπία), μέσης διάχυσης (MD), αξονικής διάχυσης (AD) και ακτινικής διάχυσης (RD) για κάθε άτομο. Πιο συγκεκριμένα οι εικόνες AD υπολογίστηκαν ως η πρώτη ιδιοτιμή λ₁, οι RD εικόνες υπολογίστηκαν ως η μέση

τιμή της δεύτερης λ_2 και της τρίτης λ_3 ιδιοτιμής $RD = [\lambda_2 + \lambda_3]/2$, οι εικόνες MD υπολογίστηκαν ως ο μέσος όρος και των τριών ιδιοτιμών $MD = [\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3]/3$ και οι εικόνες FA υπολογίστηκαν από την σχέση $FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$.

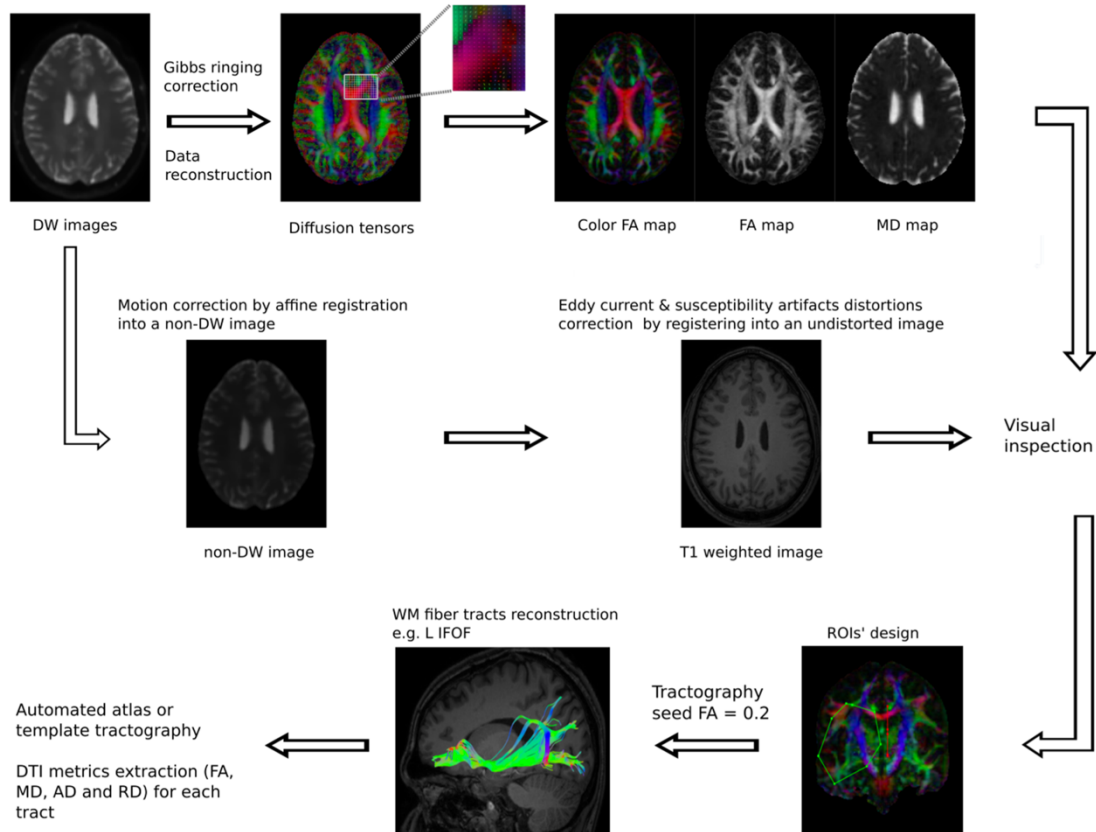
Για την ανάλυση TBSS, αρχικά όλες οι εικόνες FA των συμμετεχόντων ευθυγραμμίστηκαν μη γραμμικά (non-linear registration) σε μια πρότυπη εικόνα FMRIB58_FA με ανάλυση 1 mm. Στη συνέχεια, μια μέση εικόνα FA υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος όλων των ευθυγραμμισμένων εικόνων FA. Αυτή η εικόνα λέπτυνε με στόχο την δημιουργία ενός μέσου σκελετού FA με κατώφλι αποκοπής των δεσμίδων στο 0,2, και οποίος αντιπροσωπεύει τα κέντρα όλων των οδών λευκής ουσίας που είναι κοινά σε μια ομάδα. Στην συνέχεια, η ευθυγραμμισμένη εικόνα FA του κάθε συμμετέχοντα προβλήθηκε σε αυτόν τον σκελετό. Για τις εικόνες MD, AD και RD ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία με την μη γραμμική ευθυγράμμιση τους στην πρότυπη εικόνα FMRIB58_FA και στη συνέχεια με την προβολή τους στον ίδιο μέσο σκελετό FA. Για τη διερεύνηση της ύπαρξης στατιστικών διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων πραγματοποιήθηκε μια ανάλυση μη παραμετρικής μετάθεσης (non-parametric permutation analysis) με 10.000 επαναλήψεις [139]. Μετά την ολοκλήρωση της ανάλυσης και με στόχο την διόρθωση σφαλμάτων που προκύπτουν λόγω πολλαπλών συγκρίσεων υπολογίστηκαν οι χάρτες TFCE (Threshold-free cluster enhancement) και ορίστηκε μια διορθωμένη τιμή FWE (family-wise error) p στο 0,05. Τέλος με στόχο το καταστεί δυνατή η αντιστοίχιση των voxels που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων με τις δεσμίδες στις οποίες ανήκουν όλοι οι στατιστικοί χάρτες προβλήθηκαν στον Άτλαντα Δεσμιδογραφίας Λευκής Ύλης του Πανεπιστημίου John Hopkins.

4.2.4 Προεπεξεργασία δεδομένων και ανάλυση ντετερμινιστικής δεσμιδογραφίας

Εκτός από το TBSS, όπως περιγράφεται στην προηγούμενη υποενότητα, πραγματοποιήθηκε και ντετερμινιστική δεσμιδογραφία ολόκληρου του εγκεφάλου. Η κύρια μεθοδολογική διαφορά μεταξύ στο TBSS και στην ντετερμινιστική δεσμιδογραφία, είναι ότι η τελευταία συγκρίνει τις μέσες τιμές FA κατά μήκος των επιμέρους νευρωνικών δεσμίδων, ενώ η ανάλυση TBSS συγκρίνει τις μέγιστες τιμές FA στο επίπεδο των voxels κατά μήκος ολόκληρου του σκελετού της λευκής ουσίας. Με βάση αυτές τις αρχές, το TBSS εντοπίζει καλύτερα τοπικές αλλοιώσεις (μεγαλύτερη ευαισθησία), λόγω της φύσης του που βασίζεται στα voxel, και οι οποίες μπορεί να αγνοηθούν όταν χρησιμοποιούνται οι μέσες τιμές FA σε κάθε οδό. Από την άλλη πλευρά, η ντετερμινιστική δεσμιδογραφία αξιολογεί τις μέσες τιμές, εντοπίζοντας έτσι καλύτερα τις ισχυρές αλλοιώσεις σε όλο το μήκος κάθε μεμονωμένης δεσμίδας [140], [141]. Με βάση τα παραπάνω, διεξήχθη ντετερμινιστική δεσμιδογραφία και οι εικόνες Diffusion Weighted (DWI) σε μορφή NIfTI υποβλήθηκαν σε επεξεργασία χρησιμοποιώντας το λογισμικό ExploreDTI στην έκδοση 4.8.6. Η ροή βημάτων επεξεργασίας ήταν η εξής: 1) διόρθωση των εικόνων DWI για Gibbs ringing ψευδενδείξεις οι οποίες εμφανίζονται μεταξύ των ορίων του εγκεφαλικού ιστού [142]. 2) μετατροπή των raw δεδομένων σε μορφή .mat η οποία είναι και η αποδεκτή μορφή δεδομένων που απαιτείται από το λογισμικό. 3) διορθώσεις σφαλμάτων κίνησης οι οποίες επιτεύχθηκαν με την με την διενέργεια εγγενούς εγγραφής κάθε εικόνας διάχυσης του κάθε συμμετέχοντα στην $b = 0$. 4) διορθώσεις στρεβλώσεων στην εικόνα οι οποίες οφείλονται στην ανάπτυξη δινορευμάτων καθώς επίσης και στις ανομοιογένειες του πεδίου B_0 λόγω της ακολουθίας EPI. Οι διορθώσεις αυτές επιτεύχθηκαν με την ευθυγράμμιση των εικόνων διάχυσης στις υψηλές

ανάλυσης 3D T1 εικόνες οι οποίες δεν περιέχουν στρεβλώσεις, μέσω ενός μη αυστηρού μετασχηματισμού και με την χρήση ως εικόνα αναφοράς του χάρτη color FA [143]. Επιπλέον οι κατευθύνσεις των β-διανυσμάτων περιστράφηκαν σύμφωνα με την υποκείμενη κίνηση προκειμένου να διατηρηθούν σωστά οι πληροφορίες προσανατολισμού των εικόνων και με στόχο την σωστή εκτίμηση του μοντέλου του τανυστή διάχυσης [144]. Τέλος με την χρήση ενός ισχυρού αλγόριθμου προσαρμογής (REKINDLE) [145] υπολογίστηκαν οι τανυστές διάχυσης και προέκυψαν ο χρωματιστός χάρτης FA και ο χάρτης MD [146].

Στην συνέχεια, πραγματοποιήθηκε νετερμινιστική δεσμιδογραφία ολόκληρου του εγκεφάλου με τις εξής παραμέτρους, κατώφλι αποκοπής δεσμίδων FA < 0.2 γωνία εκτροπής > 40⁰ ενώ το μέγεθος βήματος σπόρου ορίστηκε στο 1 mm με τις διαστάσεις των ογκοστοιχείων των εικόνων να είναι 2 X 2 X 2 mm². Για την εξαγωγή των ως προς μελέτη δεσμίδων λευκής ουσία χρησιμοποιήθηκαν κατάλληλες περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) από όπου προέκυψαν και οι εξής δεσμίδες: η οπίσθια λαβίδα (Forceps Major – Fmajor), η πρόσθια λαβίδα (Forceps Minor – Fminor), το αριστερό και δεξί προσαγωγίο και συγκεκριμένα το τμήμα της έλικας του προσαγωγίου (L/R Cingulum Cingulate Gyrus Part – L/R CCGP), η αριστερή και δεξιά φλοιονωτιαία δεσμίδα (L/R Cortico-Spinal Tract – L/R CST), η αριστερή), η αριστερή και δεξιά εμπρόσθια θαλαμική ακτινοβολία (L/R Anterior Thalamic Radiation – L/R ATR), η αριστερή και δεξιά τοξοειδής δεσμίδα (L/R Arcuate), η αριστερή και δεξιά κάτω προσθιοϊνιακή δεσμίδα (L/R Inferior Longitudinal Fasciculus – L/R ILF), η αριστερή και δεξιά κάτω επιμήκης δεσμίδα (L/R Inferior Fronto-occipital Fasciculus – L/R IFOF) και η αριστερή και δεξιά αγκιστροειδής δεσμίδα (L/R Uncinate Fasciculus – L/R UNCF). Τα ROIs αυτά σχεδιάστηκαν χειροκίνητα σύμφωνα με την χρήση γνωστών ανατομικών προδιαγραφών [147]. Επιπλέον, προκειμένου να διασφαλιστεί η επαναληψιμότητα και να εξαλειφθεί το ανθρώπινο σφάλμα που προκαλείται από τη σχεδίαση του ίδιου ROI σε διαφορετικά άτομα και επιπλέον για να διορθωθεί κάθε ROI ως προς την ανατομία του κάθε ατόμου χρησιμοποιήθηκε η επιλογή του ExploreDTI η οποία προσφέρει την δυνατότητα αυτοματοποιημένης δεσμιδογραφίας με βάση την χρήση ενός πρότυπου ατόμου. Πιο συγκεκριμένα τα ROI μας σχεδιάστηκαν στο χρωματιστό χάρτη FA ενός υγιούς εθελοντή στον εγγύς χώρο (native space). Στην συνέχεια, χρησιμοποιώντας αυτό το άτομο ως πρότυπο τα ROI μέσω εγγραφής αναπαράχθηκαν και διορθώθηκαν ως προς την ανατομία του κάθε συμμετέχοντα [148]. Τέλος για κάθε δεσμίδα υπολογίστηκαν οι τιμές του FA,MD,AD και του RD και οι οποίες στην συνέχεια μελετήθηκαν στατιστικά με τη γλώσσα προγραμματισμού R και εφαρμόζοντας two-sample Student's t-test. [149].



Σχήμα 4.1: Σχηματική αναπαράσταση των βημάτων επεξεργασίας της ντετερμινιστικής ανάλυσης

4.2.5 Προεπεξεργασία δεδομένων και ανάλυση ογκομετρίας

Οι τρισδιάστατες (3D) ανατομικές T1 υποβλήθηκαν σε επεξεργασία προκειμένου να ανακατασκευαστεί η επιφάνεια του φλοιού και να υπολογιστεί το πάχος και ο όγκος του. Προς αυτή την κατεύθυνση, χρησιμοποιήθηκε το πακέτο λογισμικού FreeSurfer έκδοση 6.0.1 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Αναλυτικά, για κάθε εικόνα T1 εφαρμόστηκαν τα ακόλουθα βήματα επεξεργασίας. Αρχικά, πραγματοποιήθηκαν η εξαγωγή του εγκεφάλου και η ομαλοποίηση της έντασης με στόχο την αναδόμηση των ορίων της φαιάς/λευκής ουσίας και της ριαλ επιφάνειας σε περίπου 150.000 κορυφές ανά ημισφαίριο. Στη συνέχεια, για κάθε επιφάνεια, πραγματοποιήθηκε μη άκαμπτη εγγραφή σε έναν άτλαντα σφαιρικού προτύπου με σκοπό την αντιστοίχιση μεμονωμένων μοτίβων αναδίπλωσης του φλοιού με τη γεωμετρία του φλοιού όλων των συμμετεχόντων. Τέλος, ο φλοιώδης διαχωρισμός εφαρμόστηκε χρησιμοποιώντας τον άτλαντα Desikan-Killiany και το πάχος του φλοιού υπολογίστηκε ως η μικρότερη απόσταση μεταξύ του ορίου της φαιάς/λευκής ουσίας και της ριαλ επιφάνειας σε κάθε κορυφή [150]–[152].

Για να διερευνηθούν οι διαφορές στο πάχος και τον όγκο του φλοιού μεταξύ της ομάδας των υγιών και των ασθενών για κάθε ημισφαίριο, εφαρμόστηκε ένα γενικό γραμμικό μοντέλο (general linear model). Οι εικόνες κάθε συμμετέχοντα επαναδειγματίστηκαν (resampled) σε μια πρότυπη εικόνα FsAverage και στη συνέχεια εξομαλύνθηκαν με έναν γκαουσιανό πυρήνα 10 mm FWHM (full width half maximum). Στην συνέχεια με στόχο τη διόρθωση πολλαπλών εφαρμόστηκε μια προσομοίωση Monte-Carlo, και το διορθωμένο κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας FWE ορίστηκε $p < 0.05$. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρόλο που η ανάλυση έχει πραγματοποιηθεί στο επίπεδο κορυφών (vertex-wised), για

κάθε περιοχή στον άτλαντα Desikan-Killiany, η επιφάνεια που καλύπτεται από τις κορυφές έχει υπολογιστεί και εξαχθεί τόσο για ανάλυση πάχους όσο και για ανάλυση όγκου. Στη συνέχεια, τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως η επιφάνεια (mm^2) που καλύπτεται από τις στατιστικά σημαντικές κορυφές. Τέλος, δημιουργήθηκε ένας μέσος άτλαντας ο οποίος αποτελείται από τους εγκεφάλους όλων των συμμετεχόντων αυτής της μελέτης με στόχο να χρησιμοποιηθεί ως πρότυπο στην ανάλυση της ΛΑΜΣ.

4.2.6 Προεπεξεργασία δεδομένων και ανάλυση λειτουργικής συνδεσιμότητας

Τα δεδομένα ΛΑΜΣ υποβλήθηκαν σε επεξεργασία χρησιμοποιώντας τη Βιβλιοθήκη Λογισμικού του FMRIB (FSL; v. 6.0.1) [153]. Τα 3 πρώτα volume απορρίφθηκαν από τις εικόνες όλων των συμμετεχόντων για λόγους σταθεροποίησης του πεδίου σαρωτή. Στην συνέχεια η ροή εργασιών περιλάμβανε τα εξής βήματα προεπεξεργασίας: 1) διόρθωση κίνησης (MCFLIRT) [154], 2) εξαγωγή εγκεφάλου, 3) χωρική εξομάλυνση με γκαουσιανό πυρήνα 5 mm η οποία σαν στόχο έχει την βελτίωση του σήματοθρομβικού λόγου SNR και 4) εφαρμογή υψιπερατού φίλτρου > 0.01 HZ. Ο στόχος της εφαρμογής του φίλτρου αυτού είναι να απομακρυνθεί το ανεπιθύμητο σήμα από τις χρονοσειρές του κάθε voxel χωρίς όμως να αφαιρεθεί καθόλου σήμα ενδιαφέροντος. Μετά την ολοκλήρωση των παραπάνω βημάτων ακολούθησε μια γραμμική εγγραφή των δεδομένων ΛΑΜΣ για κάθε συμμετέχοντα στην υψηλής ανάλυσης ανατομική του εικόνα T1 και στην συνέχεια ακολούθησε μια μη γραμμική εγγραφή της κάθε T1 εικόνας σε έναν κοινό πρότυπο χώρο MNI 152. Ο στόχος της εφαρμογής αυτών των δυο εγγραφών στα δεδομένα ΛΑΜΣ είναι να αποφευχθεί η εισαγωγή πολλαπλών παρεμβολών.

Μετά την ολοκλήρωση των βημάτων προεπεξεργασία στα δεδομένα ΛΑΜΣ του κάθε συμμετέχοντα ξεχωριστά εφαρμόστηκε ανάλυση ανεξάρτητων συνιστωσών (Independent Component Analysis – ICA) με την χρήση του MELODIC (εργαλειοθήκη του FSL). Το αποτέλεσμα της εφαρμογής του ICA είναι ένας χωρικός χάρτης ο οποίος περιγράφει το κάθε σημείο στον εγκέφαλο από τον οποίο προέρχεται ένα συγκεκριμένο τμήμα του σήματος και συνοδεύεται από μια χρονοσειρά η οποία αντιστοιχεί στην εξέλιξη του σήματος με την πάροδο του χρόνου. Τα στοιχεία που περιέχονται στον χωρικό αυτό χάρτη αποτελούνται από νευρωνικό σήμα αλλά και θόρυβο επομένως η εφαρμογή του ICA έχει σαν στόχο την αποθρομβοποίηση των δεδομένων με τον εντοπισμό των στοιχείων θορύβου και την απομάκρυνση τους [155].

Στη συνέχεια, ο άτλαντας Desikan-Killiany ο οποίος δημιουργήθηκε από τους εγκεφάλους όλων των συμμετεχόντων αυτής της έρευνα με το FreeSurfer εγγράφηκε στο πρότυπο MNI152 και υπολογίστηκε η μέση χρονική σειρά κάθε περιοχής του εγκεφάλου για κάθε άτομο. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε ένα αυτοσχέδιο πρόγραμμα matlab (Matlab 2018b) για τον υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης ROI-to-ROI Pearson ως μέτρο λειτουργικής συνδεσιμότητας. Τέλος για να εκτιμηθούν οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων διεξήχθη both tailed with unequal variances student's t-test (p -FDR διορθωμένο $< 0,05$ – p -μη διορθωμένη τιμή $< 0,001$). Τα αποτελέσματα προβλήθηκαν στο BrainNet για λόγους οπτικοποίησης.

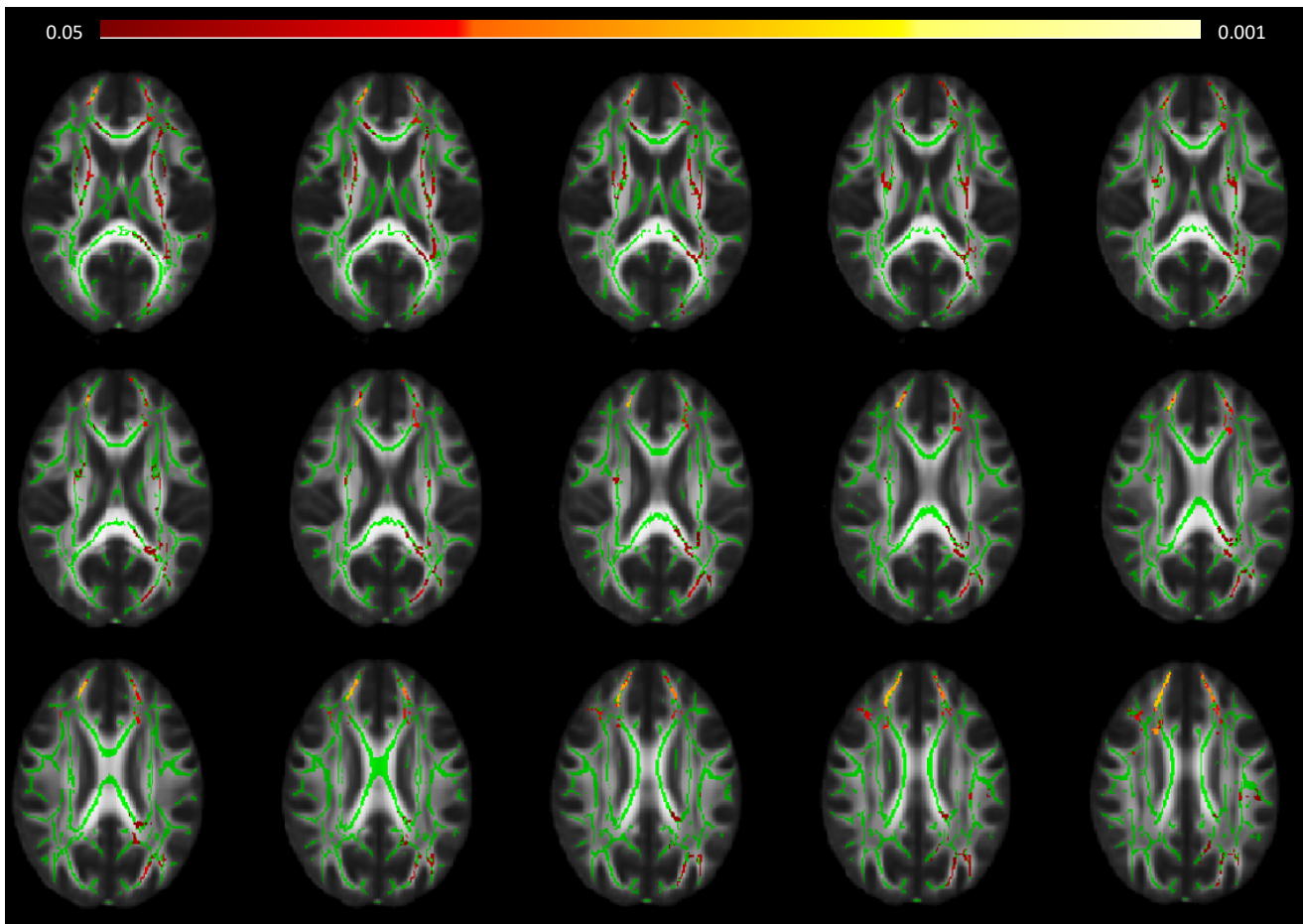
4.3 Αποτελέσματα

4.3.1 Αποτελέσματα ανάλυσης TBSS

Η ανάλυση TBSS έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0,05$ FWE διορθωμένο) στις δεσμίδες λευκής ουσίας μεταξύ των δύο ομάδων. Τα ληφθέντα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν σύμφωνα με τον Άτλαντα Δεσμιδογραφίας Λευκής Ύλης του Πανεπιστημίου John Hopkins (JHU). Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα ασθενών παρουσίασε χαμηλότερες τιμές FA σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές στις ακόλουθες δεσμίδες: στην αριστερή και δεξιά εμπρόσθια θαλαμική ακτινοβολία (L/R Anterior Thalamic Radiation – L/R ATR, αριστερή και δεξιά φλοιονωτιαία δεσμίδα (L/R Cortico-Spinal Tract – L/R CST), αριστερό και δεξί προσαγωγίο και συγκεκριμένα το τμήμα της έλικας του προσαγωγίου (L/R Cingulum Cingulate Gyrus Part – L/R CCGP) το αριστερό προσαγωγίο και συγκεκριμένα το τμήμα του ιππόκαμπου (L Cingulum Hippocampal Part – L CHP), η οπίσθια λαβίδα (Forceps Major – Fmajor), η πρόσθια λαβίδα (Forceps Minor – Fminor), η αριστερή και δεξιά κάτω επιμήκης δεσμίδα (L/R Inferior Fronto-occipital Fasciculus – L/R IFOF, η αριστερή κάτω προσθιοϊνιακή δεσμίδα (L Inferior Longitudinal Fasciculus – L ILF), η αριστερή και δεξιά τοξοειδής δεσμίδα (L/R Arcuate), και η αριστερή και δεξιά αγκιστροειδής δεσμίδα (L/R Uncinate Fasciculus – L/R UNCF). Τα ευρήματα αυτά παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.2 και στο Σχήμα 4.2

Πίνακας 4.2: Δεσμίδες στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μειωμένη τιμή FA σε σύγκριση με τους υγιείς.

	Tract	p-FWE corrected
Inter-hemispheric	Forceps major	0.036
	Forceps minor	0.02
Left hemisphere	Anterior thalamic radiation	0.029
	Corticospinal	0.032
	cingulum (cingulate gyrus part)	0.021
	cingulum (hippocampus part)	0.041
	Inferior fronto-occipital fasciculus	0.029
	Inferior longitudinal fasciculus	0.036
	Arcuate	0.028
Uncinate fasciculus	0.029	
Right hemisphere	Anterior thalamic radiation	0.022
	Corticospinal	0.038
	cingulum (cingulate gyrus part)	0.028
	Inferior fronto-occipital fasciculus	0.023
	Arcuate	0.025
	Uncinate fasciculus	0.023

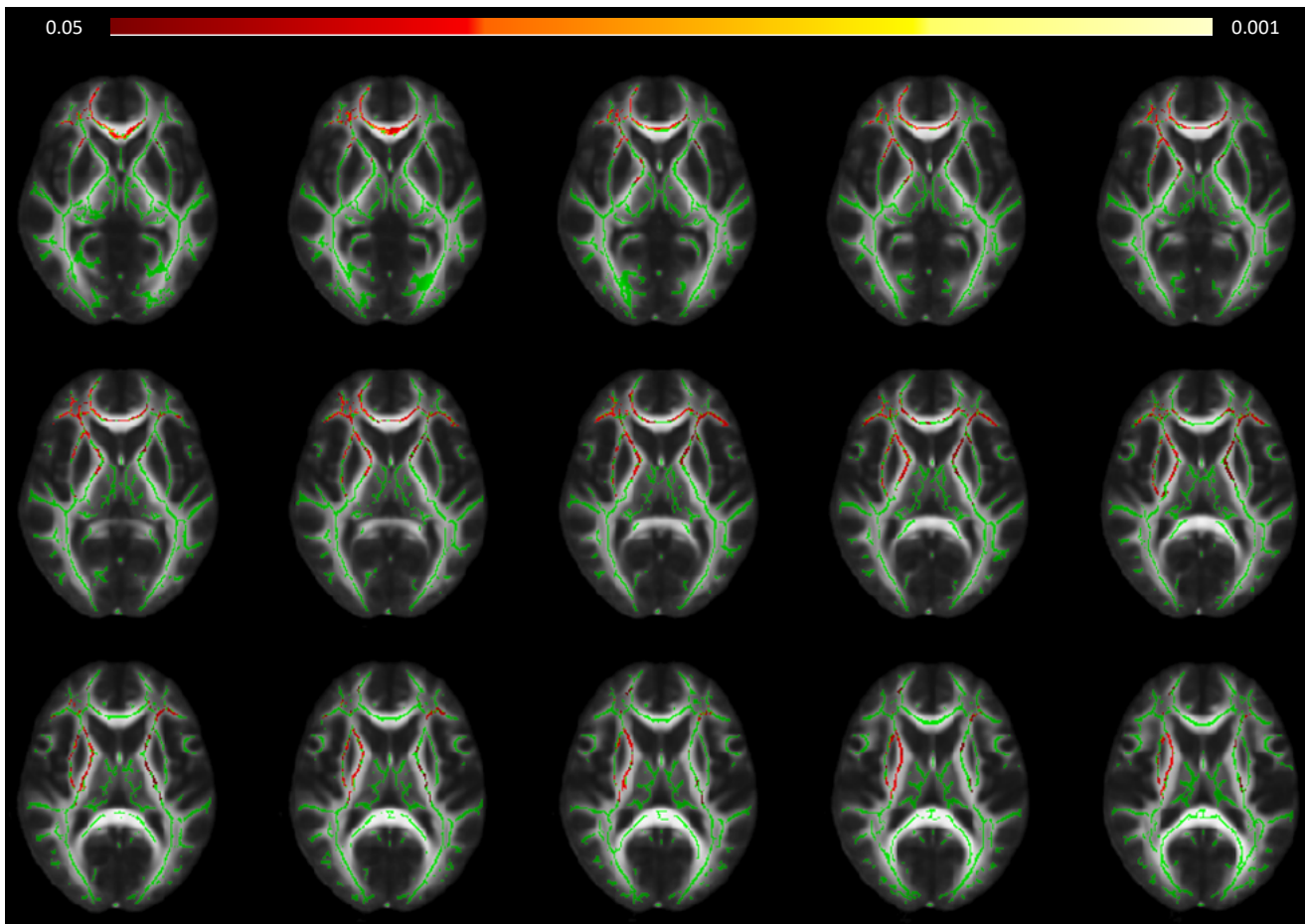


Σχήμα 4.2 Αποτελέσματα στατιστικής σύγκρισης TBSS-FA: Το πράσινο χρώμα αντιπροσωπεύει τον μέσο σκελετό FA, η κλίμακα κόκκινου προς κίτρινο αντιστοιχεί στις δεσμίδες της ομάδας των ασθενών με στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές του FA σε σύγκριση με τους υγιείς.

Επιπλέον, η ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ παρουσίασε στατιστικά σημαντικά ($p < 0,05$ διορθωμένη FWE) υψηλότερες τιμές RD σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών στις ακόλουθες δεσμίδες: στην αριστερή και δεξιά εμπρόσθια θαλαμική ακτινοβολία (L/R Anterior Thalamic Radiation), στη δεξιά φλοιονωτιαία δεσμίδα (R Cortico-Spinal Tract), το αριστερό τμήμα της έλικας του προσαγωγίου (L Cingulum Cingulate Gyrus Part), στην πρόσθια λαβίδα (Forceps Minor), στην αριστερή και δεξιά κάτω επιμήκης δεσμίδα (L/R Inferior Fronto-occipital Fasciculus), στην αριστερή και δεξιά τοξοειδής δεσμίδα (L/R Arcuate), και στην αριστερή αγκιστροειδής δεσμίδα (L Uncinate Fasciculus). Αυτά τα ευρήματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.3 και στο Σχήμα 4.3

Πίνακας 4.3: Δεσμίδες στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αυξημένη τιμή RD σε σύγκριση με τους υγιείς.

	Tract	p-value
Inter-hemispheric	Forceps minor	0.032
Left hemisphere	Anterior thalamic radiation	0.04
	cingulum (cingulate gyrus part)	0.033
	Inferior fronto-occipital fasciculus	0.04
	Arcuate	0.048
	Uncinate fasciculus	0.04
Right hemisphere	Anterior thalamic radiation	0.034
	Corticospinal	0.035
	Inferior fronto-occipital fasciculus	0.036
	Arcuate	0.035



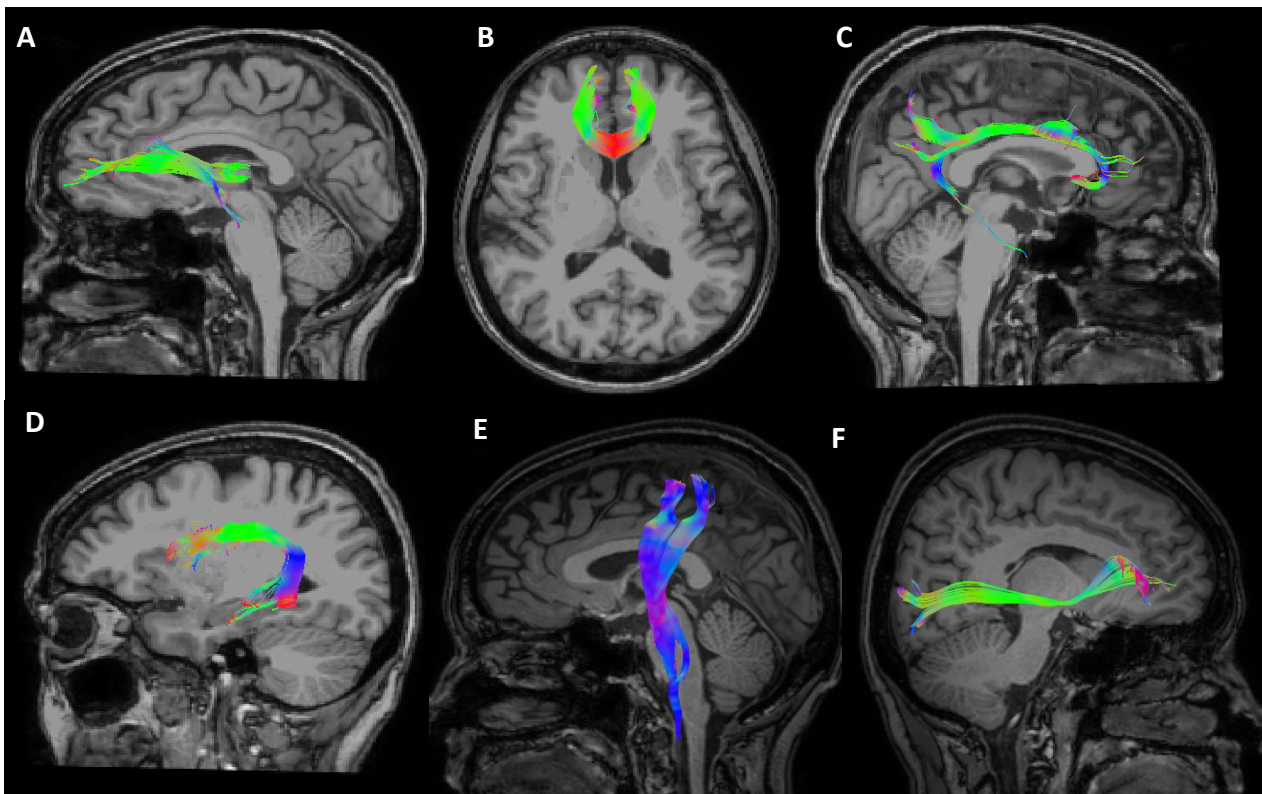
Σχήμα 4.3 Αποτελέσματα στατιστικής σύγκρισης TBSS-RD: Το πράσινο χρώμα αντιπροσωπεύει τον μέσο σκελετό FA, η κλίμακα κόκκινου προς κίτρινο αντιστοιχεί στις δεσμίδες της ομάδας των ασθενών με στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές του RD σε σύγκριση με τους υγιείς

4.3.2 Αποτελέσματα ανάλυσης ντετερμινιστικής δεσμιδογραφίας

Η ανάλυση ντετερμινιστικής δεσμιδογραφίας ολόκληρου του εγκεφάλου έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0,05$) μεταξύ των δύο ομάδων. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα ασθενών παρουσίασε χαμηλότερες τιμές FA στις ακόλουθες δεσμίδες: Στην αριστερή εμπρόσθια θαλαμική ακτινοβολία (L Anterior Thalamic Radiation), στην πρόσθια λαβίδα (Forceps Minor), στην δεξιά έλικα του προσαγωγίου (R Cingulum Cingulate Gyrus) και στη αριστερή τοξοειδής δεσμίδα (L Arcuate). Επιπλέον οι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερες τιμές MD Στην αριστερή και δεξιά εμπρόσθια θαλαμική ακτινοβολία (L/R Anterior Thalamic Radiation), στην πρόσθια λαβίδα (Forceps Minor), στην δεξιά έλικα του προσαγωγίου (R Cingulum Cingulate Gyrus), και στην αριστερή φλοιονωτιαία δεσμίδα (L Cortico-Spinal Tract), υψηλότερες τιμές AD στην αριστερή και δεξιά εμπρόσθια θαλαμική ακτινοβολία (L/R Anterior Thalamic Radiation) και υψηλότερες τιμές RD στην πρόσθια λαβίδα (Forceps Minor), στο αριστερό και δεξί τμήμα της έλικας του προσαγωγίου (L/R Cingulum Cingulate Gyrus), στην αριστερή και δεξιά φλοιονωτιαία δεσμίδα (L/R Cortico-Spinal Tract) και στην δεξιά κάτω επιμήκης δεσμίδα (R Inferior Fronto-occipital Fasciculus). Τα αποτελέσματα των συγκρίσεων μεταξύ των δύο ομάδων με τις αντίστοιχες τιμές p παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.4 ενώ στο Σχήμα 4.4 απεικονίζεται ένα παράδειγμα των δεσμίδων που εξήχθησαν σε ένα αντιπροσωπευτικό άτομο.

Πίνακας 4.4. Δεσμίδες στις οποίες οι ασθενείς εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές FA, MD, AD και RD σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες στην ντετερμινιστική δεσμιδογραφία.

	Tract	Healthy	Patients	p-value
Mean FA (± SD)	L Anterior thalamic radiation	0.41 ± 0.01	0.39 ± 0.02	0.01
	Forceps minor	0.48 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.003
	R Cingulum	0.48 ± 0.02	0.46 ± 0.02	0.02
	L Arcuate	0.50 ± 0.02	0.47 ± 0.03	0.005
Mean MD (± SD)	L Anterior thalamic radiation	0.74 x10 ⁻³ ± 0.2 x10 ⁻⁴	0.78 x10 ⁻³ ± 0.4 x10 ⁻⁴	0.001
	R Anterior thalamic radiation	0.73 x10 ⁻³ ± 0.2 x10 ⁻⁴	0.77 x10 ⁻³ ± 0.5 x10 ⁻⁴	0.004
	Forceps minor	0.79 x10 ⁻³ ± 0.2 x10 ⁻⁴	0.83 x10 ⁻³ ± 0.4 x10 ⁻⁴	0.01
	R Cingulum	0.70 x10 ⁻³ ± 0.2 x10 ⁻⁴	0.73 x10 ⁻³ ± 0.3 x10 ⁻⁴	0.01
	L Corticospinal	0.69 x10 ⁻³ ± 0.2 x10 ⁻⁴	0.71 x10 ⁻³ ± 0.4 x10 ⁻⁴	0.05
Mean AD (± SD)	L Anterior thalamic radiation	0.109 x10 ⁻² ± 0.3 x10 ⁻⁴	0.114 x10 ⁻² ± 0.6 x10 ⁻⁴	0.01
	R Anterior thalamic radiation	0.107 x10 ⁻² ± 0.3 x10 ⁻⁴	0.113 x10 ⁻² ± 0.6 x10 ⁻⁴	0.004
Mean RD (± SD)	Forceps minor	0.55 x10 ⁻³ ± 0.3 x10 ⁻⁴	0.59 x10 ⁻³ ± 0.4 x10 ⁻⁴	0.006
	L Cingulum	0.48 x10 ⁻³ ± 0.2 x10 ⁻⁴	0.50 x10 ⁻³ ± 0.3 x10 ⁻⁴	0.05
	R Cingulum	0.49 x10 ⁻³ ± 0.2 x10 ⁻⁴	0.52 x10 ⁻³ ± 0.3 x10 ⁻⁴	0.01
	L Corticospinal	0.44 x10 ⁻³ ± 0.2 x10 ⁻⁴	0.47 x10 ⁻³ ± 0.4 x10 ⁻⁴	0.03
	R Corticospinal	0.45 x10 ⁻³ ± 0.2 x10 ⁻⁴	0.48 x10 ⁻³ ± 0.3 x10 ⁻⁴	0.02
	R Inferior Fronto-occipital Fasciculus	0.56 x10 ⁻³ ± 0.2 x10 ⁻⁴	0.58 x10 ⁻³ ± 0.4 x10 ⁻⁴	0.04



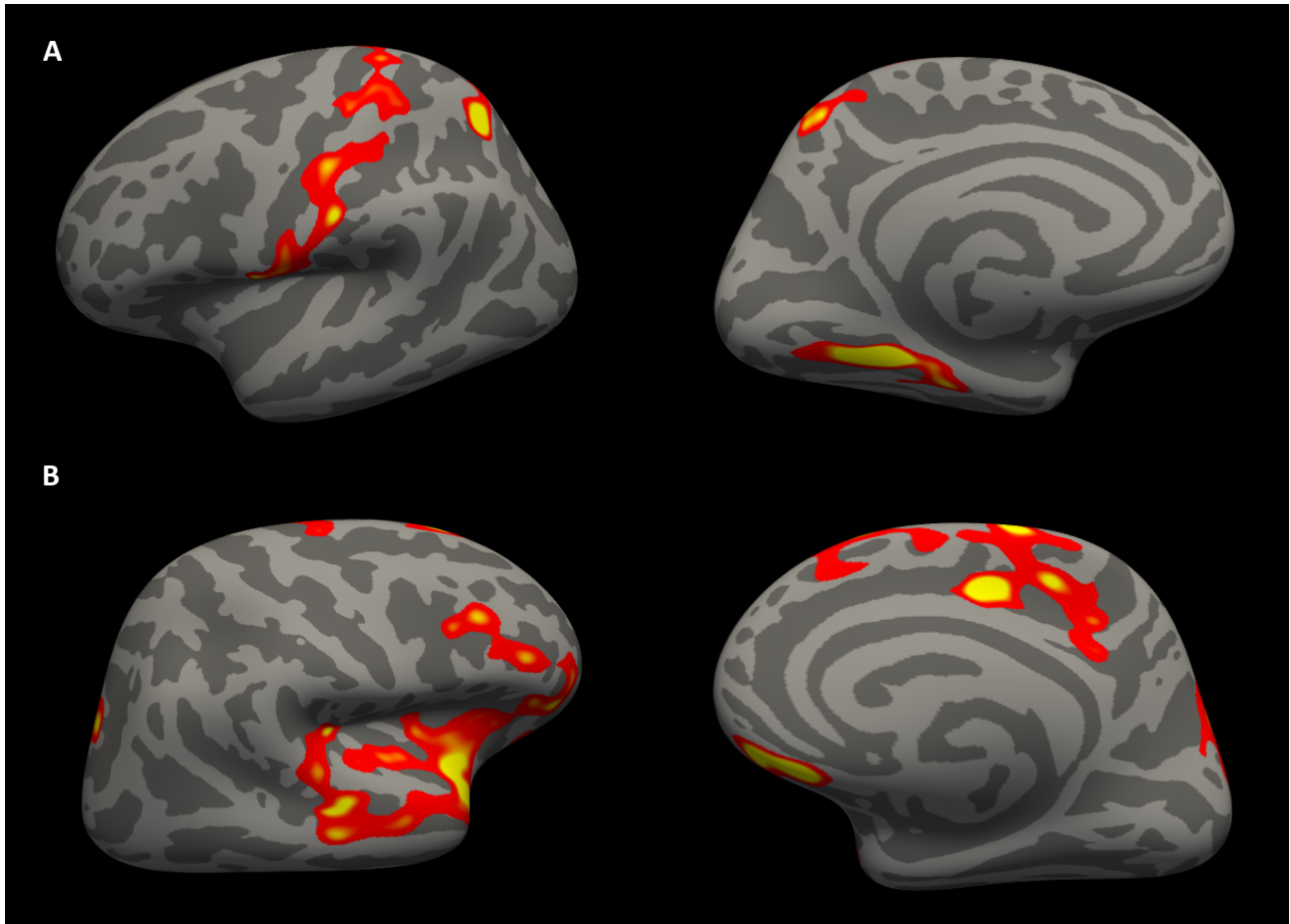
Σχήμα 4.4 Παράδειγμα των δεσμίδων που εξήχθησαν με την χρήση της ντετερμινιστικής δεσμιδογραφίας σε ένα αντιπροσωπευτικό άτομο. Α) Αριστερή εμπρόσθια θαλαμική ακτινοβολία Β) πρόσθια λαβίδα C) Δεξιά έλικα του προσαγωγίου D) αριστερή τοξοειδής δεσμίδα Ε) αριστερή φλοιονωτιαία δεσμίδα F) δεξιά κάτω επιμήκης δεσμίδα

4.3.3 Αποτελέσματα ανάλυσης ογκομετρίας

Η σύγκριση του πάχους και του όγκου του φλοιού αποκάλυψε στατιστικά σημαντικές χαμηλότερες τιμές για την ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς. Για να παρουσιάσουμε τα αποτελέσματα με ουσιαστικό τρόπο, αναφέρουμε την επιφάνεια (mm²) που καλύπτουν οι κορυφές (vertices) σε κάθε περιοχή του εγκεφάλου σύμφωνα με τον άτλαντα Desikan-Killiany. Αυτά τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στα Σχήματα 4.5 και 4.6 και στους Πίνακες 4.5 και 4.6, αντίστοιχα. Πιο συγκεκριμένα, το Σχήμα 4.5 δείχνει (με κόκκινη κλίμακα) τις περιοχές στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο πάχος και ο Πίνακας 4.5 περιέχει τις περιοχές όπου εμφανίζονται οι διαφορές πάχους μαζί με τις αντίστοιχες τιμές p. Ομοίως, το Σχήμα 4.6 και ο Πίνακας 4.6 παρέχουν τις ίδιες πληροφορίες σχετικά με την ογκομετρική ανάλυση.

Πίνακας 4.5: Ανάλυση πάχους της φαιάς ουσίας. Στον πίνακα παρουσιάζονται οι περιοχές στις οποίες οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο πάχος φαιάς ουσίας μαζί τις αντίστοιχες ονομασίες τους στα αγγλικά. Επιπλέον παρουσιάζεται και η έκταση που καλύπτουν αυτές οι διαφορές σε mm² σε συνδυασμό με την p τιμή τους.

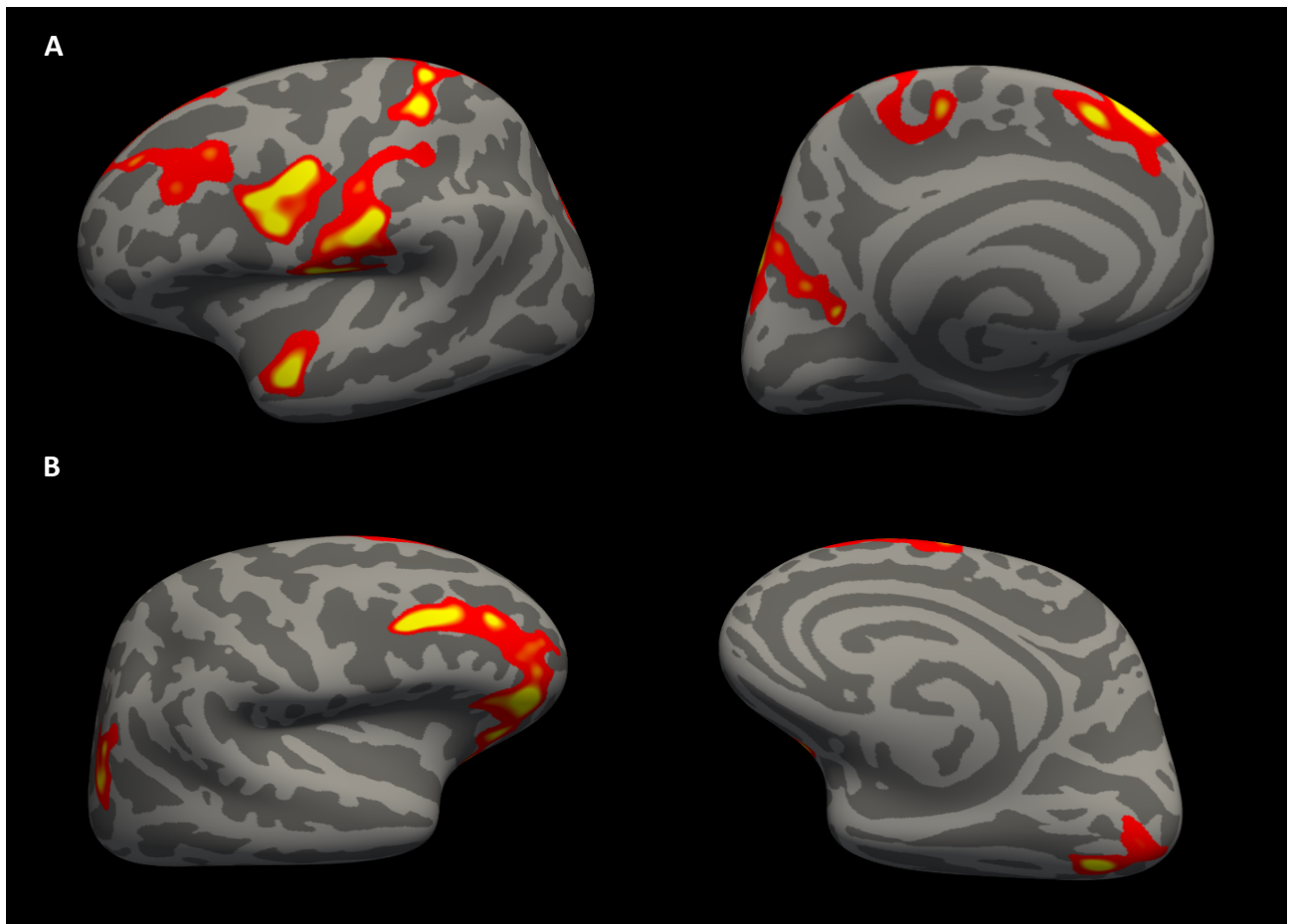
	Regions	Περιοχές	Area (mm ²)	P value
Left hemisphere	Fusiform gyrus	ατρακτοειδής έλικα	273.6	0.00004
	Lingual gyrus	γλωσσοειδής έλικα	448.3	0.00003
	Parahippocampal gyrus	παραϊπποκάμπεια έλικα	267.6	0.001
	Paracentral lobule	παράκεντρο λοβός	6.5	0.03
	Postcentral gyrus	μετακεντρική έλικα	1893.4	0.007
	Precentral gyrus	προκεντρική έλικα	276.4	0.007
	Precuneus	προσφηνοειδές λόβιο	311.7	0.009
	Superior parietal lobule	ανω βρεγματικός λοβός	515.2	0.0004
	Supramarginal gyrus	Υπερχείλια έλικα	19	0.01
Right hemisphere	Banks of superior temporal sulcus	ανω κροταφική αύλακα	47.5	0.01
	Caudal middle frontal gyrus	ουραία μεση μετωπιαία ελικά	41.5	0.007
	Cuneus	σφηνοειδές λόβιο	207.1	0.01
	Isthmus cingulate gyrus	έλικα του προσαγωγίου	10	0.02
	Lateral orbitofrontal gyrus	πλευρική κογχομετωπιαία ελικά	519.2	0.0007
	Medial orbitofrontal gyrus	μέση κογχομετωπιαία ελικά	313.4	0.00002
	Middle temporal gyrus	Μέση κροταφική ελικά	526	0.001
	Paracentral lobule	παράκεντρο λόβιο	799.3	0.0001
	Pars opercularis gyrus	Καλυπτρική μοίρα	49.2	0.01
	Pars orbitalis gyrus	Κογχική μοίρα	391.1	0.002
	Pars triangularis gyrus	Τριγωνική μοίρα	365.6	0.003
	Posterior cingulate gyrus	Οπίσθια έλικα του προσαγωγίου	223.1	0.00009
	Precentral gyrus	προκεντρική έλικα	48.8	0.002
	Precuneus	προσφηνοειδές λόβιο	125.9	0.007
	Rostral middle frontal gyrus	Ραμφοειδής μεση μετωπιαία ελικά	658.2	0.003
	Superior frontal gyrus	ανω μετωπιαία έλικα	1323.6	0.00005
	Superior parietal lobe	ανω βρεγματικός λοβός	846.5	0.002
	Superior temporal gyrus	ανω κροταφική ελικά	1798.6	0.0001
	Supramarginal gyrus	Υπερχείλια έλικα	136.8	0.002
	Temporal pole	κροταφικός πόλος	122.1	0.005
	Transverse temporal gyrus	Εγκάρσια κροταφική έλικα	185.5	0.005
	Insula	νησιωτική ελικά	869.3	0.0001



Σχήμα 4.5: Περιοχές στις οποίες οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίας στατιστικά σημαντική μείωση του πάχους της φαιάς ουσίας σε σύγκριση με τους υγιείς. Α) Αριστερό ημισφαίριο Β) Δεξί ημισφαίριο

Πίνακας 4.6: Ανάλυση όγκου της φαιάς ουσίας. Στον πίνακα παρουσιάζονται οι περιοχές στις οποίες οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο όγκο της φαιάς ουσίας μαζί τις αντίστοιχες ονομασίες τους στα αγγλικά. Επιπλέον παρουσιάζεται και η έκταση που καλύπτουν αυτές οι διαφορές σε mm² σε συνδυασμό με την p τιμή τους.

	Regions*	Περιοχές	Area (mm ²)**	P value***
left hemisphere	Caudal middle frontal gyrus	ουραία μεση μετωπιαία ελικά	397.8	0.001
	Cuneus	σφηνοειδές λόβιο	88.5	0.01
	Middle temporal gyrus	Μέση κροταφική έλικά	11.4	0.03
	Paracentral gyrus	παράκεντρη έλικά	396.4	0.004
	Postcentral gyrus	μετακεντρική έλικά	2286.4	0.0006
	Precentral gyrus	προκεντρική έλικά	1042.4	0.0002
	Precuneus	προσφηνοειδές λόβιο	537.8	0.004
	Rostral middle frontal gyrus	Ραμφοειδής μεση μετωπιαία ελικά	775.9	0.007
	Superior frontal gyrus	ανω μετωπιαία έλικά	1254.6	0.0003
	Superior parietal gyrus	ανω βρεγματική έλικά	902.3	0.002
	Superior temporal gyrus	ανω κροταφική ελικά	693.2	0.0006
	Supramarginal gyrus	Υπερχείλια έλικά	277.6	0.001
	Insula	νησιωτική ελικά	10.1	0.01
Right hemisphere	Caudal middle frontal gyrus	ουραία μεση μετωπιαία ελικά	13.4	0.003
	Fusiform gyrus	ατρακτοειδής έλικά	110.3	0.0003
	Inferior parietal gyrus	κάτω βρεγματική ελικά	935.4	0.001
	Lateral occipital gyrus	πλευρική Ινιακή ελικά	253.5	0.0002
	Lateral orbitofrontal gyrus	πλευρική κογχομετωπιαία ελικά	428.8	0.001
	Lingual gyrus	γλωσσοειδής έλικά	499.9	0.001
	Pars orbitalis gyrus	Κογχική μοίρα	600.7	0.0002
	Pars triangularis gyrus	Τριγωνική μοίρα	131	0.003
	Rostral middle frontal gyrus	Ραμφοειδής μεση μετωπιαία ελικά	1755.3	0.00007
	Superior frontal gyrus	ανω μετωπιαία έλικά	1084.3	0.002



Σχήμα 4.6: Περιοχές στις οποίες οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίας στατιστικά σημαντική μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας σε σύγκριση με τους υγιείς. Α) Αριστερό ημισφαίριο Β) Δεξί ημισφαίριο

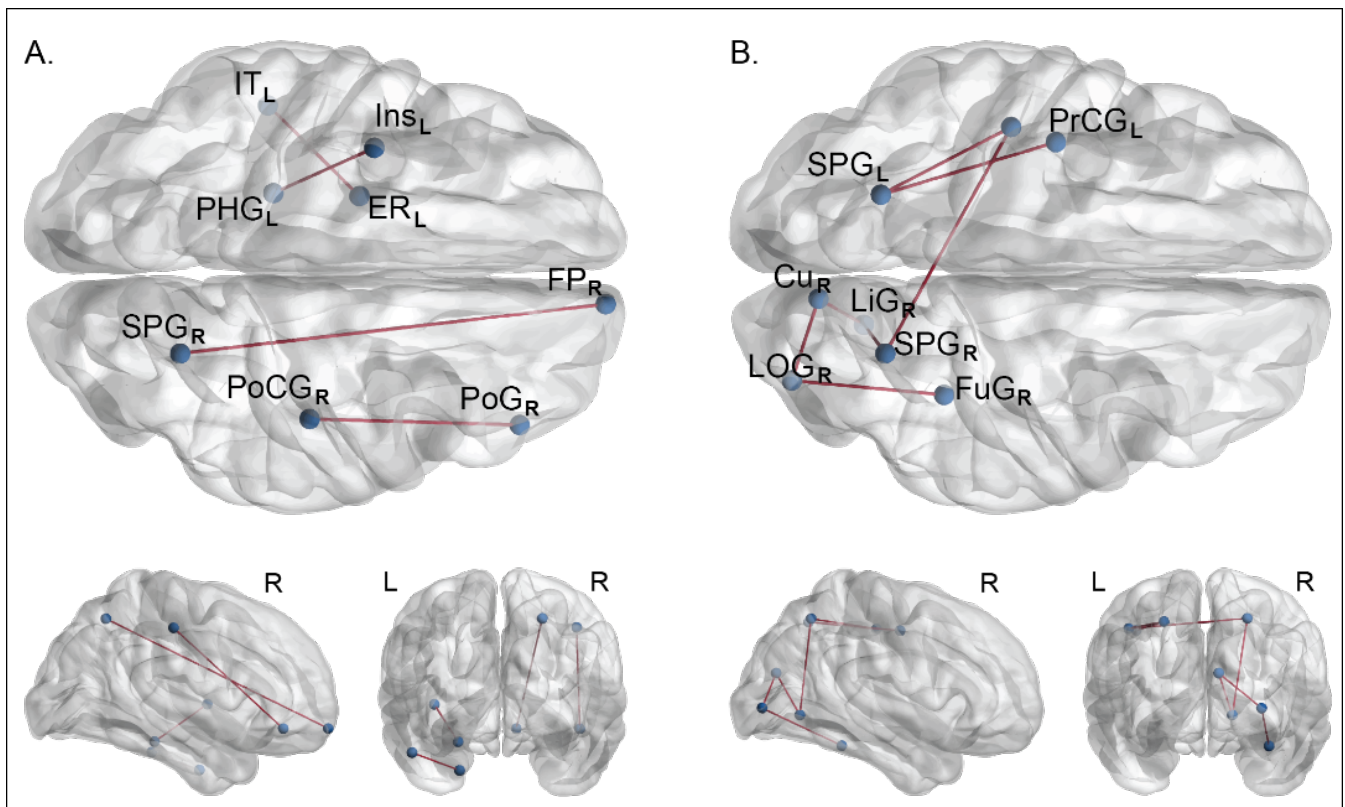
4.3.4 Αποτελέσματα ανάλυσης λειτουργικής συνδεσιμότητας

Η ανάλυση των δεδομένων ΛΑΜΣ έδειξε ότι οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη καθώς και αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς παρουσίασαν μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα στα εξής ζεύγη περιοχών: αριστερή μετακεντρική έλικα – αριστερή ανω βρεγματική έλικα (left postcentral gyrus – left superior parietal gyrus), αριστερή προκεντρική έλικα – αριστερή ανω κροταφική έλικα (left precentral gyrus – left superior temporal gyrus), δεξί σφηνοειδές λόβιο – δεξιά πλευρική Ινιακή έλικα (right cuneus – right lateral occipital gyrus), δεξί σφηνοειδές λόβιο – δεξιά γλωσσοειδής έλικα (right cuneus – right lingual gyrus), δεξιά ατρακτοειδής έλικα - δεξιά πλευρική Ινιακή έλικα (right fusiform gyrus – right lateral occipital gyrus), δεξιά γλωσσοειδής έλικα – δεξιά ανω βρεγματική έλικα (right lingual gyrus – right superior parietal gyrus) και δεξιά ανω βρεγματική έλικα - αριστερή μετακεντρική έλικα (right superior parietal gyrus – left postcentral gyrus). Από την άλλη μεριά οι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς στα εξής ζεύγη περιοχών: αριστερός ενδορινικός φλοιός – αριστερή κάτω κροταφική έλικα (left entorhinal – left inferior temporal

gyrus), αριστερή παραιπποκάμπεια έλικα – αριστερή νησιωτική έλικα (left parahippocampal gyrus – left insula), δεξιά κογχική μοίρα – δεξιά μετακεντρική έλικα (right pars orbitalis gyrus - right postcentral gyrus) και δεξιά ανω βρεγματική έλικα – δεξιός μετωπιαίος πόλος (right superior parietal gyrus – right frontal pole). Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στο Σχήμα 4.7 και στον πίνακα 4.7. Το σχήμα 4.7 παρουσιάζει τις περιοχές στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη καθώς επίσης και αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς ενώ ο πίνακας 4.7 περιέχει τις ίδιες περιοχές συνοδευόμενες από τις τιμές των συντελεστών συσχέτισης Pearson μαζί με τις τιμές p.

Πίνακας 4.7: Συνδέσεις μεταξύ περιοχών στις οποίες η ανάλυση της λειτουργικής συνδεσιμότητας έδειξε στατιστικά συνάντησες διαφορές. Patients > Healthy: Περιοχές στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς. Healthy > Patients: Περιοχές στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς.

	functional connectivity	Pearson Correlation Healthy (±SD)	Pearson Correlation Patients (±SD)	P value
Patients > Healthy	left entorhinal – left inferior temporal gyrus	-0.09 ± 0.08	0.05 ± 0.1	0.00057
	left parahippocampal gyrus – left insula	-0.16 ± 0.08	0.04 ± 0.14	0.00011
	right pars orbitalis gyrus - right postcentral gyrus	-0.31 ± 0.14	-0.06 ± 0.16	0.00035
	right superior parietal gyrus – right frontal pole	-0.40 ± 0.11	-0.18 ± 0.12	0.00007
Healthy > patients	left postcentral gyrus – left superior parietal gyrus	0.49 ± 0.11	0.19 ± 0.23	0.00022
	left precentral gyrus – left superior temporal gyrus	0.32 ± 0.19	-0.02 ± 0.24	0.00042
	right cuneus – right lateral occipital gyrus	0.59 ± 0.17	0.28 ± 0.18	0.00018
	right cuneus – right lingual gyrus	0.76 ± 0.13	0.42 ± 0.25	0.00018
	right fusiform gyrus – right lateral occipital gyrus	0.53 ± 0.17	0.25 ± 0.19	0.00055
	right lingual gyrus – right superior parietal gyrus	0.53 ± 0.17	0.18 ± 0.25	0.00022
	right superior parietal gyrus – left postcentral gyrus	0.47 ± 0.19	0.12 ± 0.26	0.00054



Σχήμα 4.7: Α) Περιοχές στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς. Β) Περιοχές στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς. ITL- Left Inferior Temporal gyrus, ERL- Left entorhinal cortex, PHGL – Left parahippocampal gyrus, InsL- left insula, SPGR- right superior parietal gyrus, FPR- right frontal pole, PoCGR- right postcentral gyrus, PoGR- right pars orbitalis gyrus. SPGL- Left superior parietal gyrus, PrCGL- left precentral gyrus, CuR- right cuneus, LiGR- right lingual gyrus, LOGR- right lateral occipital gyrus, FuGR- right fusiform gyrus.

4.4 Συμπεράσματα

Σε αυτή τη μελέτη, διερευνήσαμε τις διαφορές στον εγκέφαλο ασθενών με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία, εφαρμόζοντας μια πολυτροπική προσέγγιση δεδομένων ΔΑΜΣ, ΑΤΔ και ΛΑΜΣ σε κατάσταση ηρεμίας. Η ανάλυσή κατέδειξε διαφορές στις μετρήσεις λειτουργικής συνδεσιμότητας καθώς και δομικές αλλοιώσεις της λευκής και φαιάς ουσίας μεταξύ ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών. Οι περισσότερες από τις προηγούμενες νευροψυχολογικές και νευροαπεικόνιστικές μελέτες έχουν συσχετίσει τέτοιου είδους ελλείμματα με τη θεραπεία ΠΚΑ [124], [125], [127], [132]–[134], αν και δεν είναι σαφές αν αυτά οφείλονται αποκλειστικά στην ΠΚΑ ή θα μπορούσαν να συνδεθούν με τα σχήματα χημειοθεραπείας ή ακόμα και με τον ίδιο τον καρκίνο, όπως έχουν προτείνει κάποιες άλλες μελέτες [126], [128], [156]. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτές οι διαφορές παρατηρήθηκαν μετά τη χημειοθεραπεία και πριν από τη θεραπεία με ΠΚΑ.

Όσον αφορά την ανάλυση DTI, τόσο η ντετερμινιστική δεσμιδογραφία όσο και το TBSS έδειξαν διαφορές στις οδούς λευκής ουσίας στους ασθενείς σε σύγκριση με υγιείς. Η ταυτόχρονη χρήση του TBSS και της ντετερμινιστικής δεσμιδογραφίας έχει διπλό στόχο καθώς όχι μόνο ενισχύει τα αποτελέσματά μας στις περιοχές που εντοπίζονται και από τις

δύο μεθόδους, αλλά διασφαλίζει επίσης τον εντοπισμό περιοχών που μπορεί να αγνοούνται από μία ή από την άλλη μέθοδο.

Πιο συγκεκριμένα, η ντετερμινιστική δεσμιδογραφία ανέδειξε ότι οι ασθενείς είχαν στατιστικά χαμηλότερες τιμές FA στην αριστερή εμπρόσθια θαλαμική ακτινοβολία (L Anterior Thalamic Radiation), στην πρόσθια λαβίδα (Forceps Minor), στην δεξιά έλικα του προσαγωγίου (R Cingulum Cingulate Gyrus) και στη αριστερή τοξοειδής δεσμίδα (L Arcuate) σε σύγκριση με τους υγιείς. Από την άλλη μεριά η ανάλυση TBSS έδειξε ότι οι ασθενείς παρουσίασαν μειωμένες τιμές FA στην στην αριστερή και δεξιά εμπρόσθια θαλαμική ακτινοβολία (L/R Anterior Thalamic Radiation – L/R ATR, αριστερή και δεξιά φλοιονωτιαία δεσμίδα (L/R Cortico-Spinal Tract – L/R CST), αριστερό και δεξί προσαγώγιο και συγκεκριμένα το τμήμα της έλικας του προσαγωγίου (L/R Cingulum Cingulate Gyrus Part – L/R CCGP) το αριστερό προσαγώγιο και συγκεκριμένα το τμήμα του ιπποκάμπου (L Cingulum Hippocampal Part – L CHP), η οπίσθια λαβίδα (Forceps Major – Fmajor), η πρόσθια λαβίδα (Forceps Minor – Fminor), η αριστερή και δεξιά κάτω επιμήκης δεσμίδα (L/R Inferior Fronto-occipital Fasciculus – L/R IFOF, η αριστερή κάτω προσθιοϊνιακή δεσμίδα (L Inferior Longitudinal Fasciculus – L ILF), η αριστερή και δεξιά τοξοειδής δεσμίδα (L/R Arcuate), και η αριστερή και δεξιά αγκιστροειδής δεσμίδα (L/R Uncinate Fasciculus – L/R UNCF). Αξίζει να σημειωθεί ότι η μείωση των τιμών FA στις οδούς που ανιχνεύθηκε από την ντετερμινιστική δεσμιδογραφία βρέθηκε επίσης και στο TBSS, παρέχοντας έναν ισχυρό δείκτη αλλοίωσης της λευκής ουσίας σε ασθενείς με ΜΚΠ. Σε αυτό το πλαίσιο, μια σχετική μελέτη που διερεύνησε τις επιδράσεις της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με ΜΚΠ βρήκε επίσης χαμηλότερες τιμές FA τμήμα της έλικας του προσαγωγίου και στην δεξιά τοξοειδής δεσμίδα [87]. Τα αποτελέσματα αυτό είναι αναμενόμενα δεδομένου ότι οι αλλαγές της FA τόσο στην τοξοειδής δεσμίδα όσο και στην έλικα του προσαγωγίου έχουν συσχετιστεί θετικά με γνωστικές διεργασίες που επηρεάζουν τη γλώσσα (ομιλία) καθώς και την μεταφορά πληροφοριών μεταξύ των διαφόρων δομών του εγκεφάλου [157] [158]. Επιπλέον, η ανάλυσή μας έδειξε χαμηλότερες τιμές FA στην πρόσθια λαβίδα στην εμπρόσθια θαλαμική ακτινοβολία και σε μετωπικές (frontal) οι οποίες έχουν συσχετιστεί με την προσοχή, την γλώσσα και την μνήμη [159], [160]. Άλλες μελέτες σε ασθενείς με ΜΚΠ υποστηρίζουν περαιτέρω τα ευρήματά μας, εμφανίζοντας συγκρίσιμα αποτελέσματα που αναφέρουν χαμηλότερες τιμές FA στο μεσολόβιο (corpus callosum) [124], [125] τμήμα του οποίου αποτελεί η πρόσθια λαβίδα καθώς επίσης και μειωμένο FA σε μετωπικές περιοχές [127].

Παρά τις ομοιότητες των δύο αναλύσεων της ΑΤΔ (TBSS και ντετερμινιστική δεσμιδογραφία), το TBSS αποκάλυψε επίσης σημαντικές χαμηλότερες τιμές FA στην οπίσθια λαβίδα η αριστερή κάτω προσθιοϊνιακή δεσμίδα. Αυτά τα αποτελέσματα επίσης έχουν βρεθεί στις προαναφερθείσες μελέτες [124], [125][126] και έχουν συσχετιστεί με ελλείμματα στην οπτική επεξεργασία που αφορούν του ασθενείς με ΜΚΠ [161]. Επιπλέον, οι αναλύσεις TBSS μεταξύ των δύο ομάδων αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές στις οδούς της λευκής ουσίας στην φλοιονωτιαία δεσμίδα και η οποία σχετίζονται με τον έλεγχο της κίνησης [162] ενώ τέτοιου είδους ευρήματα αναφέρθηκαν επίσης και από τον Welzel [127].

Ένα ακόμη ενδιαφέρον στοιχείο το οποίο προέκυψε από την ανάλυση το TBSS είναι ότι οι ασθενείς παρουσίασαν μειωμένη τιμή FA στην αριστερή και δεξιά αγκιστροειδής δεσμίδα. Οι ανωμαλίες στην δεσμίδα αυτή στην περίπτωση των νευροψυχιατρικών διαταραχών έχουν συνδεθεί με τον επηρεασμό της διαδικασίας της λήψης αποφάσεων [163].

Σε αυτό το σημείο πρέπει να σημειωθεί ότι παρόλο που οι προαναφερθείσες μελέτες [124], [125] [127] έδωσαν παρόμοια αποτελέσματα, όσον αφορά τους ασθενείς με ΜΚΠ, αυτές οι μελέτες αποδίδουν τις μεταβολές της FA στις οδούς ινών λευκής ουσίας στην θεραπεία της ΠΚΑ. Ωστόσο, στην δική μας μελέτη οι ανομοιότητες της οδού της λευκής ουσίας ήταν εμφανείς πριν οι ασθενείς υποβληθούν σε θεραπεία ΠΚΑ. Παράλληλα, δύο εργασίες βιβλιογραφικής ανασκόπησης [129], [135] οι οποίες μελέτησαν τις επιδράσεις της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού επισημαίνουν επίσης χαμηλότερες τιμές FA στο μεσολόβιο, καθώς και σε μετωπιαίες, κροταφικές και ινιακές δεσμίδες. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η εφαρμογή της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα θα πρέπει επίσης να θεωρείται ως ένα κύριος παράγοντας πρόκλησης αλλοιώσεων στη μικροδομή της λευκής ουσίας.

Η ογκομετρική ανάλυση και η ανάλυση πάχους με την χρήση ΔΑΜΣ αποκάλυψαν στατιστικά σημαντικές δομικές διαφορές στη φαιά ουσία του εγκεφάλου των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΜΚΑ παρουσίασαν μικρότερο πάχος και όγκο φαιάς ουσίας στις βρεγματικές (parietal), κροταφικές (tempora) και ινιακές (occipital) περιοχές. Αυτές οι δομικές ασυνέπειες είναι σε σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ΛΑΜΣ, τα οποία έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΜΚΑ παρουσίασαν χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα όσον αφορά τις κροταφικές-μετωπιαίες, κροταφικές-ινιακές, βρεγματικές-ινιακές, καθώς και ινιακές-ινιακές και βρεγματικές συνδέσεις. Αυτά τα ευρήματα συνάδουν επίσης με άλλες μελέτες ΛΑΜΣ οι οποίες εφαρμόστηκαν σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και αναφέρουν ότι οι ασθενείς μετά από χημειοθεραπεία παρουσίασαν χαμηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα στις μετωπο-κροταφικές (fronto-temporal) περιοχές [164] συμπεριλαμβανομένης της μετακεντρικής έλικας, της προκεντρικής έλικας και της άνω κροταφικής έλικας [165] σε σύγκριση με υγιείς. Αυτές οι μελέτες πρότειναν επίσης ότι αυτές οι περιοχές μπορεί να σχετίζονται με διαταραχές μνήμης, εκτελεστικής λειτουργίας οι οποίες επηρεάζουν ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, οι περιοχές του μετωπιαίου φλοιού, συμπεριλαμβανομένων της μέση και της άνω μετωπιαίας έλικας στις οποίες βρέθηκαν δομικές διαφορές, έχουν συσχετιστεί με λειτουργίες όπως η λειτουργική μνήμη (working memory), η προετοιμασία και η εκτέλεση εργασιών, η παρακολούθηση και η συμπεριφορά [166]. Τέλος ορισμένες μελέτες έχουν συσχετίσει αυτά τα ελλείματα με διαταραχές στην συγκέντρωση και των λειτουργιών της οπτικής μνήμης τα οποία εμφανίζονται σε ασθενείς μετά την χημειοθεραπεία [167], [168].

Από την άλλη μεριά, παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα της ΔΑΜΣ έδειξαν μικρότερο όγκο και πάχος της φαιάς ουσίας των ασθενών σε περιοχές όπως η νησιωτική έλικα, παραιπποκάμπεια έλικα, οι μετωπιαίες, οι κροταφικές και οι βρεγματικές περιοχές, τα αποτελέσματα της ΛΑΜΣ αποκάλυψαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν υψηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες μεταξύ της παραιπποκάμπειας έλικας και της νησιωτικής έλικας καθώς επίσης και στις μέσες κροταφικές περιοχές. Οι περιοχές αυτές μοιράζονται λειτουργικές συσχετίσεις, καθώς η παραιπποκάμπεια έλικα και η νησιωτική έλικα (οι οποίες ανήκουν στις paralimbic περιοχές) συνδέονται με το συναίσθημα και την επεισοδιακή μνήμη (episodic memory), ενώ και οι μέσες κροταφικές περιοχές συνδέονται επίσης με την επεισοδιακή μνήμη [169]. Εκτός από τις δομικές αλλοιώσεις σε αυτές τις περιοχές, τα αποτελέσματα μας έδειξαν επίσης υψηλότερη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ της βρεγματικής έλικας και των μετωπιαίων περιοχών. Αυτή η υπερενεργοποίηση ορισμένων περιοχών του εγκεφάλου έχει επίσης αναφερθεί σε μελέτες ΛΑΜΣ με την χρήση ερεθίσματος (task-fMRI) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, οι οποίοι – μετά τη

χημειοθεραπεία – παρουσίασαν υπερενεργοποίηση σε προμετωπιαίες και βρεγματικές περιοχές του εγκεφάλου κατά την εκτέλεση μιας εργασίας, τόσο σε σύγκριση με υγιείς [170]–[172] αλλά και σε σχέση με την απόδοση τους πριν από τη χημειοθεραπεία [173]. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη ΛΑΜΣ σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ανέφερε επίσης ότι οι ασθενείς μετά τη χημειοθεραπεία παρουσίασαν υψηλότερη συνδεσιμότητα στην αριστερή κάτω κροταφική έλικα, την αριστερή άνω παρεγκεφαλίδα και τη δεξιά παραιπποκάμπεια έλικα σε σύγκριση με τους υγιείς. Επιπλέον, οι ασθενείς μετά τη χημειοθεραπεία παρουσίασαν υψηλότερη συνδεσιμότητα στη δεξιά κάτω κροταφική έλικα και στον μέσο κροταφικό πόλο σε σύγκριση με ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα πριν από τη χημειοθεραπεία [89]. Διαχρονικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η υπερενεργοποίηση αυτή παύει να είναι απαραίτητη λόγω της δομικής αποκατάστασης με την πάροδο του χρόνου μετά τη χημειοθεραπεία, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι η υπερενεργοποίηση προέρχεται από την πρόσθετη προσπάθεια που πρέπει να καταβάλει ο εγκέφαλος για να ξεπεράσει τη δομική υποβάθμιση [172]. Επιπλέον, τα ευρήματά μας συνάδουν με άλλες μελέτες καρκίνου ΔΑΜΣ οι οποίες αναφέρουν ότι οι ασθενείς μετά από χημειοθεραπεία παρουσιάζουν μειώσεις στην πυκνότητα της φαιάς ουσίας κυρίως στις μετωπιαίες, κροταφικές και βρεγματικές περιοχές [126], [129], [135], [174]–[176].

Ο περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος και το γεγονός ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων μεταξύ των δύο ομάδων δεν είναι ίσος γεγονός που πιθανόν να επηρεάζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων μας. Μια λύση στο παραπάνω μειονέκτημα ίσως είναι η εφαρμογή πειραμάτων γνωστικής αξιολόγησης στην ομάδα των ασθενών, οι οποίες θα την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μέσω του συσχετισμού των δομικών και λειτουργικών αλλαγών με τα μέτρα απόδοσης. Θα πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι ορισμένοι ασθενείς μπορεί αναπόφευκτα να είχαν πρώιμα σημάδια εγκεφαλικής μετάστασης που δεν ήταν ακόμη ορατά στις εικόνες ΑΜΣ. Τέλος, λόγω της έλλειψης δεδομένων πριν από τη θεραπεία, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε το ενδεχόμενο κάποιες από τις διαφορές να μην οφείλονται αποκλειστικά στην χημειοθεραπεία αλλά και λόγω της επίδρασης του ίδιου του καρκίνου.

Η πολυτροπική ανάλυση ΑΜΣ μας επέτρεψε να μελετήσουμε τις αλλαγές της φαιάς και της λευκής ουσίας σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά από την χημειοθεραπεία. Ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων που προήλθαν από την προτεινόμενη πολυτροπική ανάλυση έδειξε ότι οι περιοχές που παρουσιάζουν δομικές διαφορές στη φαιά ουσία (όπως ο μετωπιαίος φλοιός, μέσος κροταφικός λοβός και η νησιωτική έλικα), συμπίπτουν με τις περιοχές όπου η ΛΑΜΣ παρουσίασε αλλαγές στη λειτουργική συνδεσιμότητα. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της ΑΤΔ αποκάλυψαν αλλοιώσεις της λευκής ουσίας σε δεσμίδες νευρωνικών ινών όπως η τοξοειδής δεσμίδα και το μεσολόβιο. Συνολικά, η παρούσα μελέτη υποδηλώνει ότι η συμπληρωματική φύση διαφορετικών μεθόδων όπως η ΑΤΔ, ΛΑΜΣ και η ΔΑΜΣ, μπορεί να παρέχει πρόσθετες πληροφορίες στον μηχανισμό απόκρισης του εγκεφάλου όταν εκτελούνται συγκρίσεις μεταξύ ομάδων. Στη βιβλιογραφία, τέτοια ελλείμματα έχουν παρατηρηθεί ευρέως ως συμπτώματα σε ασθενείς με καρκίνο μετά από χημειοθεραπεία. Μελλοντικές μελέτες πρέπει να επικεντρωθούν στον συνδυασμό της ΑΤΔ και της ΛΑΜΣ με την θεωρία των γράφων όπου μέσω της κατασκευής δομικών και λειτουργικών δικτύων καθίσταται δυνατή η παροχή πολύτιμων πληροφοριών σχετικά με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας, ενισχύοντας την ερμηνεία και την επικύρωση των εγκεφαλικών αποκλίσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΤΟΠΟΛΟΓΙΚΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΩΝ ΔΟΜΙΚΩΝ ΔΙΚΤΥΩΝ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΜΟΝΑ

5.1 Εισαγωγή

Όπως αναφέρθηκε αναλυτικά και στην ενότητα 4.1 ο ΜΚΠ αποτελεί μια επιθετική μορφή του καρκίνου του πνεύμονα και η κύρια θεραπεία του βασίζεται στην χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα η οποία ακολουθείται στην συνέχεια από την ακτινοβολία θώρακος [177]. Παρά το θεραπευτικό αυτό σχήμα τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με ΜΚΠ παραμένουν χαμηλά (4.6% 2 χρόνια μετά την διάγνωση) [118] γεγονός το οποίο οφείλεται στην υψηλή μεταστατική δραστηριότητα του ΜΚΠ και κυρίως στις μεταστάσεις στον εγκέφαλο (περισσότερο από το 50% των ασθενών παρουσιάζουν μετάσταση στον εγκέφαλο 2 χρόνια μετά την διάγνωση το ΜΚΠ) [178]. Με στόχο την μείωση της πιθανότητας εμφάνισης μετάστασης στον εγκέφαλο και την ταυτόχρονη αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών με ΜΚΠ συχνά μετά την εφαρμογή της χημειοθεραπείας εφαρμόζεται και η θεραπεία με ΠΚΑ [179].

Παρά την αδιαμφισβήτητη αξία της εφαρμογής της χημειοθεραπείας και της ΠΚΑ στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών με ΜΚΑ, τα τελευταία χρόνια ένας αυξανόμενος αριθμός νευροαπεικονιστικών ερευνών οι οποίες εφαρμόζοντας ΔΑΜΣ, ΑΤΔ [84]–[87] και ΛΑΜΣ (Bromis et al. 2017; Simó et al. 2018 ή συνδυασμό αυτών των τεχνικών [180], έχουν συνδέσει τις θεραπείες αυτές με νευροτοξικές επιδράσεις στις γνωστικές λειτουργίες. Οι περισσότερες από αυτές τις έρευνες έχουν επικεντρωθεί στην μελέτη των ανεπιθύμητων παρενεργειών που επιφέρει η θεραπεία με ΠΚΑ και λιγότερα είναι γνωστά για την επίδραση της χημειοθεραπείας στους ασθενείς με ΜΚΠ.

Η Simó και οι συνεργάτες της [87] μελέτησαν την επίδραση της χημειοθεραπείας στη δομή του εγκεφάλου ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα εφαρμόζοντας τεχνικές ΔΑΜΣ και ΑΤΔ. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν μια ομάδα ασθενών με ΜΚΠ μετά την λήψη χημειοθεραπείας, μια ομάδα ασθενών με μη ΜΚΠ πριν την χημειοθεραπεία και οι δυο αυτές ομάδες συγκρίθηκαν με μια ομάδα υγιών εθελοντών. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι και οι δύο καρκινικές ομάδες παρουσίασαν μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας του εγκεφάλου αλλά μόνο η ομάδα με ΜΚΠ παρουσίασε μειωμένες τιμές FA των δεσμίδων της λευκής ουσίας όταν συγκρίθηκαν με την ομάδα των υγιών εθελοντών. Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη ο Bromis [88] και οι συνεργάτες του εφαρμόζοντας ΛΑΜΓ σε ασθενείς με ΜΚΠ SCLC μετά την χημειοθεραπεία και συγκρίνοντας τους με υγιείς εθελοντές έδειξε ότι οι ασθενείς παρουσίασαν μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα στο δίκτυο προεπιλεγμένης λειτουργίας (Default Mode Network DMN), στο δίκτυο προσοχής (Task-Positive Network TPN) και στο Αισθητηριοκινητικό Δίκτυο (Sensorimotor Network SMN). Τέλος στην δική μας προηγούμενη εργασία [180] μελετήσαμε την επίδραση της χημειοθεραπείας στον εγκέφαλο ασθενών με ΜΚΠ (μετά την χημειοθεραπεία και πριν την ΠΚΑ) συγκρίνοντας τους με υγιείς εθελοντές και εφαρμόζοντας μια πολυτροπική ανάλυση ΑΜΣ η οποία αποτελούνταν από τον συνδυασμό της ΑΤΔ της ΔΑΜΣ και της ΛΑΜΣ σε κατάσταση ηρεμίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν αλλοιώσεις στην δομή της λευκής ουσίας,

μειωμένο όγκο και πάχος της φαιάς ουσίας καθώς επίσης και διαφορετική λειτουργική συνδεσιμότητα όταν συγκρίθηκαν με τους υγιείς εθελοντές.

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερες νευροαπεικονιστικές μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε μια νέα τεχνική η οποία αποτελείται από τον συνδυασμό της ΑΤΔ με την θεωρία των γράφων [181]–[184]. Η θεωρία των γράφων βασίζεται στο γεγονός ότι οι κατατμημένες (parcellated) περιοχές του εγκεφάλου μπορούν να προσδιορισθούν ως κόμβοι (nodes) ενώ οι δεσμίδες της λευκής ουσίας, οι οποίες συνδέουν αυτούς τους κόμβους, μπορούν θεωρηθούν ως οι ακμές (edge) του μαθηματικού γράφου [185], [186]. Με αυτό τον τρόπο η θεωρία των γράφων παρέχει ένα χρήσιμο εργαλείο το επιτρέπει την μελέτη της τοπολογικής οργάνωσης των δομικών δικτύων της λευκής ουσίας του εγκεφάλου με την χρήση χαρακτηριστικών όπως οι ιδιότητες μικρόκοσμου (small world) και των κόμβων υψηλής συνδεσιμότητας (hubs). Ο μικρόκοσμος αποτελεί μια σημαντική ιδιότητα των δικτύων του εγκεφάλου καθώς σχετίζεται με υψηλή ομαδοποίηση (high clustering) και μικρό μήκος διαδρομής (short path length) μεταξύ των κόμβων, έχοντας μόνο έναν μικρό αριθμό συνδέσεων μεγάλης απόστασης. Ως εκ τούτου, η ιδιότητα του μικρόκοσμου συνδυάζει τον διαχωρισμό (segregated) και την κατανεμημένη επεξεργασία πληροφοριών με το ελάχιστο δυνατό κόστος μεταφοράς [187], [188]. Τα hubs είναι κόμβοι υψηλής συνδεσιμότητας οι οποίοι χαρακτηρίζονται από μικρό μήκος διαδρομής, υψηλό degree και από την κεντρικότητα της θέση στην οποία βρίσκονται (centrality) και εξυπηρετούν την ενσωμάτωση διαφόρων πηγών πληροφόρησης με το ελάχιστο μεταβολικό κόστος Bassett and Bullmore 2006; Buckner et al. 2009). Παρά το γεγονός ότι η τεχνική του συνδυασμού της ΑΤΔ με την θεωρία των γράφων έχει εφαρμοστεί σε πολλές ασθένειες όπως η Σχιζοφρένεια [189], [190], το Αλτσχάιμερ [191], ο Αυτισμός [192], ο καρκίνος του μαστού [193] και άλλες [194], [195], με πολύ υποσχόμενα αποτελέσματα, στην περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα υπάρχει μέχρι στιγμής μια μόνο μελέτη η οποία έχει εφαρμοστεί σε ασθενείς με μη ΜΚΠ πριν την χημειοθεραπεία [196]. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο συντελεστή ομαδοποίησης clustering coefficient και αυξημένο κοντινότερο μήκος διαδρομής (shortest path length) συγκρινόμενοι με υγιείς εθελοντές. Επιπλέον τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και οι δύο ομάδες παρουσίασαν οργάνωση μικρόκοσμου χωρίς να έχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη ΑΤΔ βασιζόμενη στην θεωρία των γράφων η οποία εφαρμόζεται σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά την χημειοθεραπεία. Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να διερευνήσει την ύπαρξη διαφορών στην τοπολογική οργάνωση των δομικών δικτύων λευκής ουσίας καθώς επίσης να διερευνήσει και διαφορές στην δομική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου (FA συνδέσεις) μεταξύ ασθενών με ΜΚΠ και υγιών εθελοντών. Η υπόθεση μας είναι ότι η τοπολογική οργάνωση των δομικών δικτύων λευκής ουσίας των ασθενών μπορεί να έχει διαταραχθεί και επίσης να υπάρχουν διαφορές και στην δομική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου των ασθενών. Η υπόθεση μας αυτή βασίζεται και στα αποτελέσματα την προηγούμενης μας μελέτης [180], η οποία διεξήχθη στους ίδιους ασθενείς με ΜΚΠ και τα αποτελέσματα της έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν μειώσεις στις τιμές του FA και στον όγκο και το πάχος της φαιάς ουσίας καθώς επίσης και διαφορές στην λειτουργική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου. Με βάση τα παραπάνω ελπίζουμε ότι ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων αυτής και της προηγούμενης μελέτης να μας παρέχουν μια καλύτερη κατανόηση της επίδρασης της χημειοθεραπείας στον εγκέφαλο ασθενών που πάσχουν από ΜΚΠ.

5.2 Μεθοδολογία της Ανάλυσης

5.2.1 Συμμετέχοντες

Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν δεκατέσσερις υγιείς εθελοντές (6 γυναίκες) και είκοσι πέντε ασθενείς με ΜΚΑ (7 γυναίκες), οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει τις συνεδρίες χημειοθεραπείας και δεν είχαν λάβει θεραπεία με ΠΚΑ. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν δεξιόχειρες και πληρούσαν τις απαιτήσεις των κριτηρίων ασφαλείας της μαγνητικής τομογραφίας. Κανένας από αυτούς δεν είχε ιστορικό νευρολογικών ή ψυχιατρικών διαταραχών και λήφθηκε γραπτή συγκατάθεση από όλους τους συμμετέχοντες. Η μελέτη εγκρίθηκε από την αρμόδια επιτροπή δεοντολογίας.

Τα κριτήρια αποκλεισμού για τη μελέτη μας ήταν τα ακόλουθα: 1) σφάλματα λόγω κίνησης κατά την διάρκεια λήψης της ακολουθίας ΑΤΔ 2) παρουσία εγκεφαλικών μεταστάσεων 3) θεραπεία με ψυχοτρόπα φάρμακα και 4) κατάχρηση αλκοόλ ή ναρκωτικών. Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα κριτήρια, πέντε ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση ΑΤΔ και ΔΑΜΓ. Συνεπώς, 20 ασθενείς και 14 υγιείς πληρούσαν τα κριτήρια για την ανάλυση ΑΤΔ και ΔΑΜΓ. Τα δημογραφικά χαρακτηρίστηκαν και των δύο ομάδων που συμμετέχουν στην έρευνα μαζί με μια περίληψη του σταδίου του καρκίνου και των σχημάτων χημειοθεραπείας που ακολουθήθηκαν για την ομάδα των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.1, ο οποίος δεν δείχνει στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ηλικία, το φύλο και το επίπεδο εκπαίδευσης (αξιολόγηση με βάση τα έτη εκπαίδευσης), ενώ η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά αντιστοιχεί στα ποσοστά καπνίσματος.

Πίνακας 5.1: Σύνοψη των δημογραφικών χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο ομάδων. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη γλώσσα προγραμματισμού R (two-sample Student's t-test). Επίσης στον πίνακα παρουσιάζονται τα στάδια του καρκίνου καθώς και τα σχήματα χημειοθεραπείας.

	Υγιείς (n=14)	Ασθενείς (n=20)	p τιμή
Ηλικία (χρόνια)	56.42 (7.62)	54.81 (5.98)	0.49
Εκπαίδευση (χρόνια)	17 (6.44)	13.31 (4.9)	0.07
Φύλο			
Άνδρας	8 (57%)	13 (65%)	0.46
Γυναίκα	6 (43%)	7 (35%)	
Κάπνισμα	2 (14%)	12 (60%)	0.002
	-	ΙΙΒ - 10 (50%)	
Στάδια	-	ΙΙΑ - 8 (40%)	
	-	ΙΙΒ - 2 (10%)	
Θεραπευτική αγωγή_1*		15 (75%)	
Θεραπευτική αγωγή_2**		5 (25%)	

Θεραπευτική αγωγή_1*: Συσπλατίνη 60-80 mg/m² day 1 + Ετοποσίδη 100-120 mg/m² ημέρες 1-3 (κάθε 21 ημέρες) Θεραπευτική αγωγή_2**: Καρβοπλατίνη ημέρα 1 + Ετοποσίδη 100-120 mg/m² ημέρες 1-3 (κάθε 21 ημέρες)

5.2.2 Τεχνικές λήψης της εικόνας

Οι ακολουθίες λήψης των δεδομένων AMΣ και ΑΤΔ πραγματοποιήθηκαν το Β' Εργαστηρίου Ακτινολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με την χρήση ενός μαγνητικού τομογράφου 3.0T Philips Achieva-TX MR (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) εξοπλισμένο με πηνίο κεφαλής 8 καναλιών.

Τα δεδομένα ΑΤΔ ελήφθησαν χρησιμοποιώντας μια ακολουθία single-shot spin echo-planar imaging (EPI) με 60 μη γραμμικές κατευθύνσεις (b-value, 1000 s/mm²) και μία εικόνα χωρίς στάθμιση διάχυσης (b-value, 0 s/mm²). Οι άλλες παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν TR = 4156 ms, TE = 69 ms, γωνία εκτροπής = 90°, οπτικό πεδίο (field of view) = 256 X 256 mm², μήτρα λήψης = 128 X 126 και μέγεθος voxel = 2 X 2 X 2 mm³.

Οι υψηλής ανάλυσης 3D T1-weighted (σταθμισμένες) ανατομικές εικόνες ολόκληρου του εγκεφάλου συλλέχτηκαν με την χρήση μιας ακολουθίας gradient echo (GE) με προσανατολισμό στο οβελιαίο επίπεδο και με παραμέτρους TR = 9.8 ms, TE = 3.7 ms, γωνία εκτροπής = 7°, FOV = 256 X 256 mm², μήτρα λήψης = 256 X 240 και μέγεθος voxel = 1 X 1 X 1 mm³.

5.2.3 Προεπεξεργασία δεδομένων

Τα δεδομένα ΑΤΔ υποβλήθηκαν σε επεξεργασία χρησιμοποιώντας τη Βιβλιοθήκη Λογισμικού FMRIB (FSL v. 6.0.1; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) ακολουθώντας τα παρακάτω βήματα. Πρώτον τα δεδομένα ΑΤΔ διορθώθηκαν για παραμορφώσεις οι οποίες οφείλονται στην ανάπτυξη δινορευμάτων, και σφαλμάτων που προκύπτουν λόγω κίνησης χρησιμοποιώντας γραμμική ευθυγράμμιση (linear registration) κάθε εικόνας με στάθμιση διάχυσης b στη σχετική εικόνα b = 0 [197], [198]. Στην συνέχεια ένα μοντέλο ταυστή εφαρμόστηκε σε κάθε ογκοστοιχείο (voxel) των δεδομένων διάχυσης και υπολογίστηκαν οι χάρτες κλασματικής ανισοτροπίας για κάθε συμμετέχοντα.

5.2.4 Κατασκευή δικτύων δομικής συνδεσιμότητας

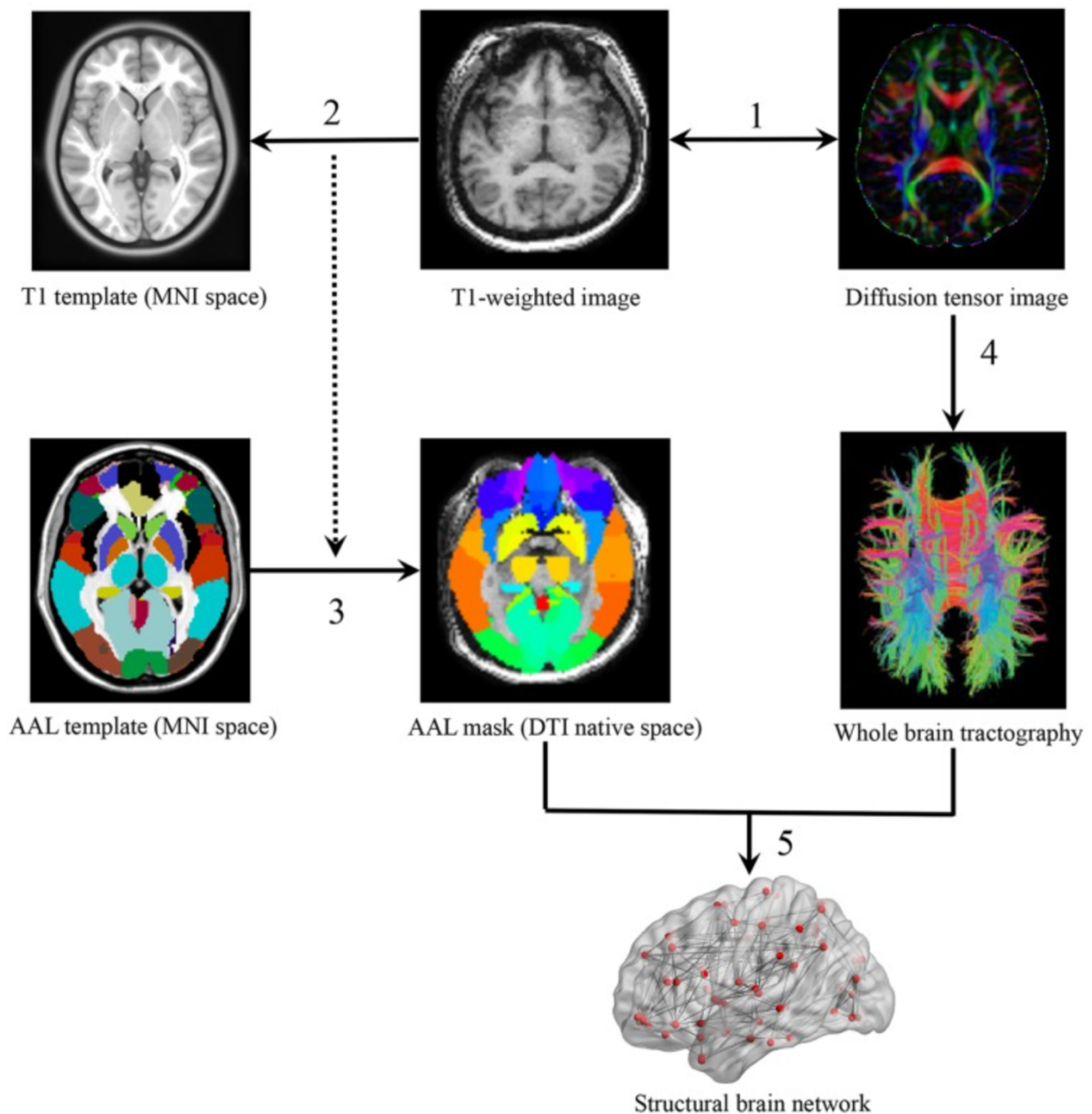
Τα δίκτυα αποτελούνται από κόμβους (nodes) και ακμές (edges). Για το προσδιορισμό των κόμβων χρησιμοποιήθηκε ο AAL άτλαντας (automated anatomical labeling) [199] με βάση τον οποίο ολόκληρος ο εγκέφαλος κατατμήθηκε σε 90 φλοιώδεις και υποφλοιώδεις (cortical και subcortical) περιοχές, οι οποίες αντιστοιχούν σε 45 κόμβους ανά ημισφαίριο (πίνακας 5.2). Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε με την χρήση του λογισμικού PANDA (<http://www.nitrc.org/projects/panda>) [200], στην πλατφόρμα Matlab 2018b (MathWorks Inc., Natick, MA, USA) και τα βήματα που ακολουθήθηκαν ήταν τα εξής: 1) αρχικά οι υψηλής ανάλυσης T1 ανατομικές εικόνες ευθυγραμμίστηκαν (co-registered) με τις εικόνες FA στον εγγενή χώρο (native space). Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε μη γραμμική ευθυγράμμιση (non-linear registration) της T1 εικόνας στο πρότυπο ICBM152 (T1 template) στον MNI χώρο με την χρήση ενός μετασχηματισμού ομοιότητας (affine transformation). Τέλος εφαρμόστηκε ο αντίστροφος μετασχηματισμός προκειμένου ο AAL άτλαντας να κυρτωθεί στον εγγενή χώρο (native space) του κάθε συμμετέχοντα.

Πίνακας 5.2: Οι περιοχές του εγκεφάλου (45 φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές ανά ημισφαίριο) οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως κόμβοι στην μελέτη μας σύμφωνα με τον άτλαντα AAL automated anatomical labeling.

Brain regions	Περιοχή	Συντομογραφίες	Brain regions	Περιοχή	Συντομογραφίες
Precentral gyrus	Προκεντρική έλικα	PreCG	Lingual gyrus	Γλωσσοειδής έλικα	LING
Superior frontal gyrus, dorsolateral	Άνω μετωπιαία έλικα, ραχιοπλευρική	SFGdor	Superior occipital gyrus	Ανώ ινιακή έλικα	SOG
Superior frontal gyrus, orbital part	Άνω μετωπιαία έλικα, κογχική μοίρα	ORBsup	Middle occipital gyrus	Μέση ινιακή έλικα	MOG
Middle frontal gyrus	Μέση μετωπιαία έλικα	MFG	Inferior occipital gyrus	Κάτω ινιακή έλικα	IOG
Middle frontal gyrus, orbital part	Μέση μετωπιαία έλικα, κογχική μοίρα	ORBmid	Fusiform gyrus	Ατρακτοειδής έλικα	FFG
Inferior frontal gyrus, opercular part	Κάτω μετωπιαία έλικα, Καλυπτρική μοίρα	IFGoperc	Postcentral gyrus	Μετακεντρική έλικα	PoCG
Inferior frontal gyrus, triangular part	Κάτω μετωπιαία έλικα, τριγωνική μοίρα	IFGtriang	Superior parietal gyrus	Άνω βρεγματική έλικα	SPG
Inferior frontal gyrus, orbital part	Κάτω μετωπιαία έλικα, κογχική μοίρα	ORBinf	Inferior parietal, but supramarginal and angular gyri	Κάτω βρεγματικός λοβός, αλλά η Υπερχείλια και η γωνιώδης έλικα	IPL
Rolandic operculum		ROL	Supramarginal gyrus	Υπερχείλια έλικα	SMG
Supplementary motor area	Συμπληρωματική κινητική περιοχή	SMA	Angular gyrus	Γωνιώδης έλικα	ANG
Olfactory cortex	Οσφρητικός φλοιός	OLF	Precuneus	Προσφηνοειδές λόβιο	PCUN
Superior frontal gyrus, medial	Άνω μετωπιαία έλικα, μέση	SFGmed	Paracentral lobule	Παράκεντρο λοβός	PCL
Superior frontal gyrus, medial orbital	Άνω μετωπιαία έλικα, μέση και κογχική μοίρα	ORBsupmed	Caudate nucleus	Κερκοφόρος πυρήνας	CAU
Gyrus rectus	Ευθεία έλικα	REC	Lenticular nucleus, putamen	Φακοειδής πυρήνας, κέλυφος	PUT
Insula	Νησιωτική έλικα	INS	Lenticular nucleus, pallidum	Φακοειδής πυρήνας, ωχρά σφαίρα	PAL
Anterior cingulate and paracingulate gyri	Εμπρόσθια έλικα του προσαγωγίου και παραπροσαγωγική έλικα	ACG	Thalamus	Θάλαμος	THA
Median cingulate and paracingulate gyri	Μέση έλικα του προσαγωγίου και παραπροσαγωγική έλικα	DCG	Heschl gyrus	Έλικα του Heschl	HES
Posterior cingulate gyrus	Οπίσθια έλικα του προσαγωγίου	PCG	Superior temporal gyrus	Άνω κροταφική έλικα	STG

Hippocampus	Ιππόκαμπος	HIP	Temporal pole: superior temporal gyrus	Κροταφικός πόλος: ανω κροταφική ελικά	TPOsup
Parahippocampal gyrus	Παραϊπποκάμπεια έλικα	PHG	Middle temporal gyrus	Μέση κροταφική ελικά	MTG
Amygdala	Αμυγδαλή	AMYG	Temporal pole: middle temporal gyrus	Κροταφικός πόλος: μέση κροταφική ελικά	TPOmid
Calcarine fissure and surrounding cortex	Αυλακα ασβεστίου και περιβαλλοντας φλοιος	CAL	Inferior temporal gyrus	Κάτω κροταφική ελικά	ITG
Cuneus	Σφηνοειδές λόβιο	CUN			

Ο προσδιορισμός των ακμών έγινε με την χρήση της ντετερμινιστικής δεσμιδογραφίας. Η δεσμιδογραφία ολόκληρου του εγκεφάλου πραγματοποιήθηκε με λογισμικό PANDA [200] χρησιμοποιώντας τον FACT αλγόριθμο (Fiber Assignment by Continuous Tracking) και θέτοντας κατώφλι αποκοπείς δεσμίδων $FA < 0.2$ και γωνία εκτροπής $> 45^\circ$. Ως ακμές θεωρήθηκαν οι δεσμίδες οι οποίες συνδέουν ένα ζευγάρι κόμβων έχοντας ως αρχή των ένα κόμβο και ως τέλος τον άλλο. Στην συνέχεια δημιουργήθηκε ο πίνακας FA (90X90) ο οποίος περιέχει την τιμή του FA μεταξύ των συνδέσεων και ο πίνακας FN (90X90) ο οποίος περιέχει τον αριθμό των δεσμίδων που συνδέουν δυο περιοχές. Με στόχο να μειώσουμε τις ψευδείς θετικές συνδέσεις θέσαμε ένα κατώφλι σύμφωνα με το οποίο δυο περιοχές θα πρέπει να συνδέονται με τουλάχιστον τρεις δεσμίδες $N \geq 3$ έτσι ώστε να θεωρηθούν ως ακμές. Για να καταστεί αυτό δυνατό στον πίνακα FN για $N < 3$ οι συνδέσεις πήραν τιμή 0 και για $N \geq 3$ πήραν την τιμή 1 και στην συνέχεια ο πίνακας FN πολλαπλασιάστηκε με τον πίνακα FA από όπου προέκυψε και ο νέος πίνακας FA ο οποίος περιέχει και το κατώφλι και είναι αυτός ο πίνακας ο οποίος χρησιμοποιήθηκε και στην περαιτέρω ανάλυση των γράφων. Τέλος ο λόγος για τον οποίο χρησιμοποιήθηκε ο πίνακας FA είναι γιατί το FA αποτελεί το πιο αντιπροσωπευτικό μέτρο της ακεραιότητας της λευκής ουσίας. Στο σχήμα 5.1 απεικονίζεται η διαδικασία κατασκευής των δικτύων δομικής συνδεσιμότητας.



Σχήμα 5.1: Ροή εργασιών για την κατασκευή των δομικών δικτύων συνδεσιμότητας. 1) ευθυγράμμιση της T1 εικόνας με την εικόνα ΑΤΔ στον εγγενή χώρο (DTI native space). 2) μη γραμμική ευθυγράμμιση (non-linear registration) της T1 εικόνας στο πρότυπο ICBM152 (T1 template) στον MNI χώρο με την χρήση ενός μετασχηματισμού ομοιότητας (affine transformation). 3) εφαρμογή του αντίστροφου μετασχηματισμού στον AAL άτλαντα με συνέπεια την δημιουργία μιας μάσκας η οποία έχει κυρτωθεί και έχει μεταφερθεί στον DTI native space. 4) δεσμιδογραφία ολόκληρου το εγκεφάλου. 5) κατασκευή δομικών δικτύων συνδεσιμότητας.

5.2.5 Θεωρία γράφων

Τα θεωρητικά μετρητικά στοιχεία των γράφων υπολογίστηκαν με την χρήση του λογισμικού Brain Connectivity Toolbox (brain-connectivity-toolbox.net)[201]. Με στόχο την μελέτη των ιδιοτήτων των δικτύων που σχετίζονται με την λειτουργική ενσωμάτωση πληροφοριών (functional integration) υπολογίστηκαν τα μετρητικά στοιχεία του κοντινότερου μήκους διαδρομής (shortest path length L_p) και της αποδοτικότητας σε ευρεία κλίμακα (global

efficiency E_{glob}). Το L_p αντιστοιχεί στον ελάχιστο αριθμό ακμών οι οποίες πρέπει να προσπελαστούν για να επιτευχθεί μετάβαση από έναν κόμβο σε έναν άλλο και χαρακτηρίζει τις πιθανές διαδρομές της μεταφοράς πληροφοριών μεταξύ δυο περιοχών. Το E_{glob} ορίζεται ως το μέσο αντίστροφο L_p και εκφράζει την παράλληλη μεταφορά πληροφοριών στο δίκτυο. Επίσης μελετήθηκαν μετρητικά στοιχεία που σχετίζονται με τον λειτουργικό διαχωρισμό πληροφοριών (functional segregation) όπως ο συντελεστής ομαδοποίησης (clustering coefficient C_p) και η τοπική αποδοτικότητα (local efficiency E_{loc}). Πιο συγκεκριμένα το C_p ποσοτικοποιεί τον αριθμό των συνδέσεων μεταξύ ενός κόμβου και των κοντινότερων γειτονικών του. Το E_{loc} είναι ανάλογο με το E_{glob} αλλά υπολογίζεται στις ξεχωριστές γειτονίες των κόμβων σε αντίθεση με το E_{glob} που υπολογίζεται σε ολόκληρο το δίκτυο. Επιπλέον με στόχο την μελέτη των ιδιοτήτων των δικτύων λευκής ουσίας σε τοπικό επίπεδο υπολογίστηκε το μετρητικό στοιχείο degree. Το degree ορίζεται ως ο αριθμός των ακμών που συνδέουν έναν κόμβο με το υπόλοιπο δίκτυο και αποτελεί το χαρακτηριστικό μέτρο της κεντρικότητας (centrality) ενώ επίσης χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των Hubs. Τα Hubs είναι κόμβοι με υψηλό degree οι οποίοι έχουν δομικές ή λειτουργικές αλληλεπιδράσεις με τους υπόλοιπους κόμβους του δικτύου. Ένας κόμβος ορίζεται ως Hub όταν η τιμή του degree του είναι τουλάχιστον 1 τυπική απόκλιση υψηλότερη από την μέση τιμή του degree των κόμβων που αντιστοιχούν σε όλους τους συμμετέχοντες. Οι μαθηματικοί τύποι από τους οποίους προέκυψαν τα μετρητικά στοιχεία των γράφων παρουσιάζονται στον πίνακα 5.3. [186], [188], [201]–[203]

Πίνακας 5.3: Μαθηματικοί τύποι από τους οποίους προέκυψαν τα μετρητικά στοιχεία των γράφων.

Μετρητικά στοιχεία γράφων	Μαθηματικοί τύποι
Βασικές έννοιες	Το N είναι το σύνολο όλων των κόμβων του δικτύου και n είναι ο αριθμός των κόμβων. Το L είναι το σύνολο όλων των συνδέσεων του δικτύου και l είναι ο αριθμός των συνδέσεων. Το (i,j) είναι μια σύνδεση μεταξύ των κόμβων i και j , ($i, j \in N$). Το a_{ij} είναι η κατάσταση της σύνδεσης δηλαδή $a_{ij} = 1$ όταν η σύνδεση υπάρχει και το i και j είναι γείτονες ενώ σε διαφορετική περίπτωση $a_{ij} = 0$.
Degree	$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij}.$
Shortest path length	$d_{ij} = \sum_{uv \in g_{i \leftrightarrow j}} a_{uv}.$ όπου το $g_{i \leftrightarrow j}$ είναι η συντομότερη διαδρομή (γεωδαισιακά) μεταξύ των i και j . Ενώ σημειώνεται ότι το $d_{ij} = \infty$ για όλα τα αποσυνδεδεμένα ζεύγη i, j .
Global efficiency	$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n-1}$
Clustering coefficient	Όπου το E_i είναι η αποδοτικότητα του κόμβου i . $C = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} C_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)}$
Local efficiency	Όπου το C_i ο συντελεστής ομαδοποίησης του κόμβου i ($C_i = 0$ για $k_i < 2$). $E_{loc} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_{loc,i} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} a_{ij} a_{ih} [d_{jh}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i - 1)}$ Όπου το $E_{loc,i}$ είναι η τοπική αποδοτικότητα του κόμβου i και το $d_{jh}(N_i)$ είναι το μήκος της κοντινότερης διαδρομής μεταξύ j και h , και το οποίο συμπεριλαμβάνει μόνο γείτονες του i .

Ο επόμενος στόχος ήταν η μελέτη του αν τα δίκτυα παρουσιάζουν ιδιότητες μικρόκοσμου. Για να καταστεί η μελέτη αυτή δυνατή κατασκευάστηκαν 100 τυχαία δίκτυα με τον ίδιο αριθμό κόμβων και ακμών με τα πραγματικά δίκτυα. Στην συνέχεια υπολογίστηκαν το normalized clustering coefficient γ το οποίο δίνεται από την σχέση $\gamma = C_p^{real} / C_p^{random}$ και το normalized shortest path length λ το οποίο δίνεται από την σχέση $\lambda = L_p^{real} / L_p^{random}$ όπου C_p^{random} και L_p^{random} η μέση τιμή των C_p και L_p από τα 100 τυχαία δίκτυα. Τα κριτήρια τα οποία θα πρέπει να πληρούνται για να παρουσιάζει ένα δίκτυο ιδιότητες μικρόκοσμου είναι $\gamma \gg 1$, $\lambda \approx 1$, και $\sigma = \gamma / \lambda \gg 1$. [187], [204]

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS (version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) και οι διαφορές στα θεωρητικά μετρητικά στοιχεία των γράφων μεταξύ της ομάδας των υγιών και της ομάδας των ασθενών με ΜΚΠ μελετήθηκαν με two-sample student t test με το κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας (p value) να ορίζεται στο 0,05.

5.2.6 Στατιστική δικτύων

Με στόχο να αξιολογήσουμε την ύπαρξη διαφορών στη δομική συνδεσιμότητα των δικτύων λευκής ουσίας μεταξύ της ομάδας των ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών εθελοντών εφαρμόστηκε η προσέγγιση της στατιστικής βασισμένης στα δίκτυα (Network Based Statistics NBS) [205]. Η μέθοδος NBS εφαρμόστηκε στους πίνακες FA (90X90) των δύο ομάδων και αποτελεί μια νέα αποτελεσματική στρατηγική για την αντιμετώπιση του ζητήματος των πολλαπλών συγκρίσεων στο πλαίσιο της μαζικής μονομεταβλητής δοκιμής των δεδομένων συνδεσιμότητας. Βασίζεται στις τοπολογικές και όχι στις φυσικής ιδιότητες του χώρου, υπολογίζοντας την στατιστική σημασία για υποσύνολα αμοιβαία συνδεδεμένων κόμβων. Αρχικά υπολογίζεται μια στατιστική t για κάθε ακμή δικτύου η οποία ακολουθείται από την εφαρμογή ενός κατωφλίου πρωτεύοντος στοιχείου το οποίο δίνει έμφαση στις ακμές οι οποίες εμφανίζουν διαφορετικής ισχύος συνδεσιμότητα. Όλες οι ακμές κάτω από το καθορισμένο κατώφλι εξετάζονται μέσω των αμοιβαίων συνδέσεων τους σχετικά με την διαμόρφωση μη τυχαίων σχηματιζόμενων συμπλεγμάτων εντός του τοπολογικού χώρου. Η στατιστική σημασία για κάθε στοιχείο υπολογίζεται μέσω πολλαπλών τυχαίων μεταθέσεων (permutations) και επαναλαμβάνοντας την διαδικασία για κάθε ένα permutation. Τέλος η ανάλυση μας πραγματοποιήθηκε με την χρήση με παραμετρικών permutations με 5000 επαναλήψεις iterations και το κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0.05. Τέλος η απεικόνιση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με την χρήση της εργαλειοθήκης BrainNet Viewer toolbox (<http://www.nitrc.org/projects/bnv/>)[206].

5.3 Αποτελέσματα

5.3.1 Αποτελέσματα μετρητικών στοιχείων ευρείας κλίμακας και ιδιοτήτων μικρόκοσμου

Οι ασθενείς με ΜΚΠ καθώς επίσης και η ομάδα των υγιών εθελοντών παρουσίασαν ιδιότητες μικρόκοσμου καθώς και οι δυο ομάδες συμμετεχόντων πληρούσαν τα κριτήρια $\gamma \gg 1$, $\lambda \approx 1$, και $\sigma = \gamma / \lambda \gg 1$. Παρά το γεγονός ότι και οι δυο ομάδες παρουσίασαν ιδιότητες μικρόκοσμου δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους σε κανένα από τα μετρητικά στοιχεία γ, λ, σ καθώς επίσης ούτε και στο Eglob. Τα αποτελέσματα αυτά μαζί με τα αντίστοιχα p values τους παρουσιάζονται στον πίνακα 5.4

Πίνακας 5.4: Συγκεντρωτικά αποτελέσματα των μετρητικών στοιχείων ευρείας κλίμακας. Το γ αντιστοιχεί στον κανονικοποιημένο συντελεστή ομαδοποίησης το λ στο κανονικοποιημένο κοντινότερο μήκος διαδρομής και το σ στο γ / λ .

Global metrics	Healthy (\pm SD)	Patients (\pm SD)	p-value
γ	3.49 \pm 0.193	3.40 \pm 0.195	0.37
λ	1.070 \pm 0.038	1.096 \pm 0.041	0.27
σ	3.26 \pm 0.25	3.10 \pm 0.28	0.18
Eglob	0.185 \pm 0.008	0.184 \pm 0.009	0.89

5.3.2 Αποτελέσματα μετρητικών στοιχείων τοπικής κλίμακας

Συντελεστής ομαδοποίησης (Clustering Coefficient)

Οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο συντελεστή ομαδοποίησης σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών εθελοντών. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης μεταξύ της ομάδας των ασθενών και των υγιών μαζί με τα αντίστοιχα p-value παρουσιάζονται στον πίνακα 5.5.

Πίνακας 5.5: Περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο συντελεστή ομαδοποίησης σε σύγκριση με τους υγιείς.

Brain regions	HC \pm SD	SCLC \pm SD	p-value
SFGdor.R	0.12 \pm 0.03	0.09 \pm 0.02	0.05
IFGoperc.L	0.21 \pm 0.04	0.18 \pm 0.04	0.032
CAL.L	0.19 \pm 0.05	0.15 \pm 0.04	0.024
CAL.R	0.21 \pm 0.04	0.17 \pm 0.05	0.016
ANG.L	0.32 \pm 0.07	0.25 \pm 0.07	0.027
TPOsup.L	0.12 \pm 0.02	0.10 \pm 0.02	0.042
MTG.R	0.15 \pm 0.04	0.12 \pm 0.03	0.015

Κοντινότερο μήκος διαδρομής (Shortest path length)

Οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κοντινότερο μήκος διαδρομής σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών εθελοντών. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στον πίνακα 5.6.

Πίνακας 5.6: Περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο κοντινότερο μήκος διαδρομής σε σύγκριση με τους υγιείς.

Brain regions	HC \pm SD	SCLC \pm SD	pvalue
SFGdor.R	5.27 \pm 0.41	5.94 \pm 0.94	0.017
SMA.R	5.19 \pm 0.32	5.67 \pm 0.74	0.028
SFGmed.L	5.53 \pm 0.72	6.25 \pm 1.01	0.028
ORBsupmed.L	5.95 \pm 0.59	6.81 \pm 1.02	0.008
INS.R	6.33 \pm 0.59	7.13 \pm 1.02	0.048
ACG.R	5.60 \pm 0.42	6.21 \pm 0.84	0.017
DCG.R	5.43 \pm 0.25	5.96 \pm 0.74	0.013
PCUN.R	4.65 \pm 0.23	5.11 \pm 0.81	0.047
PCL.R	5.86 \pm 0.40	6.59 \pm 1.09	0.023
THA.L	5.25 \pm 0.37	5.74 \pm 0.79	0.037
THA.R	5.43 \pm 0.47	6.14 \pm 0.75	0.003
STG.L	5.64 \pm 0.37	5.80 \pm 0.49	0.043
ITG.R	6.53 \pm 0.65	7.60 \pm 1.01	0.001

Τοπική αποδοτικότητα (Local efficiency)

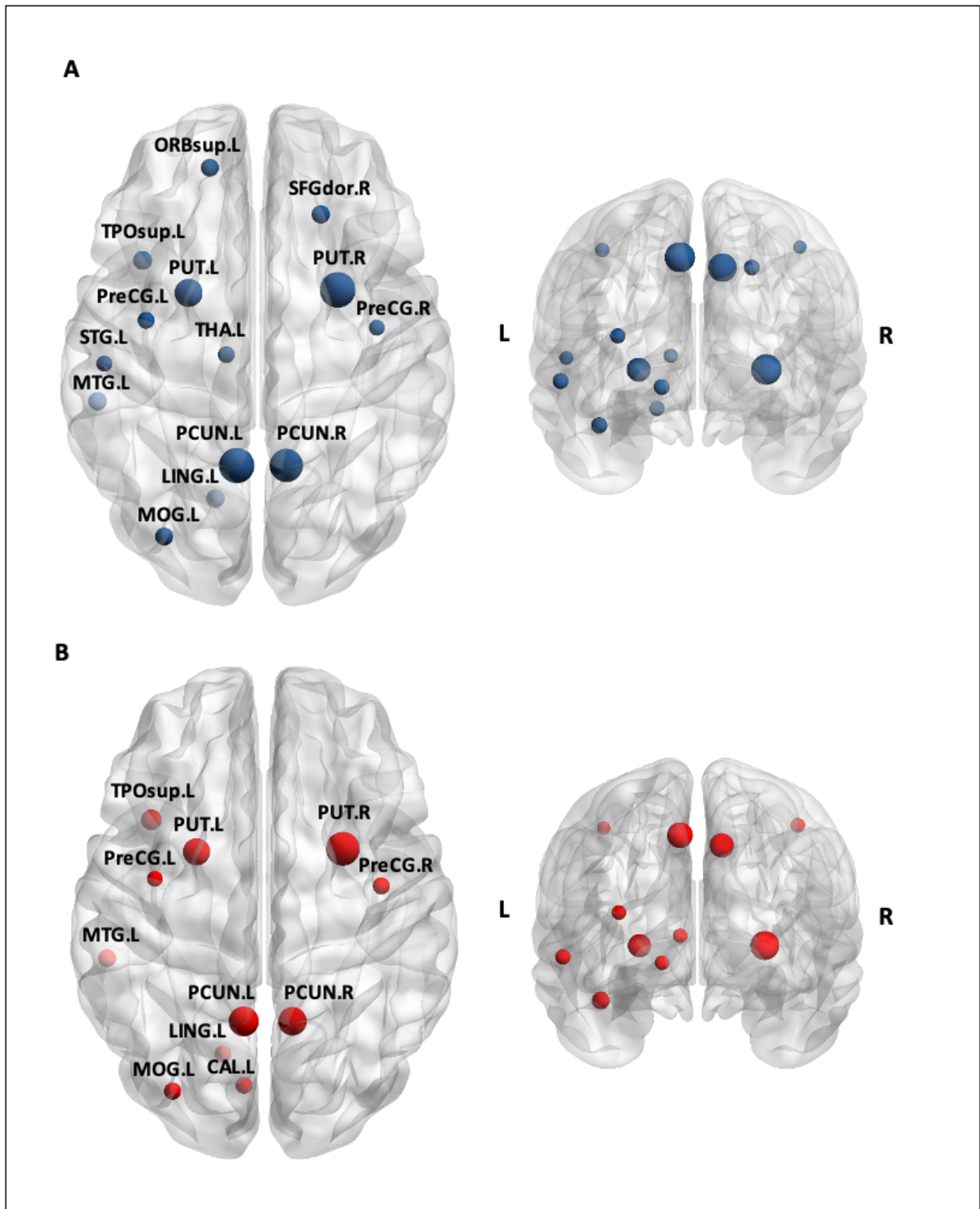
Οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη τοπική αποδοτικότητα σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών εθελοντών. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στον πίνακα 5.7.

Πίνακας 5.7: Περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη τοπική αποδοτικότητα σε σύγκριση με τους υγιείς.

Brain regions	HC \pm SD	SCLC \pm SD	pvalue
ORBsup.R	0.28 \pm 0.05	0.21 \pm 0.07	0.029
ORBmid.R	0.33 \pm 0.02	0.26 \pm 0.05	0.029
SFGmed.L	0.34 \pm 0.03	0.29 \pm 0.06	0.05
DCG.L	0.37 \pm 0.02	0.32 \pm 0.05	0.042
DCG.R	0.34 \pm 0.03	0.28 \pm 0.06	0.046
CAL.L	0.37 \pm 0.03	0.33 \pm 0.06	0.032
SPG.R	0.36 \pm 0.02	0.32 \pm 0.05	0.037
ANG.L	0.40 \pm 0.03	0.35 \pm 0.05	0.05
PCUN.L	0.34 \pm 0.02	0.30 \pm 0.04	0.042
MTG.R	0.32 \pm 0.04	0.27 \pm 0.06	0.029

5.3.3 Αποτελέσματα ανάλυσης κόμβων υψηλής συνδεσιμότητας (Hub)

14 κόμβοι προσδιορίστηκαν ως hub με την χρήση του μετρικού στοιχείου degree στην ομάδα των υγιών ενώ 11 κόμβοι προσδιορίστηκαν ως hub στην ομάδα των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα 10 κόμβοι προσδιορίστηκαν ως hub και στις δυο ομάδες δηλαδή ήταν κοινοί ενώ 4 κόμβοι προσδιορίστηκαν ως hub μόνο στην ομάδα των υγιών και ήταν οι εξής: δεξιά άνω μετωπιαία έλικα ραχιοπλευρική (right superior frontal gyrus, dorsolateral, SFGdor.R), αριστερή άνω μετωπιαία έλικα, κογχική μοίρα (left superior frontal gyrus orbital part, ORBsup.L), αριστερός θάλαμος (left thalamus, THA.L) και η αριστερή άνω κροταφική έλικα (left superior temporal gyrus STG.L). Από την άλλη μεριά η αριστερή Αύλακα ασβεστίου και ο περιβαλλοντας φλοιός (Left calcarine fissure and surrounding cortex CAL.L) προσδιορίστηκε ως hub μόνο στην ομάδα των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά απεικονίζονται στο σχήμα 5.1. Τέλος οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο degree σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών εθελοντών. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στον πίνακα 5.7.



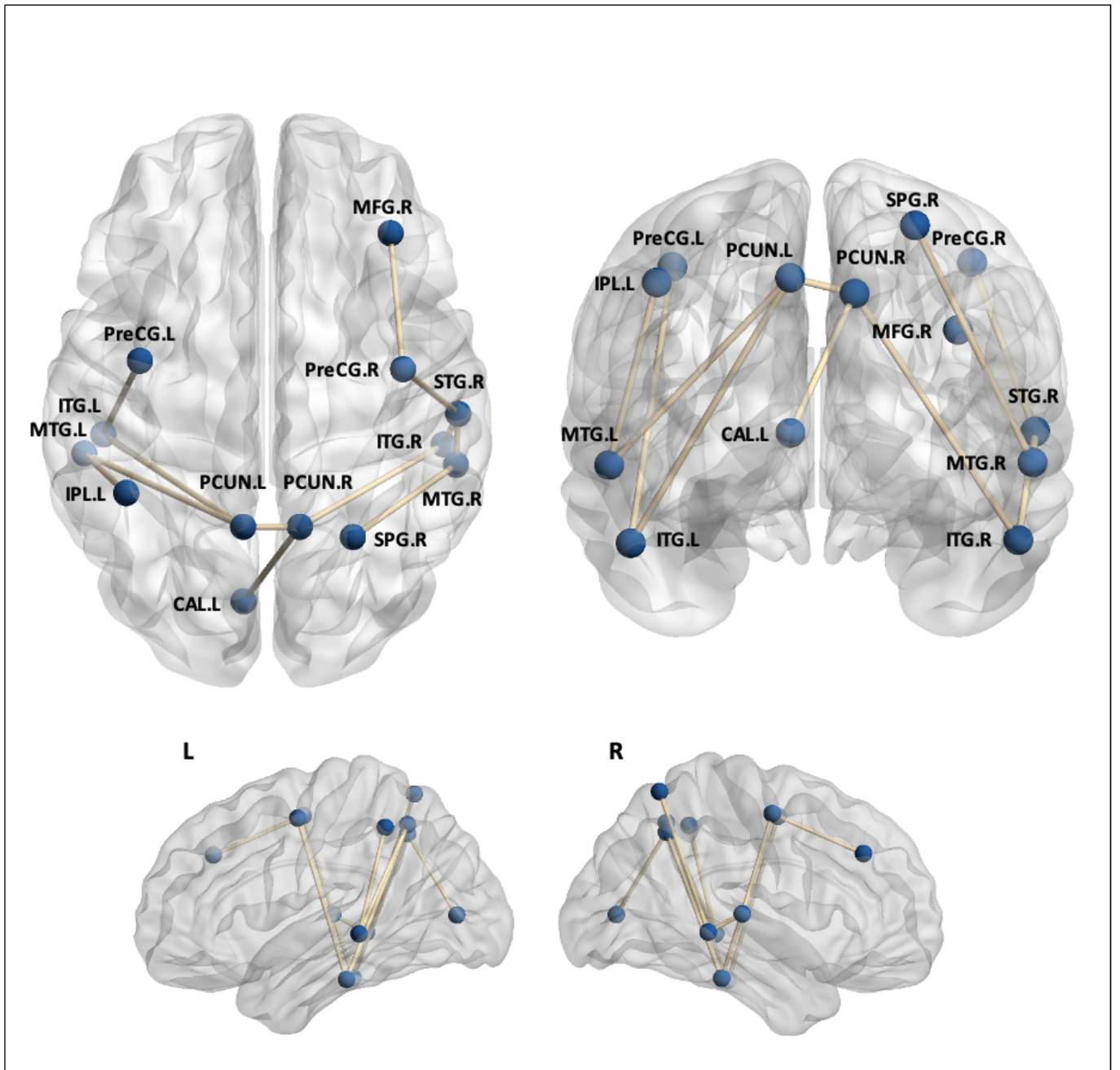
Σχήμα 5.2: **A)** Με μπλε χρώμα παρουσιάζονται οι 14 κόμβοι οι οποίοι προσδιορίστηκαν ως hub στην ομάδα των υγιών. **B)** Με κόκκινο χρώμα παρουσιάζονται οι 11 κόμβοι οι οποίοι προσδιορίστηκαν ως hub στην ομάδα των ασθενών. Το μέγεθος των hubs είναι ανάλογο της τιμής του degree.

Πίνακας 5.8: Περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένο degree σε σύγκριση με τους υγιείς.

Brain regions	HC \pm SD	SCLC \pm SD	pvalue
ORBinf.L	8.57 \pm 1.65	7.14 \pm 2.16	0.042
SFGmed.L	10.29 \pm 2.46	8.27 \pm 3.05	0.046
DCG.R	9.86 \pm 1.65	8.41 \pm 1.99	0.03
PCL.R	6.86 \pm 1.46	5.59 \pm 2.01	0.05
THA.L	11.07 \pm 2.86	8.91 \pm 3.03	0.041
THA.R	9.21 \pm 2.32	6.59 \pm 2.36	0.002
STG.L	10.93 \pm 2.12	8.59 \pm 1.70	0.001
STG.R	9.64 \pm 1.55	7.82 \pm 2.13	0.009
ITG.R	6.93 \pm 1.85	5.64 \pm 1.62	0.034

5.3.4 Αποτελέσματα στατιστικής δικτύων

Η προσέγγιση NBS ανέδειξε ένα υποδίκτυο το οποίο αποτελείται από 13 κόμβους και από 12 ακμές και στο οποίο παρουσιάζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p < 0.05$, 5000 permutation test) στην δομική συνδεσιμότητα μεταξύ των δυο ομάδων. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν μειωμένη FA συνδεσιμότητα (FA connections) σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών στις εξής περιοχές: αριστερό κάτω βρεγματικό λοβό – αριστερή μέση κροταφική έλικα (left Inferior parietal lobule - left Middle temporal gyrus IPL.L - MTG.L), αριστερό Προσφηνοειδές λόβιο - αριστερή μέση κροταφική έλικα (left Precuneus - left Middle temporal gyrus PCUN.L – MTG.L), αριστερό Προσφηνοειδές λόβιο - αριστερή κάτω κροταφική έλικα (left Precuneus – left Inferior temporal gyrus PCUN.L – ITG.L), αριστερή Προκεντρική έλικα - αριστερή κάτω κροταφική έλικα (left Precentral gyrus - left Inferior temporal gyrus PreCG.L – ITG.L), αριστερό Προσφηνοειδές λόβιο- δεξί Προσφηνοειδές λόβιο (left Precuneus – right Precuneus PCUN.L – PCUN.R), αριστερή Αύλακα ασβεστίου και ο περιβαλλοντας φλοιός - δεξί Προσφηνοειδές λόβιο (left calcarine fissure and surrounding cortex - right Precuneus CAL.L – PCUN.R), δεξί Προσφηνοειδές λόβιο - δεξιά κάτω κροταφική έλικα right Precuneus – right Inferior temporal gyrus (PCUN.R – ITG.R), δεξιά άνω βρεγματική έλικα – δεξιά μέση κροταφική έλικα (right Superior parietal gyrus – right Middle temporal gyrus SPG.R – MTG.R), δεξιά άνω κροταφική έλικα - δεξιά κάτω κροταφική έλικα (right Superior temporal gyrus – right Inferior temporal gyrus STG.R – ITG.R), δεξιά άνω κροταφική έλικα - δεξιά μέση κροταφική έλικα (right Superior temporal gyrus - right Middle temporal gyrus STG.R – MTG.R), δεξιά Προκεντρική έλικα - δεξιά άνω κροταφική έλικα (right Precentral gyrus - right Superior temporal gyrus PreCG.R – STG.R) και δεξιά Προκεντρική έλικα – δεξιά μέση μετωπιαία έλικα (right Precentral gyrus – right Middle frontal gyrus PreCG.R – MFG.R). Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στο σχήμα 5.2



Σχήμα 5.3: Περιοχές στις οποίες οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση στη δομική συνδεσιμότητα (FA connections) σε σύγκριση με τους υγιείς.

5.4 Συμπεράσματα

Σε αυτή την μελέτη, ερευνήσαμε την τοπολογική οργάνωση των δομικών δικτύων της λευκής ουσίας του εγκεφάλου ασθενών με ΜΚΠ μετά την χημειοθεραπεία και υγείων εθελοντών. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε εφαρμόζοντας τον συνδυασμό της ΑΤΔ με την θεωρία των γράφων και τα κυριότερα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι και οι δυο ομάδες (ασθενείς με ΜΚΠ και υγιείς εθελοντές) παρουσίασαν ιδιότητες μικρόκοσμου. Επίσης οι ασθενείς εμφάνισαν μειωμένο συντελεστή ομαδοποίησης, μειωμένη τοπική αποδοτικότητα και μειωμένο degree καθώς επίσης και αυξημένο κοντινότερο μήκος διαδρομής σε σύγκριση με τους υγιείς. Επιπλέον οι δυο ομάδες παρουσίασαν διαφορετική κατανομή των κόμβων υψηλής συνδεσιμότητας (hub). Τέλος οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη δομική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς.

Γενικά, ένα δίκτυο το οποίο παρουσιάζει ιδιότητες μικρόκοσμου σχετίζεται με υψηλό συντελεστή ομαδοποίησης (υψηλός διαχωρισμός) και συντομότερο μήκος διαδρομής (ολοκληρωμένη επεξεργασία) σε σύγκριση με τυχαία δίκτυα. Οι προαναφερθείσες αυτές ιδιότητες αντικατοπτρίζουν υψηλή (ευρεία και τοπική) απόδοση της παράλληλης μεταφοράς πληροφοριών με το χαμηλότερο δυνατό κόστος καλωδίωσης [187], [207]. Σε αυτό το πλαίσιο τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι και οι δυο παρουσίασαν οργάνωση μικρόκοσμου. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με προηγούμενες νευροαποικονιστικές μελέτες οι οποίες έχουν ερευνήσει τις ιδιότητες μικρόκοσμου σε ένα μεγάλο φάσμα ασθενειών [191], [194], [196], [208], και στηρίζουν την άποψη ότι οι ιδιότητες μικρόκοσμου παρουσιάζουν υψηλή ανθεκτικότητα και ο εγκέφαλος συνεχίζει να διατηρεί την τοπολογική οργάνωση τους ανεξάρτητα από το είδος της ασθένειας και της θεραπείας που θα ακολουθηθεί [196].

Παρά το γεγονός ότι και οι δύο ομάδες παρουσίασαν οργάνωση μικρόκοσμου χωρίς να έχουν διαφορές μεταξύ τους στα μετρητικά στοιχεία γ , λ και σ , οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση του συντελεστή ομαδοποίησης και τις τοπικής απόδοσης σε μετωπιαίες, κροταφικές, ινιακές και βρεγματικές περιοχές όταν συγκρίθηκαν με την ομάδα των υγείων εθελοντών. Επιπλέον οι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένο κοντινότερο μήκος διαδρομής σε μετωπιαίες, κροταφικές και βρεγματικές περιοχές σε σύγκριση με τους υγιείς. Ο συνδυασμός του χαμηλότερου συντελεστή ομαδοποίησης ο οποίος υποδεικνύει ότι κάθε κόμβος ενός δικτύου είναι λιγότερος συνδεδεμένος με τους γειτονικούς του έχοντας σαν συνέπεια τον μικρότερο συγχρονισμό μεταξύ των περιοχών και της χαμηλότερης τοπικής απόδοσης η οποία υποδηλώνει μειωμένη αποδοτικότητα των κοντινών συνδέσεων μεταξύ των γειτονικών περιοχών καθιστούν την ροή των πληροφοριών σε ένα δίκτυο λιγότερο αποτελεσματική [188], [201], [209]. Από την άλλη μεριά το αυξημένο κοντινότερο μήκος διαδρομής αναδεικνύει μια λιγότερο αποδοτική οργάνωση του δικτύου καθώς οι συνδέσεις μεταξύ απομακρυσμένων περιοχών είναι λιγότερο αποτελεσματικές [210]. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με την προηγούμενη μας μελέτη [180] η οποία έδειξε ότι οι ίδιοι ασθενείς με ΜΚΠ μετά την χημειοθεραπεία παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μείωση του όγκου και του πάχους της φαιάς ουσίας σε μετωπιαίες, κροταφικές, ινιακές και βρεγματικές περιοχές. Επίσης τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης [196] η οποία εφαρμόστηκε σε ασθενείς με μη ΜΚΠ πριν την χημειοθεραπεία έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν μειωμένο συντελεστή ομαδοποίησης και αυξημένο κοντινότερο μήκος διαδρομής σε μετωπιαίες, κροταφικές και βρεγματικές περιοχές σε σύγκριση με τους υγιείς ενώ τα αποτελέσματα αυτά συσχετίστηκαν με καταθλιπτικές και αγχώδεις διαταραχές οι οποίες εμφανίζονται σε ασθενείς με καρκίνο. Επιπλέον και άλλες

νευροαπικονιστικές μελέτες έχουν αναφέρει παρόμοια αποτελέσματα δηλαδή μειωμένο συντελεστή ομαδοποίησης σε συνδυασμό με αυξημένο κοντινότερο μήκος διαδρομής σε ασθενείς που πάσχουν από λευχαιμία μετά την χημειοθεραπεία [194] καθώς επίσης και σε ασθενείς που πάσχουν από Αλτσχάιμερ [191], Πάρκινσον [211] και επιληψία [210]. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονιστεί ότι παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζονται σε ασθενείς με μη ΜΚΠ καθώς επίσης και σε διαφορετικά είδη ασθενειών ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας. Το γεγονός αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι τέτοιου είδους ευρήματα απεικόνισης τα οποία προκύπτουν από τα μετρητικά στοιχεία των γράφων θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως ένας πιο γενικός δείκτης νευρολογικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον θα πρέπει να αναφερθεί ότι τέτοιου είδους αποτελέσματα δεν μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στην χημειοθεραπεία καθώς στην βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις. Πιο συγκεκριμένα ο Liu et al. αποδίδει τέτοιου είδους αποτελέσματα σε προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου και στην διαδικασία εξέλιξης του καρκίνου, παρά στην χημειοθεραπεία, ενώ από την άλλη μεριά η μελέτη του Zou et al. η οποία εφαρμόστηκε σε ασθενείς που πάσχουν από λευχαιμία αποδίδει παρόμοια αποτελέσματα στην χημειοθεραπεία. Τέλος θα πρέπει επίσης να αναφερθεί και η έννοια του χημειοεγκεφάλου η οποία έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια. Ο όρος χημειοεγκέφαλος αναφέρεται σε δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις οι οποίες σχετίζονται με μεταβολές στις γνωστικές λειτουργίες και οφείλονται στις τοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας [77]. Ωστόσο, οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εξαιτίας των οποίων δημιουργείται γνωστική και νευροσυμπεριφορική τοξικότητα δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως με τους επικρατέστερους να θεωρούνται παράγοντες που οφείλονται στον ίδιο τον καρκίνο, βλάβες που οφείλονται στην χημειοθεραπεία καθώς επίσης και λόγο ορμονικών αλλαγών ή και συνδυασμού όλων των προαναφερθέντων παραγόντων [212]. Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα η έννοια του χημειοεγκεφάλου έχει μελετηθεί ευρέως στην περίπτωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού όπου υπάρχουν έρευνες τα αποτελέσματα των οποίων δείχνουν ότι οι ασθενείς μετά την χημειοθεραπεία παρουσιάζουν μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας μειωμένη ακεραιότητα της λευκής ουσίας και διαφορετική ενεργοποίηση του εγκεφάλου σε σύγκριση με τους υγιείς, ενώ ταυτόχρονα τα αποτελέσματα αυτά έχουν συσχετιστεί με διάφορες λειτουργικές διαταραχές [75]. Από την άλλη όμως μεριά υπάρχουν και σε αυτή την περίπτωση μελέτες στις οποίες ασθενείς με καρκίνο του μαστού μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας και διαφορετική ενεργοποίηση του εγκεφάλου πριν την εφαρμογή της χημειοθεραπείας [75], [213]. γεγονός που καθιστά σαφές ότι χρειάζεται περισσότερη μελέτη για την καλύτερη κατανόηση του πώς οι νευροτοξικές επιδράσεις σχετίζονται με τα γνωστικά ελλείματα ασθενών που πάσχουν από καρκίνο.

Στη συνέχεια, το μετρητικό στοιχείο degree το οποίο αποτελεί το τυπικό μέτρο της κεντρικότητας (centrality) και εκφράζει τον αριθμό των ακμών που συνδέουν έναν κόμβο με το υπόλοιπο δίκτυο χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των Hubs. Τα Hubs είναι κόμβοι υψηλής συνδεσιμότητας τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αρχιτεκτονική του δικτύου [188], [201]. Τα Hubs έχουν μελετηθεί περισσότερο σε ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια και το Αλτσχάιμερ [189], [190], [214], [215] και έχει αποδειχθεί ότι λόγω των υψηλών μεταβολικών τους απαιτήσεων αλλά και της ανατομικής τους θέσης είναι πιο ευάλωτα στο να υποστούν παθολογικές βλάβες ενώ έχει αποδειχθεί επίσης ότι η θέση των τραυματισμένων Hub μεταβάλλεται ανάλογα με την ασθένεια [216]. Από όσο γνωρίζουμε αυτή είναι η πρώτη έρευνα η οποία μελέτησε την κατανομή των Hub σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά την χημειοθεραπεία με στόχο την διερεύνηση της ύπαρξης αποδιοργανώσεων στον εγκέφαλο των ασθενών σε σύγκριση με τους υγιείς. Τα

αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι υπήρχαν 10 κοινά Hub μεταξύ ασθενών και υγείων αλλά σε συνολικό αριθμό οι ασθενείς παρουσίασαν 3 Hub λιγότερα από τους υγιείς. Τα Hub αυτά είναι η άνω μετωπιαία έλικα (Superior frontal gyrus), ο θάλαμος (Thalamus) και η άνω κροταφική έλικα (Superior temporal gyrus) και αποτελούν μια σαφή ένδειξη της αποδιοργάνωσης του εγκεφάλου των ασθενών με ΜΚΠ καθώς τα Hub αυτά αποτελούν μέρος των πιο συχνά εμφανιζόμενων Hub στα δίκτυα του ανθρώπινου εγκεφάλου καθώς επίσης και σε δίκτυα άλλων ζωντανών οργανισμών και έχουν συσχετιστεί με πολύ σημαντικές λειτουργίες [216], [217]. Πιο συγκεκριμένα η άνω μετωπιαία έλικα έχει συσχετιστεί με λειτουργίες όπως η λειτουργική μνήμη (working memory) και η προσοχή [186], ο θάλαμος έχει συσχετιστεί με λειτουργίες όπως η μεταφορά κινητικών και αισθητηριακών πληροφοριών καθώς επίσης και λειτουργίες που αφορούν την μνήμη και την προσοχή [218], τέλος η άνω κροταφική έλικα έχει συσχετιστεί με λειτουργίες που αφορούν την ακουστική επεξεργασία, την λειτουργία της γλώσσας και τις διαδικασίες την κοινωνικής γνώσης [219]. Προηγούμενες μελέτες ΑΤΔ και ΛΑΜΣ οι οποίες έχουν εφαρμοστεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού έχουν αναφέρει ότι οι ασθενείς μετά την χημειοθεραπεία έχουν παρουσιάσει διαταραχές που σχετίζονται με την συγκέντρωση (προσοχή), την γλώσσα και την μνήμη [75], [76] και ο συνδυασμός των αναφορών αυτών με τα δικά μας αποτελέσματα καθιστά σαφές ότι υπάρχει πιθανότητα και οι ασθενείς με ΜΚΠ να μαστίζονται από τέτοιου είδους λειτουργικά ελλείμματα.

Τέλος, η ανάλυση NBS ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην δομική συνδεσιμότητα μεταξύ των ασθενών με ΜΚΠ και της ομάδας των υγίων. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν μειωμένη δομική συνδεσιμότητα μεταξύ των μετωπιαίων – κροταφικών, βρεγματικών – κροταφικών, βρεγματικών – ινιακών, καθώς επίσης και βρεγματικών – βρεγματικών, κροταφικών – κροταφικών και μετωπιαίων – μετωπιαίων συνδέσεων. Για την προσέγγιση NBS χρησιμοποιήθηκαν οι FA συνδέσεις, θέτοντας τα παραπάνω σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες ΑΤΔ σε ασθενείς με ΜΚΠ και ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο του μαστού μετά την χημειοθεραπεία [75], [82], [180]. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν μειωμένες τιμές FA σε μετωπιαίες, κροταφικές και ινιακές δεσμίδες της λευκής ουσίας σε σύγκριση με του υγιείς. Επιπλέον τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα δικά μας προηγούμενα αποτελέσματα ΛΑΜΣ σε κατάσταση ηρεμίας τα οποία έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν διαφορές στην λειτουργική συνδεσιμότητα (υπό καθώς και υπερσυνδεσιμότητα) σε μετωπιαίες – κροταφικές, βρεγματικές – ινιακές καθώς επίσης και βρεγματικές – βρεγματικές συνδέσεις [180]. Ο συνδυασμός των δύο αυτών αποτελεσμάτων υποδηλώνει την πιθανή ύπαρξη αλληλεπιδράσεων μεταξύ δομικής και λειτουργικής συνδεσιμότητας και κατ' επέκταση μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας.

Όσον αφορά τους περιορισμούς της μελέτης μας, ο πιο σημαντικός σχετίζεται με το σχετικά περιορισμένο μέγεθος του δείγματος. Επιπλέον, δεν μπορέσαμε να επαληθεύσουμε με αξιοπιστία εάν τα εξαγόμενα αποτελέσματα αποδίδονται αποκλειστικά στη χημειοθεραπεία, καθώς κάποια από αυτά μπορεί να οφείλονται και στον ίδιο τον καρκίνο. Τέλος, η έλλειψη δεδομένων γνωστικής αξιολόγησης δεν μας επέτρεψε να πραγματοποιήσουμε μια συνδυαστική ανάλυση προκειμένου να συσχετίσουμε δομικές μεταβολές με μέτρα συμπεριφοράς, τα οποία θα παρείχαν ακόμα περισσότερες χρήσιμες γνώσεις.

Συνοψίζοντας από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη έρευνα η οποία μελέτησε την τοπολογική οργάνωση των δομικών δικτύων της λευκής ουσίας σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά την χημειοθεραπεία εφαρμόζοντας τον συνδυασμό της ΑΤΔ με την θεωρία των γράφων. Τα

αποτελέσματα της οποίας έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν διαφορές στα θεωρητικά μετρητικά στοιχεία των γράφων στην κατανομή των hub καθώς και στην δομική συνδεσιμότητα σε σύγκριση με τους υγιείς. Αυτά τα σημαντικά ευρήματα υποδηλώνουν ότι η τοπολογική οργάνωση των δομικών δικτύων της λευκής ουσίας σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά την χημειοθεραπεία έχει διαταραχθεί και παρέχουν μια καλύτερη κατανόηση των αρνητικών επιπτώσεων της χημειοθεραπείας και του καρκίνου στον εγκέφαλο των ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΧΡΗΣΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΕΚΜΑΘΗΣΗΣ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΩΝ ΣΤΗΝ ΔΟΜΙΚΗ ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΗΝ ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΚΠ ΚΑΙ ΥΓΙΩΝ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ.

6.1 Εισαγωγή

Λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κοντινών και απομακρυσμένων περιοχών του, η θεωρία γράφων αποτελεί την ιδανική προσέγγιση για την περιγραφή της νευρωνικής επικοινωνίας σε ανατομικό και λειτουργικό επίπεδο επεξεργασίας [220]. Ως εκ τούτου, με την υπόθεση ότι ο ανθρώπινος εγκέφαλος μπορεί να θεωρηθεί ως ένα δίκτυο διασυνδεδεμένων κόμβων μεγάλης κλίμακας, η Δομική Συνδεσιμότητα (SC) και οι αντίστοιχες αρχιτεκτονικές πτυχές του δικτύου μπορούν να απεικονίσουν τις τοπολογικές ιδιότητες του εγκεφάλου [185], [220]. Στην πράξη, τα τελευταία χρόνια ένας όλο και αυξανόμενος αριθμός μελετών νευροαπεικόνισης χρησιμοποιεί τον συνδυασμό της θεωρίας των γράφων με την δεσμιδογραφία της λευκής ουσίας με στόχο την αξιολόγηση της ύπαρξης αποδιοργάνωσης των δικτύων συνδεσιμότητας του εγκεφάλου και τον εντοπισμό διαχωρισμένων ή ολοκληρωμένων δομών του εγκεφάλου [182], [183]. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι η ανάλυση των δικτύων του εγκεφάλου έχει προσφέρει σημαντικές πληροφορίες σε διάφορες ασθένειες και διαταραχές [194], [195] [193], μόνο λίγες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε σχέση με τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα. Ως εκ τούτου, στην προηγούμενη εργασία μας, διερευνήσαμε την τοπολογική οργάνωση των δομικών δικτύων συνδεσιμότητας της λευκής ουσίας σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά από χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές στα τοπικά αλλά και στα ευρείας κλίμακα μετρητικά στοιχεία (με τις τιμές του μικρότερου μήκους διαδρομής να αυξάνονται, ενώ ο συντελεστής ομαδοποίησης, το degree και η τοπική αποτελεσματικότητα μειώνονται) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.

Η συνδεσιμότητα του εγκεφάλου έχει επιδείξει επίσης σημαντική πρόοδο στην τεχνητή νοημοσύνη, επιτρέποντας την αποτελεσματική μοντελοποίηση του εγκεφάλου σε πολλαπλές συνθήκες [221] [222]. Από αυτή την άποψη, η χρήση μεθόδων μηχανικής εκμάθησης σε συνδυασμό με χαρακτηριστικά που βασίζονται στα δίκτυα έχει επανειλημμένα αποδείξει τη δυνατότητα παροχής προσεγγίσεων που επιτρέπουν την ανάπτυξη μοντέλων πρόβλεψης, αλλά και την ανάδειξη κρυφών υποστρωμάτων. Οι μέθοδοι μηχανικής μάθησης σε γενικές γραμμές βασίζονται σε μαθηματικά μοντέλα (αλγόριθμους) τα οποία είναι ικανά να αναγνωρίζουν και να γενικεύουν κανόνες και μοτίβα σε ένα δοθέν σύνολο δεδομένων και στην συνέχεια εκμεταλλευόμενα αυτή την γνώση μπορούν να παράγουν προβλέψεις (ταξινόμηση) σε ένα νέο σύνολο δεδομένων. Έτσι σύμφωνα με τα παραπάνω οι πληροφορίες που προκύπτουν από την εκτίμηση της δομικής συνδεσιμότητας με την χρήση της ΑΤΔ χρησιμοποιούνται ως χαρακτηριστικά εισόδου στους αλγόριθμους μηχανικής εκμάθησης, επιτρέποντας έτσι τη διαφοροποίηση μεταξύ υγιών και ασθενών [223]. Για παράδειγμα, ο Kamiya [224] χρησιμοποίησε την δομική συνδεσιμότητα ολόκληρου του εγκεφάλου η οποία προέκυψε από την ΑΤΔ σε συνδυασμό με έναν ταξινομητή Support Vector Machine (SVM) για την αξιολόγηση της πλευρικής επιληπτογένεσης της επιληψίας στον κροταφικό λοβό. Τα αποτελέσματά του οποίου κυμάνθηκαν σε ακρίβεια μεταξύ του 0,73 έως 0,90 στη δυαδική ταξινόμηση μεταξύ 3

ομάδων. Με παρόμοιο τρόπο, μια διαδικασία SVM σε συνδυασμό με μια τοπική γραμμική τεχνική επιλογής χαρακτηριστικών ενσωμάτωσης εφαρμόστηκε για τη μελέτη των επιπτώσεων της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του ρινοφάρυγγα [225]. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή, ο σχεδιασμός μηχανικής εκμάθησης εξετάστηκε σε σχέση με τις αλλαγές των δομικών δικτύων της λευκής ουσίας σε 0–6, 6–12 και > 12 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία με την ακρίβεια των αποτελεσμάτων να είναι 0,85, 0,84 και 0,75 αντίστοιχα. Πιο πρόσφατα, ένας σχεδιασμός παλινδρόμησης μηχανικής εκμάθησης εφαρμόστηκε με την χρήση χαρακτηριστικών δομικής συνδεσιμότητας εξαγόμενα από την ΑΤΔ με στόχο την πρόβλεψη αλλαγών στα συμπτώματα της σχιζοφρένειας [226]. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι το μοντέλο πρόβλεψης με βάση τα δομικά δίκτυα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ικανό να ανιχνεύσει προγνωστικούς βιοδείκτες τόσο κατά την έναρξη όσο και κατά την εξέλιξη της νόσου.

Ωστόσο, παρά τον αυξανόμενο αριθμό ερευνητικών εργασιών που χρησιμοποιούν πληροφορίες δομικής συνδεσιμότητας ως χαρακτηριστικά εισόδου για αλγόριθμους μηχανικής εκμάθησης, αυτή η τεχνική δεν έχει ακόμη εφαρμοστεί σε ασθενείς με ΜΚΠ. Αυτό το ερευνητικό κενό ήταν το βασικό κίνητρο για πραγματοποίηση αυτής της μελέτης. Ως εκ τούτου, αυτή η έρευνα αποτελεί την πρώτη μελέτη η οποία χρησιμοποιώντας τα δίκτυα δομικής συνδεσιμότητάς τα οποία προέκυψαν από την ΑΤΔ σε συνδυασμό με προσεγγίσεις μηχανικής εκμάθησης έχει ως στόχο την αποτελεσματική διάκριση μεταξύ ασθενών με ΜΚΠ και υγιών εθελοντών.

6.2 Μεθοδολογία της Ανάλυσης

Οι συμμετέχοντες οι οποίοι έλαβαν μέρος σε αυτή την μελέτη μαζί με τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά καθώς επίσης και τα πρωτόκολλα λήψης των εικόνων και η διαδικασία κατασκευής των δικτύων δομικής συνδεσιμότητα τα οποία προέκυψαν από τον συνδυασμό της ΑΤΔ με την θεωρία των γράφων παρουσιάζονται αναλυτικά στο κεφάλαιο 5 και πιο συγκεκριμένα στις υποενότητες 5.2.1, 5.2.2 και 5.2.4 αντίστοιχα.

6.2.1 Επιλογή χαρακτηριστικών βασισμένα στα δίκτυα

Προκειμένου να μελετηθεί η αποτελεσματική διάκριση μεταξύ των δομών του εγκεφάλου ασθενών με ΜΚΠ και υγιών εθελοντών και ταυτόχρονα να διερευνηθούν τα χαρακτηριστικά των δικτύων του εγκεφάλου, εφαρμόστηκε ταξινόμηση χρησιμοποιώντας τις ακμές του δικτύου ως διακριτικές μεταβλητές. Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι τιμές δομικής συνδεσιμότητας FA για κάθε άτομο θεωρήθηκαν ως χαρακτηριστικά που οδήγησαν σε $90 \times (90-1) / 2 = 4005$ μοναδικές τιμές. Επιπλέον, εστιάζοντας στην παροχή ενός ισχυρού και αποτελεσματικού σχεδιασμού μηχανικής εκμάθησης και λόγω του πολύ μεγάλου αριθμού μηδενικών τιμών στο πίνακα FA, συμπεριλάβαμε μόνο χαρακτηριστικά που παρουσίαζαν μη μηδενικές τιμές τουλάχιστον στο 75% των συμμετεχόντων. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας ήταν το να παραμείνουν 185 χαρακτηριστικά τα οποία συμπεριλήφθηκαν τελικά στην περαιτέρω ανάλυση.

Παρά τη μεγάλη μείωση του συνολικού αριθμού χαρακτηριστικών, ο εναπομείναντας αριθμός χαρακτηριστικών συνέχισε να παραμένει μεγάλος σε σύγκριση με τον αριθμό των συμμετεχόντων και θα μπορούσε έτσι να συμβάλει στην πιθανή υπερπροσαρμογή του μοντέλου ταξινόμησης. Κατά συνέπεια, χρησιμοποιήθηκε μια διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών με στόχο την αφαίρεση των περιττών χαρακτηριστικών, και την ταυτόχρονη εξακρίβωση σημαντικών χαρακτηριστικών για τη διαδικασία ταξινόμησης και την ενσωμάτωσή τους σε ένα βέλτιστο υποσύνολο, βελτιώνοντας με αυτόν τον τρόπο την απόδοση της ταξινόμησης. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε ένας προηγουμένως επικυρωμένος αλγόριθμος εξάλειψης χαρακτηριστικών (RFE-CBR) [227], ο οποίος προσδιορίζει τη σημασία κάθε χαρακτηριστικού για τη συνολική ποιότητα του μοντέλου ταξινόμησης χρησιμοποιώντας έναν εσωτερικό ταξινομητή SVM. Πιο συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος RFE-CBR εφαρμόζει έναν ταξινομητή SVM στο πλήρες σύνολο χαρακτηριστικών για να αξιολογήσει την απόδοση του κάθε χαρακτηριστικού. Ως εκ τούτου, σε κάθε επανάληψη δημιουργείται ένα μοντέλο SVM και υπολογίζεται ένα κριτήριο κατάταξης για κάθε χαρακτηριστικό. Εφόσον οι ταξινομητές SVM χρησιμοποιούν τα παραδείγματα που δίνονται για να εκτιμήσουν το μέγιστο περιθώριο του ορίου απόφασης για τον διαχωρισμό των δύο κατηγοριών, το κριτήριο κατάταξης βασίζεται στα σταθμισμένα διανύσματα του υπερεπιπέδου. Στη συνέχεια, το χαρακτηριστικό που αντιστοιχεί στο κριτήριο κατάταξης με τη μικρότερη τιμή αφαιρείται από τον χώρο χαρακτηριστικών, με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά να αποτελούν το σύνολο χαρακτηριστικών για την επόμενη επανάληψη. Αυτή η διαδικασία εξάλειψης επαναλαμβάνεται μέχρι να αφαιρεθούν διαδοχικά όλα τα χαρακτηριστικών που δεν πληρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις. Επιπλέον, η μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών RFE-CBR αξιολογεί τη συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών, διευκολύνοντας έτσι την πιθανή επιρροή τους στη μοντελοποίηση ταξινόμησης και ως εκ τούτου οδηγεί σε πιο ισχυρά αποτελέσματα [228]. Αφού ολοκληρωθεί ο αλγόριθμος, όλα τα χαρακτηριστικά ταξινομούνται με την αντίστροφη σειρά κατάργησης, αποτελώντας

επομένως το σύνολο κατάταξης επιλογής χαρακτηριστικών. Η επιλογή χαρακτηριστικών και οι επακόλουθες διαδικασίες ταξινόμησης εφαρμόστηκαν με τη χρήση της προσέγγισης Leave-One-Out Cross Validation (LOOCV) όπως παρουσιάζεται παρακάτω.

6.2.2 Ταξινόμηση

Η ακόλουθη ταξινόμηση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας αλγόριθμο SVM για τη διάκριση μεταξύ ασθενών με ΜΚΠ και υγιών εθελοντών. Εν συντομία, ο SVM είναι μια μέθοδος εποπτευόμενης μάθησης που χαρτογραφεί γνωστά δείγματα (σημεία δεδομένων, data points) σε έναν χώρο N-διάστατων και στη συνέχεια καθορίζει το βέλτιστο όριο απόφασης που διαχωρίζει τις κλάσεις διατηρώντας ένα μέγιστο περιθώριο μεταξύ του υπερεπίπεδου και των σημείων των δεδομένων εισόδου. Για να αντιμετωπιστούν οι περιπτώσεις στις οποίες τα δεδομένα εισόδου δεν είναι γραμμικά διαχωρισμένα, μπορεί να εφαρμοστεί ένας τροποποιημένος χώρος χαρακτηριστικών (κόλπο πυρήνα) με στόχο να μετασχηματίσει τη διάσταση των δεδομένων και με αυτόν τον τρόπο να προσδιορίσει το βέλτιστο μη γραμμικό υπερεπίπεδο. Σε αυτή την μελέτη, χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος SVM με πυρήνα συνάρτησης ακτινικής βάσης γκάους (rbf), λαμβάνοντας υπόψη τις μη γραμμικές αλληλεπιδράσεις και την εξάρτηση μεταξύ των δεδομένα και μεταξύ των διανυσμάτων των χαρακτηριστικών και του χώρου των χαρακτηριστικών [229]. Παρόμοια με τη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών, η ταξινόμηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με μια διαδικασία LOOCV για να μετριάξει τις εξαρτήσεις που σχετίζονται με το θέμα (subject-specific), επιτρέποντας ταυτόχρονα την ανίχνευση μεταβλητών που παραμένουν σταθερές ως προς το θέμα και είναι ικανές να κωδικοποιούν πληροφορίες που σχετίζονται με το ΜΚΠ. Ως εκ τούτου, ένα περιστατικό (που αντιστοιχεί σε ένα θέμα) θεωρήθηκε ως σετ δοκιμών, αφήνοντας τα υπόλοιπα να αποτελούν το σετ εκπαίδευσης με διαδοχικό τρόπο έτσι ώστε να χρησιμοποιηθούν όλες οι περιπτώσεις ως σετ δοκιμών. Κατά τη διάρκεια των διαδικασιών επιλογής των χαρακτηριστικών, ο αλγόριθμος RFE-CBR χρησιμοποιούσε μόνο τα δεδομένα από το σετ εκπαίδευσης, δημιουργώντας κατά συνέπεια 36 ταξινομημένα σύνολα χαρακτηριστικών. Με παρόμοιο τρόπο, τα μοντέλα SVM κατασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας τα σετ εκπαίδευσης, και η απόδοση εκτιμήθηκε εφαρμόζοντας τα σετ εκπαίδευσης στα παραγόμενα μοντέλα ταξινόμησης. Ως εκ τούτου, η απόδοση της ταξινόμησης αξιολογήθηκε με τον μέσο όρο των διαφορετικών μετρήσεων των μοντέλων SVM μεταξύ όλων των πτυχών. Αξίζει να σημειωθεί ότι λόγω της ανισορροπίας κλάσης στα δεδομένα μας, η χρήση της συμβατικής ακρίβειας ταξινόμησης (δηλαδή, οι συνολικές σωστές προβλέψεις, διαιρούμενες με τις συνολικές περιπτώσεις) δεν θα απόδιδε με επιτυχία την εγκυρότητα των μοντέλων SVM. Με βάση αυτή την προϋπόθεση, χρησιμοποιήθηκε η σταθμισμένη ακρίβεια (σύμφωνα με τον αριθμό των δειγμάτων κάθε κατηγορίας στο σύνολο δεδομένων) για την αξιολόγηση της απόδοσης της ταξινόμησης. Ωστόσο, για να αποφευχθεί η σύγχυση των αναγνωστών, η σταθμισμένη ακρίβεια θα αναφέρεται στο εξής ως ακρίβεια. Προκειμένου να προσδιοριστεί το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών, ακολουθήθηκε μια διαδικασία η οποία ξεκίνησε από ένα υποσύνολο μηδενικών χαρακτηριστικών και στο οποίο προσθέτονταν διαδοχικά τα χαρακτηριστικά τα οποία εμφανίζονταν πιο συχνά στην κατάταξη του RFE-CBR. Σε κάθε βήμα αυτής της διαδικασίας, δημιουργούνταν ένα μοντέλο SVM, το οποίο αξιολογούσε επαναλαμβανόμενα την απόδοση της ταξινόμησης, έως ότου ο χώρος χαρακτηριστικών να περιλαμβάνει όλα τα χαρακτηριστικά. Το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών θεωρήθηκε αυτό με την υψηλότερη ακρίβεια ταξινόμησης. Επιπλέον, για να επιτευχθεί η μέγιστη ακρίβεια, εφαρμόστηκε η ρύθμιση παραμέτρων του μοντέλου SVM. Σε αυτό το πλαίσιο, ο περιορισμός πλαισίου (box constraint) (C) μεταβλήθηκε από 10^{-2} έως

10^2 με λογαριθμικά βήματα, ενώ ο συντελεστής πυρήνα (kernel coefficient) (γ) χρησιμοποίησε ένα διαδοχικό βήμα 0,25 από 0,25 έως 4. Επιπλέον, για την αντιμετώπιση πιθανής υπερπροσαρμογής κατά τη διάρκεια των διαδικασιών ταξινόμησης, εφαρμόστηκαν 1000 τυχαία permutations στις κλάσεις (class labels) (κάτω από τον ίδιο σχεδιασμό LOOCV). Ως εκ τούτου, υπολογίστηκε μια εμπειρική κατανομή ακρίβειας ταξινόμησης και εκτιμήθηκε μια τιμή p υπολογίζοντας τον λόγο του αριθμού των permutations που πέτυχαν μεγαλύτερη ακρίβεια από τα αρχικά δείγματα προς τον αριθμό των συνολικών permutations [230].

6.2.3 επικύρωση της απόδοσης των επιλεγμένων χαρακτηριστικών.

Για μια πιο αυστηρή εκτίμηση ως προς την απόδοση των χαρακτηριστικών που επιλέχθηκαν, σε αυτή την μελέτη χρησιμοποιήσαμε επίσης διαφορετικές μεθόδους ταξινόμησης. Από αυτή την άποψη, η επίτευξη μιας υψηλής απόδοσης ταξινόμησης (παρά τον χρησιμοποιούμενο σχεδιασμό ταξινόμησης) θα αναδεικνύει τις ιδιότητες ευρείας κλίμακας των επιλεγμένων χαρακτηριστικών σε σχέση με την ικανότητά τους να διακρίνουν. Για αυτό τον λόγο και με στόχο την επικύρωση των επιλεγμένων χαρακτηριστικών πραγματοποιήθηκαν με την εφαρμογή του βέλτιστου υποσυνόλου που προέκυψε από τον RFE-CBR επιπλέον ταξινομήσεις με την χρήση των ταξινομητών linear SVM kernel, k-Nearest Neighbor (kNN), Linear Discriminant Analysis (LDA), and Random Forest (RF) και στην συνέχεια υπολογίστηκε η προκύπτουσα ακρίβεια τους.

6.3 Αποτελέσματα

6.3.1 Απόδοση ταξινόμησης

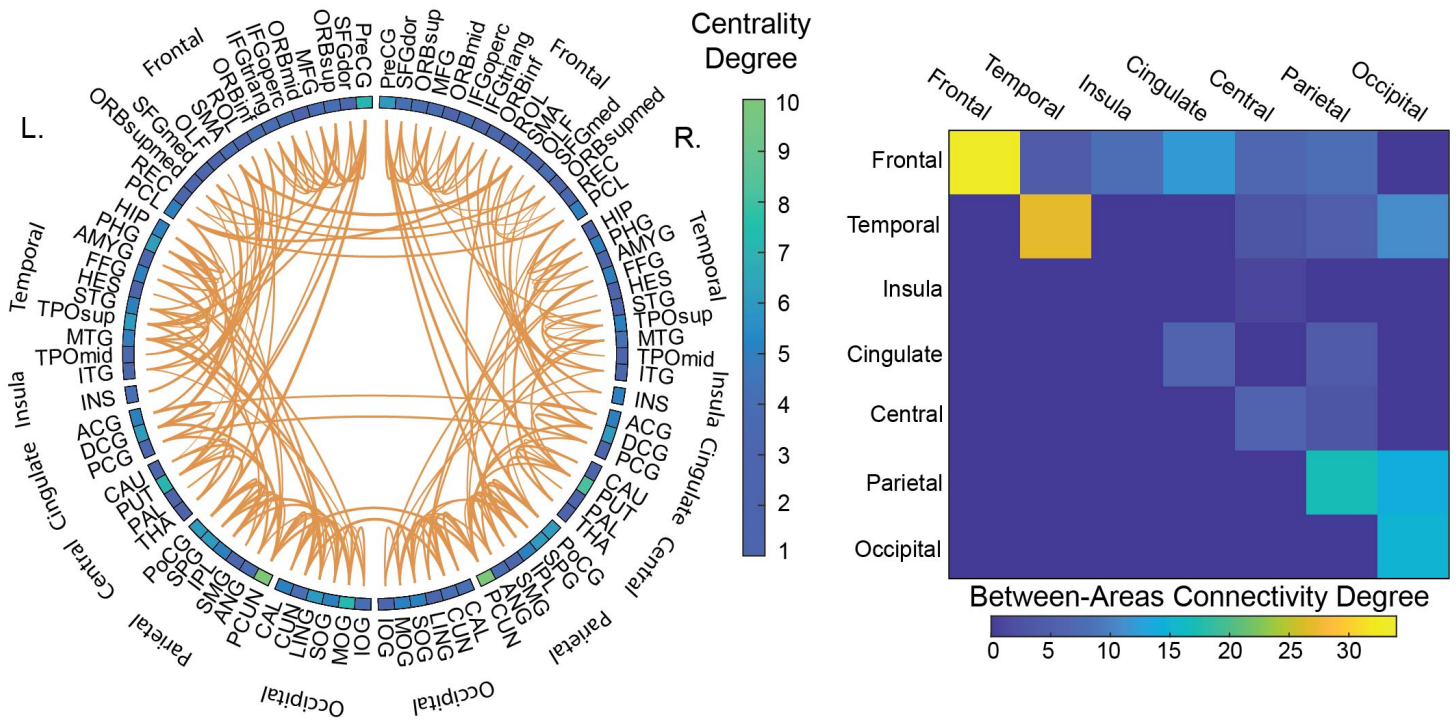
Σε αυτή την μελέτη προτείνεται ένα πλαίσιο επιλογής χαρακτηριστικών και ταξινόμησης, τα αποτελέσματα του οποίου παρουσιάζουν συνολικά υψηλή απόδοση. Συγκεκριμένα, η ταξινόμηση μεταξύ των ασθενών με ΜΚΠ και των υγιών εθελοντών πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τα εξαγόμενα από την δομική συνδεσιμότητα χαρακτηριστικά τα οποία ενσωματώθηκαν στο βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών. Το βέλτιστο μοντέλο ταξινόμησης πέτυχε ακρίβεια 0,91 (ευαισθησία = 0,91, ειδικότητα = 0,92) ($p < 0,001$, 1000 permutations), χρησιμοποιώντας 16 χαρακτηριστικά.

Πίνακας 6.1: Αποτελέσματα ταξινόμησης

Accuracy	Sensitivity	Specificity	F1-Score	Area Under Curve
0.91***	0.92	0.91	0.92	0.94

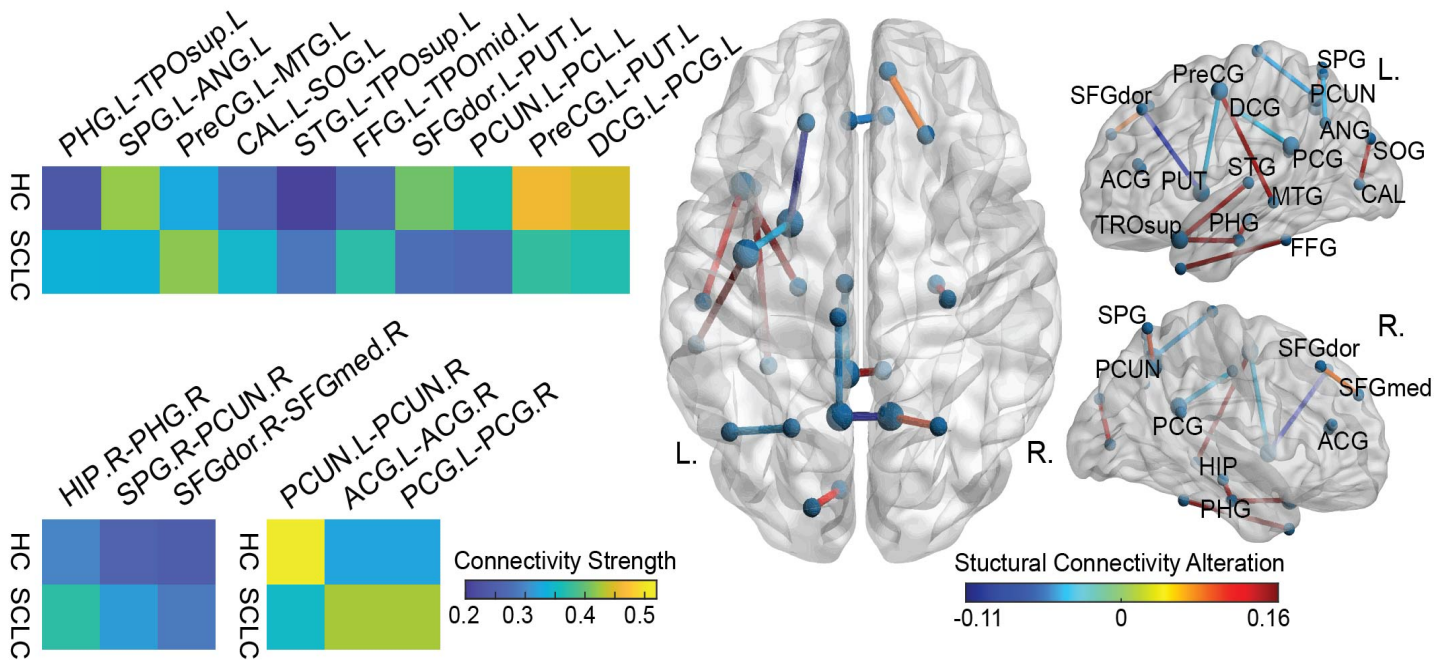
6.3.2 Χαρακτηριστικά δομικής συνδεσιμότητας

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, πριν από τις διαδικασίες επιλογής και ταξινόμησης χαρακτηριστικών, εφαρμόστηκε ένα όριο τουλάχιστον 75% μη μηδενικών τιμών για κάθε χαρακτηριστικό. Ως αποτέλεσμα, συνολικά 185 χαρακτηριστικά δομικής συνδεσιμότητας (τα οποία αντιστοιχούν σε 185 συνδέσεις μεταξύ διαφορετικών ROI) ενσωματώθηκαν στον αγωγό μηχανικής εκμάθησης. Αναλυτικά, οι κόμβοι περιλάμβαναν και τις 90 AAL περιοχές (ROI) με τον βαθμό κεντρικότητας (centrality degree) (δηλαδή, τον αριθμό των ακμών που συνδέονται σε κάθε ROI) να κυμαίνεται από 1 έως 10. Ένα ενδιαφέρον στοιχείο ήταν ότι και οι δύο περιπτώσεις στις οποίες ο βαθμός κεντρικότητας ήταν 10 αντιστοιχούν στην αριστερή και στη δεξιά περιοχή του προσφηνοειδές λόβιου. Επιπλέον, η πλειονότητα των συνδέσεων παρουσίασε μετωπική υπεροχή με τις 73 από τις 185 ακμές του δικτύου να αφορούν μετωπικές περιοχές, εκ των οποίων οι 34 από αυτές αφορούσαν μετωπικές προς μετωπικές συνδέσεις. Η ίδια τάση καταδεικνύεται τόσο για τις κροταφικές περιοχές (με 27 στους 50 (54%) των κροταφικών κόμβων να αναφέρονται σε κροταφικές προς κροταφικές συνδέσεις) όσο και για τις βρεγματικές συνδέσεις (με 17 από τους 51 (33%) βρεγματικούς κόμβους να αναφέρονται σε βρεγματικές προς βρεγματικές συνδέσεις). Αντίθετα, οι ινιακοί κόμβοι επέδειξαν κυριαρχία τόσο στις ινιακές προς ινιακές συνδέσεις (15 από τις 40) όσο και στις ινιακές προς βρεγματικές συνδέσεις (14 από τις 40), ενώ δεν διακρίθηκε σαφής τάση όσον αφορά την έλικα του προσαγωγίου, την νησιωτική έλικα και τις κεντρικές δομές. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι το συνολικό της δομικής συνδεσιμότητας έδειξε ένα ενδο-ημισφαιρικό μοτίβο με την πλειονότητα των ακμών (176 από τις 185) να βρίσκονται στο ίδιο ημισφαίριο, χωρίς όμως κανέναν ημισφαίριο να διακρίνεται ως κυρίαρχο (με 92 συνδέσεις από αριστερά προς τα αριστερά, και 84 από τα δεξιά προς τα δεξιά). Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στο σχήμα 6.1.



Σχήμα 6.1: Αριστερά παρουσιάζονται οι 185 συνδέσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών δομικής συνδεσιμότητας τα οποία προέκυψαν μετά την εφαρμογή του ορίου του 75% μη μηδενικών τιμών. Δεξιά ο πίνακας ο οποίος αντιστοιχεί στον αριθμό των συνδέσεων μεταξύ των περιοχών.

Το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών που εντοπίστηκε αποτελείται 16 συνολικά χαρακτηριστικά, καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε μια σύνδεση, μεταξύ 26 μοναδικών περιοχών του εγκεφάλου. Η πλειονότητα των επιλεγμένων χαρακτηριστικών αποτελείται από συνδέσεις μεταξύ σε μετωπιαίων (5), κροταφικών (5) και βρεγματικών (4) κόμβους, ενώ οι ακμές που περιλαμβάνουν τις περιοχές του νησιωτικής έλικας εξαιρέθηκαν από τον αλγόριθμο επιλογής χαρακτηριστικών. Όσον αφορά την ισχύ συνδεσιμότητας των χαρακτηριστικών, 9 από τα 16 παρουσίασαν αύξηση στην ομάδα των ασθενών με ΜΚΠ σε σύγκριση με τους υγιείς, ενώ 7 από 16 συνολική μείωση. Παρόλο που, λόγω του μικρού αριθμού χαρακτηριστικών, δεν ήταν δυνατή η επιβεβαίωση παρατηρήσιμης τάσης, όλες οι συνδέσεις που συνδέουν κροταφικές περιοχές εμφάνισαν μειωμένη ισχύ στους υγιείς σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών. Ως εκ τούτου, πραγματοποιήθηκε μεταγενέστερη στατιστική ανάλυση των τιμών συνδεσιμότητας (μέσω μονόδρομης ANOVA) σε όλα τα χαρακτηριστικά. Ωστόσο, η ANOVA δεν αποκάλυψε σημαντικές αλλοιώσεις ($p < 0,05$) μεταξύ των τάξεων με εξαίρεση την παραιπλόκαμια έλικα -προς- τον κροταφικό πόλο: Ανώτερη κροταφική έλικα και Προκεντρική έλικα -προς φακοειδές πυρήνα, κέλυφος (όλα τα προαναφερθέντα ROI βρίσκονται στα αριστερά ημισφαίριο). Σε αντίθεση με τα συνολικά χαρακτηριστικά, παρατηρήθηκε ενδοημισφαιρική υπεροχή στο αριστερό ημισφαίριο στο βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών, με 10 από τις ακμές να έχουν συνδέσεις από αριστερά προς τα αριστερά και 3 από δεξιά προς τα δεξιά, ενώ 3 συνδέσεις έδειξαν ένα δια-ημισφαιρικό μοτίβο (σύνδεση περιοχές μεταξύ των δύο ημισφαιρίων). Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στο σχήμα 6.2



Σχήμα 6.2: Τα 16 χαρακτηριστικά τα οποία επιλέχθηκαν σε συνδυασμό με την ισχύ συνδεσιμότητας τους.

6.3.3 Αποτελέσματα επικύρωσης

Όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη ενότητα, προκειμένου να εξακριβωθεί εάν το βέλτιστο υποσύνολο χαρακτηριστικών το οποίο προέκυψε από τον αλγόριθμο RFE-CBR μπορεί επιτύχει υψηλή απόδοση ταξινόμησης άσχετα με τη μέθοδο ταξινόμησης που χρησιμοποιήθηκε, εκτελέστηκαν διάφορα σχέδια μηχανικής εκμάθησης, και στην συνέχεια υπολογίστηκε η ακρίβεια τους. Αυτά περιλάμβαναν ταξινομητές γραμμικού πυρήνα SVM, kNN, LDA και RF με την αντίστοιχη ακρίβεια ταξινόμησης να παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Συνεπώς, όπως παρουσιάζεται στον πίνακα 2 όλες οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι κατάφεραν να επιτύχουν υψηλή ακρίβεια, ωστόσο καμία δεν ξεπέρασε την απόδοση του προτεινόμενου ταξινομητή Gaussian SVM. Επομένως σύμφωνα με τα παραπάνω μπορεί να υποθεθεί ότι τα χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήθηκαν επιδεικνύουν ευρείας κλίμακας ιδιότητες όσον αφορά την διακριτική τους ικανότητα και οι οποίες δεν σχετίζονται με τις υποκείμενες αλγοριθμικές διαδικασίες κάθε μεθόδου.

Πίνακας 6.2: Αποτελέσματα επικύρωσης της απόδοσης των επιλεγμένων χαρακτηριστικών με την χρήση διαφορετικών μεθόδων ταξινόμησης.

Classifier	Accuracy	Sensitivity	Specificity
SVM-gaussian	0.91	0.91	0.92
SVM-linear	0.82	0.79	0.86
k-NN	0.77	0.71	0.82
LDA	0.78	0.70	0.84
RF	0.75	0.73	0.76

6.4 Συμπεράσματα

Σε αυτή την μελέτη διερευνήθηκε η δυνατότητα πραγματοποίησης ταξινόμησης μεταξύ ασθενών που πάσχουν από ΜΚΠ και υγιών εθελοντών με την χρήση χαρακτηριστικών τα οποία προέκυψαν από την δομική συνδεσιμότητα του εγκεφάλου. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι τα χαρακτηριστικά των δομικών δικτύων συνδεσιμότητα σε συνδυασμό με την χρήση του ταξινομητή Gaussian SVM κατάφεραν να επιτύχουν υψηλής απόδοσης ταξινόμηση με ακρίβεια η οποία έφτασε στο 0.91. Επιπλέον με στόχο την επικύρωση των αποτελεσμάτων αυτών με τα χαρακτηριστικά αυτά εκτελέστηκαν και άλλα μοντέλα μηχανικής εκμάθησης με την χρήση διαφορετικών ταξινομητών όπως ταξινομητές γραμμικού πυρήνα SVM, kNN, LDA και RF. Τα αποτελέσματα της επικύρωσης έδειξαν ότι παρά την χρήση διαφορετικών ταξινομητών η απόδοση της ταξινόμησης παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα καθώς η ακρίβεια κυμάνθηκε μεταξύ του 0,75 ως 0,82 γεγονός που αναδεικνύει ότι τα χαρακτηριστικά των δομικών δικτύων παρουσιάζουν ευρείας κλίμακας ικανότητες διαχωρισμού οι οποίες είναι ανεξάρτητες από την μέθοδο ταξινόμησης η οποία θα χρησιμοποιηθεί.

Η ανάλυση της ταξινόμησης πραγματοποιήθηκε με την χρήση της τεχνικής της επιλογής χαρακτηριστικών. Τα χαρακτηριστικά αυτά τα οποία επιλέχθηκαν κατά την διάρκεια της ανάλυσης αποτελούνται από 16 ζεύγη συνδέσεων μεταξύ μετωπιαίων – κροταφικών, μετωπιαίων – βρεγματικών, μετωπιαίων – κεντρικών δομών καθώς και μετωπιαίων – μετωπιαίων, κροταφικών – κροταφικών, βρεγματικών – βρεγματικών, προσαγωγικών – προσαγωγικών και ινιακών – ινιακών περιοχών. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με τις προηγούμενες μας ΑΤΔ και ΛΑΜΣ μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στους ίδιους ασθενείς με ΜΚΠ [180], [231]. Πιο συγκεκριμένα τα αποτελέσματα της προσέγγισης της στατιστικής δικτύου έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΜΚΠ παρουσίασαν μειωμένη δομική συνδεσιμότητα (FA συνδέσεις) μεταξύ μετωπιαίων – κροταφικών, βρεγματικών – βρεγματικών, κροταφικών – κροταφικών και μετωπιαίων - μετωπιαίων περιοχών [231]. Ταυτόχρονα και τα αποτελέσματα της ΛΑΜΣ σε κατάσταση ηρεμίας έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν διαφορές στην λειτουργική συνδεσιμότητα (υπό καθώς και υπέρ συνδεσιμότητα) μεταξύ μετωπιαίων - κροταφικών, ινιακών - ινιακών και βρεγματικών – βρεγματικών συνδέσεων συνοδευόμενα από μειωμένο όγκο και πάχος της φαιάς ουσίας σε μετωπιαίες, κροταφικές, βρεγματικές και ινιακές περιοχές [180] γεγονός που καθιστά σαφές ότι τα χαρακτηριστικά τα οποία επιλέχθηκαν σχετίζονται με περιοχές που παρουσιάζουν δομικές αποκλείσεις και λειτουργικές αλλοιώσεις στους ασθενείς με ΜΚΠ.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφερθεί ότι ορισμένες από τις περιοχές οι οποίες επιλέχθηκαν ως χαρακτηριστικά έχουν συσχετιστεί με πολύ σημαντικές γνωσιακές λειτουργίες. Πιο συγκεκριμένα οι περιοχές του μετωπιαίου φλοιού μαζί με την μέση και την άνω μετωπιαία έλικα έχουν συσχετιστεί με λειτουργίες όπως η λειτουργική μνήμη (working memory), η προετοιμασία και η εκτέλεση εργασιών, η προσοχή και η συμπεριφορά [186], [232]. Η άνω κροταφική έλικα και η μέση κροταφική έλικα σχετίζονται με λειτουργίες όπως η λειτουργία της γλώσσας και των κοινωνικών γνωστικών διαδικασιών, η επεξεργασία σημασιολογικής μνήμης και η οπτική αντίληψη [219], [233]. Οι περιοχές του φλοιού του προσαγωγίου συμπεριλαμβανομένων του πρόσθιου και οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου έχουν συνδεθεί με λειτουργίες που αφορούν το συναίσθημα, την αίσθηση και την δράση (λήψη αποφάσεων) [234]. Επιπλέον ο ιππόκαμπος και ο παραιππόκαμπος έχουν συνδεθεί με λειτουργίες που σχετίζονται με το συναίσθημα, την μάθηση και την επεισοδιακή μνήμη

[235], [236] ενώ και το προσφηνοειδές λόβιο έχει επίσης συσχετιστεί με τη ανάκτηση της επεισοδιακής μνήμης καθώς επίσης και με την οπτικοχωρική αντίληψη [237]. Τέλος, ο ινιακός λοβός συμπεριλαμβανομένης της άνω ινιακής έλικας έχει συσχετιστεί με λειτουργίες που αφορούν την οπτικοχωρική επεξεργασία, την αναγνώριση προσώπων και τον σχηματισμό μνήμης [238]. Η σημαντικότητα της επιλογής αυτών των περιοχών ως χαρακτηριστικών βασίζεται στο γεγονός ότι οι προηγούμενες ΑΤΔ και ΛΑΜΣ μελέτες οι οποίες έχουν εφαρμοστεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά την χημειοθεραπεία αναφέρουν ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχές που σχετίζονται με την προσοχή, τη γλώσσα και τη μνήμη [75], [76]. Επιπλέον μελέτες που έχουν εφαρμοστεί σε ασθενείς με καρκίνο μετά την χημειοθεραπεία αναφέρουν ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη συγκέντρωση και λειτουργίες οπτικής μνήμης [81], [239] γεγονός που αναδεικνύει ότι η επιλογή αυτών των περιοχών ως χαρακτηριστικά και ο συνδυασμός τους με τις προηγούμενες μας μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν στις ίδιες περιοχές δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες υποδηλώνουν ότι και οι ασθενείς με ΜΚΠ μπορεί να υποφέρουν από παρόμοιους τύπους λειτουργικών ελλειμμάτων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

7.1 Συμπεράσματα

Η παρούσα διδακτορική διατριβή διακρίνεται σε τρεις μελέτες? πειράματα τα οποία εφαρμόστηκαν με στόχο την μελέτη της επίδρασης της χημειοθεραπείας στον εγκέφαλο ασθενών που πάσχουν από ΜΚΠ. Το πρώτο πείραμα βασίστηκε στην εφαρμογή μιας πολυτροπικής ανάλυσης της Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού η οποία περιλάμβανε την αξιοποίηση συγχρόνων τεχνικών απεικόνισης όπως η ΑΤΔ, η ΔΑΜΣ και η ΛΑΜΣ. Πιο συγκεκριμένα η ανάλυση της ΑΤΔ πραγματοποιήθηκε με την χρήση δυο τεχνικών της ντετερμινιστικής ανάλυσης και της ανάλυσης σε επίπεδο ογκοστοιχείου. Οι δύο αναλύσεις αυτές είχαν ως στόχο την μελέτη της ύπαρξης αποδιοργάνωσης της αρχιτεκτονικής των δεσμίδων της λευκής ουσίας του εγκεφάλου των ασθενών. Μετά τα απαραίτητα βήματα προεπεξεργασίας των δεδομένων τα οποία περιλάμβαναν τις διορθώσεις ως προς τον θόρυβο και την κίνηση έλαβε χώρα η ντετερμινιστική ανάλυση με την πραγματοποίηση δεσμιδογραφίας ολόκληρου του εγκεφάλου η οποία ακολουθήθηκε από τον σχεδιασμό κατάλληλων περιοχών ενδιαφέροντος από τα τις οποίες προέκυψαν οι 9 γνώστες (ανά ημισφαίριο) δεσμίδες του εγκεφάλου όπου από κάθε δεσμίδα εξήχθη η τιμή της κλασματικής ανισορροπίας FA (το FA αποτελεί το πιο αντιπροσωπευτικό μέτρο της ακεραιότητας της λευκής ουσίας) και στην συνέχεια για κάθε δεσμίδα πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση μεταξύ της ομάδας των ασθενών και των υγιών εθελοντών. Από την άλλη μεριά όσον αφορά την ανάλυση στο επίπεδο του ογκοστοιχείου πρώτα βρέθηκαν τα voxel τα οποία παρουσιάζουν διαφορά ως προς την τιμή του FA μεταξύ των δύο ομάδων και στην συνέχεια με την χρήση ενός άτλαντα αντιστοιχήθηκαν στις δεσμίδες στις οποίες ανήκουν αυτά τα voxel. Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν μειωμένη κλασματικής ανισορροπίας FA σε αρκετές δεσμίδες οι οποίες συνδέονται με πολύ σημαντικές λειτουργίες όπως η εμπρόσθια θαλαμική ακτινοβολία και η τοξοειδής δεσμίδα οι οποίες έχουν συσχετιστεί με την προσοχή, την γλώσσα και την μνήμη [159], [160] η φλοιοντωιαία δεσμίδα η οποία σχετίζεται με τον έλεγχο της κίνησης [162] και η αγκιστροειδής δεσμίδα η οποία σχετίζεται με την διαδικασία της λήψης αποφάσεων [163] και τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν μια σαφή ένδειξη της αποδιοργάνωσης της λευκής ουσίας. Το επόμενο βήμα του πειράματος περιλάμβανε την κατάτμηση του εγκεφάλου σε 84 περιοχές και την πραγματοποίηση αξιολόγησης του όγκου και του πάχους της φαιάς ουσίας με στόχο της διαπίστωση της ύπαρξης δομικών καταστροφών στον εγκέφαλο των ασθενών. Τέλος η ανάλυση των δεδομένων της ΛΑΜΣ σε συνδυασμό με την χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson ως μέτρο λειτουργικής συνδεσιμότητας κατέστησε δυνατή την μελέτη της ύπαρξης λειτουργικών ελλειμάτων. Τα αποτελέσματα των δυο αυτών αναλύσεων έδειξαν ότι οι ασθενείς παρουσίασαν διαφορετική λειτουργική συνδεσιμότητα σε συνδέσεις μεταξύ βρεγματικών (parietal), κροταφικών (temporal) και ινιακών (occipital) περιοχών και στις οποίες ο όγκος και το πάχος της φαιάς ουσίας των ασθενών ήταν μειωμένα. Η σημαντικότητα αυτών αποτελεσμάτων έγκειται στο γεγονός ότι παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά την χημειοθεραπεία και αυτές οι περιοχές έχουν συσχετιστεί με λειτουργίες που αφορούν την λειτουργική μνήμη, την προετοιμασία και την εκτέλεση εργασιών, την προσοχή και την συμπεριφορά [166]. Τα συνολικά αυτά αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η πολυτροπική αυτή ανάλυση εκμεταλλευόμενη την συμπληρωματική φύση των διαφορετικών μεθόδων

μπορεί να παρέχει πρόσθετες πληροφορίες σε σχέση με τους μηχανισμούς απόκρισης του εγκεφάλου.

Στο δεύτερο πείραμα εφαρμόστηκε η σύνδεση της ΑΤΔ με την θεωρία των γράφων. Πρόκειται για μια νέα πολύ σύγχρονη τεχνική η οποία βασίζεται στο γεγονός ότι ο εγκέφαλος μπορεί να προσομοιωθεί με ένα δίκτυο το οποίο αποτελείται από κόμβους (περιοχές του εγκεφάλου) και ακμές (δεσμίδες της λευκής ουσίας) και επιτρέπει με αυτών τον τρόπο την μελέτη της τοπολογικής οργάνωσης των δομικών δικτύων της λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Το αποτέλεσμα της εφαρμογής του συνδυασμού της ΑΤΔ και της θεωρίας των γράφων είναι η κατασκευή δομικών δικτύων του εγκεφάλου από την οποία στην συνέχεια εξάγονται τα μετρητικά στοιχεία τα οποία επιτρέπουν την μελέτη αυτών των δικτύων. Πιο συγκεκριμένα τα μετρητικά στοιχεία τα οποία μελετήθηκαν στο δικό μας πείραμα ήταν το μέσο μήκος διαδρομής, ο συντελεστής ομαδοποίησης, η αποδοτικότητα σε τοπικό και ευρείας κλίμακας επίπεδο και οι κόμβοι υψηλής συνδεσιμότητας. Στην συνέχεια μελετήθηκε η ύπαρξη προϋποθέσεων μικρόκοσμου με την κατασκευή 100 τυχαία δικτύων τα οποία συγκρίθηκαν με αυτά των ασθενών και των υγείων εθελοντών. Τέλος με την εφαρμογή μιας τεχνικής η οποία ονομάζεται στατιστική βάση δικτύων μελετήθηκε η ύπαρξη διαφορών στην δομική συνδεσιμότητα μεταξύ του εγκεφάλου των ασθενών και των υγείων. Τα αποτελέσματα αυτού του πειράματος έδειξαν ότι και οι δύο ομάδες συμμετεχόντων πληρούσαν τις ιδιότητες μικρόκοσμου γεγονός το οποίο βρίσκεται σε συμφωνία με την βιβλιογραφία όπου οι ιδιότητες μικρόκοσμου έχουν μελετηθεί σε ένα ευρύ φάσμα ασθενειών [191], [194], [196], [208], και στηρίζουν την άποψη ότι ο εγκέφαλος παρουσιάζει υψηλή ανθεκτικότητα και συνεχίζει να διατηρεί τις ιδιότητες αυτές ανεξάρτητα από την ασθένεια και την θεραπεία η οποία ακολουθείτε [196]. επίσης, οι ασθενείς εμφάνισαν μειωμένο συντελεστή ομαδοποίησης, μειωμένη τοπική αποδοτικότητα και μειωμένο degree καθώς επίσης και αυξημένο κοντινότερο μήκος διαδρομής σε σύγκριση με τους υγείς. Παρόμοια ευρήματα έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία και σε άλλου είδους ασθένειες η θεραπεία των οποίων σε κάποιες από αυτές περιλάμβανε την χρήση της χημειοθεραπείας [194] ενώ σε κάποιες άλλες όχι [196] γεγονός που υποδηλώνει ότι τέτοιου είδους απεικονιστικά ευρήματα θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως ένας πιο γενικός δείκτης νευρολογικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον οι δυο ομάδες παρουσίασαν διαφορετική κατανομή των κόμβων υψηλής συνδεσιμότητας (hub). Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς παρουσίασαν 3 Hub λιγότερα από τους υγείς τα οποία ήταν η άνω μετωπιαία έλικα (Superior frontal gyrus), ο θάλαμος (Thalamus) και η άνω κροταφική έλικα (Superior temporal gyrus) γεγονός το οποίο αποτελεί σαφή ένδειξη της αποδιοργάνωσης του εγκεφάλου των ασθενών με ΜΚΠ καθώς τα Hub αυτά έχουν συσχετιστεί με πολύ σημαντικές λειτουργίες όπως η συγκέντρωση – προσοχή, η γλώσσα και η μνήμη, όπου διαταραχές αυτών των λειτουργιών έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά την χημειοθεραπεία [75], [76]. Επομένως τα ευρήματα μας αυτά καθιστούν σαφές ότι υπάρχει πιθανότητα και οι ασθενείς με ΜΚΠ να μαστίζονται από τέτοιου είδους λειτουργικά ελλείμματα. Τέλος οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μειωμένη δομική συνδεσιμότητα σε περιοχές στις οποίες σύμφωνα με το προηγούμενο πείραμα μας οι ίδιοι ασθενείς είχαν παρουσιάσει και διαφορετική λειτουργική συνδεσιμότητα. Η σημαντικότητα αυτών των ευρημάτων έγκειται στο γεγονός ότι ο συνδυασμός των δύο αυτών αποτελεσμάτων υποδηλώνει την πιθανή ύπαρξη αλληλεπιδράσεων μεταξύ δομικής και λειτουργικής συνδεσιμότητας και κατ' επέκταση μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας.

Το τρίτο και τελευταίο πείραμα αυτή της διατριβής ήταν η ανάπτυξη μεθόδων Μηχανικής εκμάθησης οι οποίοι σαν είσοδο λάμβαναν τα δομικά δίκτυα τα οποία τα οποία δημιουργήθηκαν στην προηγούμενη ανάλυση και σαν στόχο είχαν την επίτευξη ταξινόμησης μεταξύ ασθενών με ΜΚΠ και υγείων. Πιο συγκεκριμένα στα δεδομένα των δομικών δικτύων εφαρμόστηκε ένας αλγόριθμος RFE-CBR ο οποίος σαν στόχο είχε την εξάλειψη των περιττών χαρακτηριστικών και την επιλογή των απαραίτητων (feature selection). Ο αλγόριθμος αυτός κατέληξε στην επιλογή 16 χαρακτηριστικών (ζεύγη περιοχών) τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στην περεταίρω ανάλυση. Τα 16 αυτά χαρακτηριστικά τροφοδότησαν έναν ταξινομητή Gaussian SVM ο οποίος κατάφερε να διακρίνει τους ασθενείς από τους υγιείς επιτυγχάνοντας υψηλή απόδοση ταξινόμησης με ακρίβεια 0.91. Στην συνέχεια με στόχο την επικύρωση της απόδοσης αυτών των χαρακτηριστικών εκτελέστηκαν και άλλα μοντέλα μηχανικής εκμάθησης τροφοδοτούμενα με αυτά τα 16 χαρακτηριστικά χρησιμοποιώντας ταξινομητές γραμμικού πυρήνα SVM, kNN, LDA και RF. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης έδειξαν ότι η απόδοση της ταξινόμησης παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα με την ακρίβεια να κυμαίνεται μεταξύ του 0.72 ως 0.82 ανάλογα με τον ταξινομητή ο οποίος χρησιμοποιήθηκε γεγονός το οποίο αναδεικνύει ότι τα χαρακτηριστικά των δικτύων παρουσιάζουν υψηλή ικανότητα διαχωρισμού η οποία είναι ανεξάρτητη από τον ταξινομητή ο οποίος θα χρησιμοποιηθεί. Τέλος ένα επιπλέον στοιχείο της ανάλυσης αυτής ήταν ότι τα 16 χαρακτηριστικά τα οποία επιλέχθηκαν αποτελούνται από ζεύγη περιοχών του εγκεφάλου όπου στα προηγούμενα πειράματά μας στις ίδιες περιοχές οι ασθενείς παρουσίασαν δομικές λειτουργικές αλλοιώσεις και στην βιβλιογραφία οι ίδιες περιοχές μετά την χημειοθεραπεία έχουν συσχετιστεί με διαταραχές οι οποίες επηρεάζουν την γλώσσα την συγκέντρωση και την μνήμη.

Από όσο γνωρίζουμε βιβλιογραφικά αυτή η έρευνα αποτελεί την πρώτη απόπειρα εφαρμογής συνδυαστικής μελέτης σε ασθενείς με ΜΚΠ μετά την χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης παρουσιάζουν ένα μοτίβο ισχυρών δομικών και λειτουργικών αλλοιώσεων του εγκεφάλου των ασθενών και παρέχουν μια νέα γνώση ως προς την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών επίδρασης και των επιπτώσεων της χημειοθεραπείας στον ανθρώπινο εγκέφαλο και η οποία μπορεί μελλοντικά να βοηθήσει στην βελτιστοποίηση των φαρμακοθεραπευτικών σχημάτων.

7.2 Μελλοντικές προοπτικές

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έρχεται να προστεθεί σε μια πολύ μικρή μέχρι στιγμής συλλογή ερευνών οι οποίες μελετούν τον ΜΚΠ και τα αποτελέσματα της δείχνουν ένα μοτίβο δομικών και λειτουργικών ελλειμάτων του εγκεφάλου των ασθενών μετά την χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να αποτελέσουν την βάση για την μελλοντική συσχέτιση των δομικών και λειτουργικών αλλοιώσεων με γνωστικές δυσλειτουργίες, όπου λόγω της έλλειψης πληροφοριών σχετικά με τις γνωστικές επιδόσεις των ασθενών με ΜΚΠ δεν κατάφεραν να πραγματοποιηθούν σε αυτή την μελέτη. Έτσι προτείνεται στις μελλοντικές εργασίες η ενσωμάτωση στο πρωτόκολλο συλλογής των δεδομένων και η λήψη γνωστικών αξιολογήσεων. Επιπλέον επειδή υπάρχει μια σύγχυση στην βιβλιογραφία σχετικά με τους μηχανισμούς στους οποίους αποδίδονται αυτές οι αλλοιώσεις καθώς κάποιες από αυτές δεν μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στην χημειοθεραπεία αλλά πρέπει να συνυπολογιστεί και η επίδραση του ίδιου του καρκίνου συνιστάται η λήψη δεδομένων κατά την διάρκεια εξέλιξης της νόσου. Πιο συγκεκριμένα προτείνουμε την πραγματοποίηση μιας λήψης στα αρχικά στάδια της νόσου και πριν την

εφαρμογή της χημειοθεραπείας, μια λήψη αμέσως μετά το πέρας της χημειοθεραπείας και τέλος μια λήψη μετά την ολοκλήρωση της ΠΚΑ. Με αυτό τον τρόπο η σύγκριση και η εύρεση διαφορών μεταξύ των λήψεων και την διαδικασία εξέλιξης της θα μπορέσει να προσδιορίσει επακριβώς των μηχανισμό στον οποίο οφείλεται η κάθε διαφορά.

Τέλος επειδή αυτή είναι η πρώτη εργασία η οποία μελέτησε την τοπολογική οργάνωση των δομικών δικτύων της λευκής ουσίας στην περίπτωση των ασθενών με ΜΚΠ χρειάζεται βαθύτερη έρευνα ως προς αυτή την κατεύθυνση, καθώς τα αποτελέσματα μας σε συνδυασμό με την βιβλιογραφία δείχνουν ότι τα μετρητικά αυτά στοιχεία μπορούν να αποτελέσουν έναν σημαντικό δείκτη νευρολογικής δυσλειτουργίας ο οποίος σχετίζεται με την πορεία και την εξέλιξη της νόσου.

Δημοσιεύσεις

- 1) Mentzelopoulos, A., Gkiatis, K., Karanasiou, I. *et al.* Chemotherapy-Induced Brain Effects in Small-Cell Lung Cancer Patients: A Multimodal MRI Study. *Brain Topogr* **34**, 167–181 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10548-020-00811-3>
- 2) Mentzelopoulos, A., Karanasiou, I., Papathanasiou, M. *et al.* A Comparative Analysis of White Matter Structural Networks on SCLC Patients After Chemotherapy. *Brain Topogr* **35**, 352–362 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10548-022-00892-2>

Βιβλιογραφία

- [1] E. Rodriguez and R. C. Lilenbaum, 'Small Cell Lung Cancer: Past, Present, and Future', *Curr. Oncol. Rep.*, vol. 12, no. 5, pp. 327–334, Sep. 2010, doi: 10.1007/s11912-010-0120-5.
- [2] J. P. van Meerbeeck, D. A. Fennell, and D. K. De Ruyscher, 'Small-cell lung cancer', *The Lancet*, vol. 378, no. 9804, pp. 1741–1755, Nov. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60165-7.
- [3] G. Kalemkerian, 'Small Cell Lung Cancer', *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 37, no. 05, pp. 783–796, Oct. 2016, doi: 10.1055/s-0036-1592116.
- [4] R. Govindan *et al.*, 'Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database', *J. Clin. Oncol.*, Sep. 2016, doi: 10.1200/JCO.2005.04.4859.
- [5] S. Navada, P. Lai, A. G. Schwartz, and G. P. Kalemkerian, 'Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database', *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 18_suppl, pp. 7082–7082, Jun. 2006, doi: 10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7082.
- [6] W. L. Watson and J. W. Berg, 'Oat cell lung cancer', *Cancer*, vol. 15, pp. 759–768, Aug. 1962, doi: 10.1002/1097-0142(196207/08)15:4<759::aid-cnrc2820150410>3.0.co;2-6.
- [7] D. M. Jackman and B. E. Johnson, 'Small-cell lung cancer', *The Lancet*, vol. 366, no. 9494, pp. 1385–1396, Oct. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67569-1.
- [8] B. G. Campling *et al.*, 'Secretion of atrial natriuretic peptide and vasopressin by small cell lung cancer', *Cancer*, vol. 75, no. 10, pp. 2442–2451, May 1995, doi: 10.1002/1097-0142(19950515)75:10<2442::aid-cnrc2820751009>3.0.co;2-q.
- [9] B. E. Johnson *et al.*, 'A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy', *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 156, no. 5, pp. 1669–1678, Nov. 1997, doi: 10.1164/ajrccm.156.5.96-10075.
- [10] J. M. George, C. C. Capen, and A. S. Phillips, 'Biosynthesis of vasopressin in vitro and ultrastructure of a bronchogenic carcinoma. Patient with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone', *J. Clin. Invest.*, vol. 51, no. 1, pp. 141–148, Jan. 1972, doi: 10.1172/JCI106784.
- [11] A. J. Gross *et al.*, 'Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium', *Cancer Res.*, vol. 53, no. 1, pp. 67–74, Jan. 1993.
- [12] K. Kamoi *et al.*, 'Atrial natriuretic peptide in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and with diabetes insipidus', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 70, no. 5, pp. 1385–1390, May 1990, doi: 10.1210/jcem-70-5-1385.
- [13] F. A. Shepherd, J. Laskey, W. K. Evans, P. E. Goss, E. Johansen, and F. Khamsi, 'Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 10, no. 1, pp. 21–27, Jan. 1992, doi: 10.1200/JCO.1992.10.1.21.
- [14] P. M. Stewart *et al.*, 'ACTH precursors characterize the ectopic ACTH syndrome', *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 40, no. 2, pp. 199–204, Feb. 1994, doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02468.x.
- [15] E. Sher *et al.*, 'Specificity of calcium channel autoantibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome', *Lancet Lond. Engl.*, vol. 2, no. 8664, pp. 640–643, Sep. 1989, doi: 10.1016/s0140-6736(89)90893-3.

- [16] E. H. Lambert and D. Elmqvist, 'Quantal components of end-plate potentials in the myasthenic syndrome', *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 183, pp. 183–199, Sep. 1971, doi: 10.1111/j.1749-6632.1971.tb30750.x.
- [17] C. H. Chalk, N. M. Murray, J. Newsom-Davis, J. H. O'Neill, and S. G. Spiro, 'Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma', *Neurology*, vol. 40, no. 10, pp. 1552–1556, Oct. 1990, doi: 10.1212/wnl.40.10.1552.
- [18] M. Zelen, 'Keynote address on biostatistics and data retrieval', *Cancer Chemother. Rep. [3]*, vol. 4, no. 2, pp. 31–42, Mar. 1973.
- [19] R. A. Stahel *et al.*, 'Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report', *Lung Cancer*, vol. 5, no. 4, pp. 119–126, Dec. 1989, doi: 10.1016/0169-5002(89)90156-6.
- [20] S. B. Edge and C. C. Compton, 'The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM', *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 17, no. 6, pp. 1471–1474, Jun. 2010, doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.
- [21] E. Vallières *et al.*, 'The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer', *J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer*, vol. 4, no. 9, pp. 1049–1059, Sep. 2009, doi: 10.1097/JTO.0b013e3181b27799.
- [22] J. P. Chute, T. Chen, E. Feigal, R. Simon, and B. E. Johnson, 'Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 17, no. 6, pp. 1794–1801, Jun. 1999, doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1794.
- [23] P. A. Jänne *et al.*, 'Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America', *Cancer*, vol. 95, no. 7, pp. 1528–1538, Oct. 2002, doi: 10.1002/cncr.10841.
- [24] M. Tondini and A. Rizzi, 'Small-cell lung cancer: importance of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of complete remission', *Tumori*, vol. 75, no. 3, pp. 266–268, Jun. 1989.
- [25] A. M. Jones, I. M. Hanson, G. R. Armstrong, and B. R. O'Driscoll, 'Value and accuracy of cytology in addition to histology in the diagnosis of lung cancer at flexible bronchoscopy', *Respir. Med.*, vol. 95, no. 5, pp. 374–378, May 2001, doi: 10.1053/rmed.2001.1051.
- [26] M. M. Hochstenbag, A. Twijnstra, J. T. Wilmink, E. F. Wouters, and G. P. ten Velde, 'Asymptomatic brain metastases (BM) in small cell lung cancer (SCLC): MR-imaging is useful at initial diagnosis', *J. Neurooncol.*, vol. 48, no. 3, pp. 243–248, Jul. 2000, doi: 10.1023/a:1006427407281.
- [27] (G.E.) RICHARDSON *et al.*, 'Application of an algorithm for staging small-cell lung cancer can save one third of the initial evaluation costs.', *Appl. Algorithm Staging Small-Cell Lung Cancer Can Save One Third Initial Eval. Costs*, 1993.
- [28] A. T. Turrisi *et al.*, 'Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide', *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 4, pp. 265–271, Jan. 1999, doi: 10.1056/NEJM199901283400403.
- [29] W. Fox and J. G. Scadding, 'Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of bronchus. Ten-year follow-up', *Lancet Lond. Engl.*, vol. 2, no. 7820, pp. 63–65, Jul. 1973, doi: 10.1016/s0140-6736(73)93260-1.

- [30] C. F. Mountain, 'Clinical biology of small cell carcinoma: relationship to surgical therapy', *Semin. Oncol.*, vol. 5, no. 3, pp. 272–279, Sep. 1978.
- [31] F. A. Shepherd, R. J. Ginsberg, R. Feld, W. K. Evans, and E. Johansen, 'Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience', *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 101, no. 3, pp. 385–393, Mar. 1991.
- [32] F. Rea *et al.*, 'Long term results of surgery and chemotherapy in small cell lung cancer', *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.*, vol. 14, no. 4, pp. 398–402, Oct. 1998, doi: 10.1016/s1010-7940(98)00203-6.
- [33] M. H. Cohen *et al.*, 'Cyclic alternating combination chemotherapy for small cell bronchogenic carcinoma', *Cancer Treat. Rep.*, vol. 63, no. 2, pp. 163–170, Feb. 1979.
- [34] O. M. Salazar, G. J. Yee, and R. G. Slawson, 'Radiation therapy for chest recurrences following induction chemotherapy in small cell lung cancer', *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 21, no. 3, pp. 645–650, Aug. 1991, doi: 10.1016/0360-3016(91)90682-t.
- [35] S. Sundstrøm *et al.*, 'Cisplatin and Etoposide Regimen Is Superior to Cyclophosphamide, Epirubicin, and Vincristine Regimen in Small-Cell Lung Cancer: Results From a Randomized Phase III Trial With 5 Years' Follow-Up', *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 24, pp. 4665–4672, Dec. 2002, doi: 10.1200/JCO.2002.12.111.
- [36] M. Takada *et al.*, 'Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 14, pp. 3054–3060, Jul. 2002, doi: 10.1200/JCO.2002.12.071.
- [37] D. C. Ihde *et al.*, 'Prospective randomized comparison of high-dose and standard-dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small-cell lung cancer', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 12, no. 10, pp. 2022–2034, Oct. 1994, doi: 10.1200/JCO.1994.12.10.2022.
- [38] N. Murray *et al.*, 'Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 11, no. 2, pp. 336–344, Feb. 1993, doi: 10.1200/JCO.1993.11.2.336.
- [39] M. J. Byrne *et al.*, 'Maintenance chemotherapy in limited small cell lung cancer: a randomised controlled clinical trial', *Br. J. Cancer*, vol. 60, no. 3, pp. 413–418, Sep. 1989, doi: 10.1038/bjc.1989.296.
- [40] G. Giaccone *et al.*, 'Maintenance chemotherapy in small-cell lung cancer: long-term results of a randomized trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 11, no. 7, pp. 1230–1240, Jul. 1993, doi: 10.1200/JCO.1993.11.7.1230.
- [41] J. P. Pignon *et al.*, 'A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer', *N. Engl. J. Med.*, vol. 327, no. 23, pp. 1618–1624, Dec. 1992, doi: 10.1056/NEJM199212033272302.
- [42] B. Jeremic, Y. Shibamoto, L. Acimovic, and S. Milisavljevic, 'Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 15, no. 3, pp. 893–900, Mar. 1997, doi: 10.1200/JCO.1997.15.3.893.
- [43] A. Aupérin *et al.*, 'Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group', *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, no. 7, pp. 476–484, Aug. 1999, doi: 10.1056/NEJM199908123410703.

- [44] J. C. Breneman *et al.*, 'Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. Results of a single institution series', *Cancer*, vol. 79, no. 3, pp. 551–557, Feb. 1997, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970201)79:3<551::aid-cnrcr18>3.0.co;2-2.
- [45] B. Li *et al.*, 'Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer', *Int. J. Cancer*, vol. 90, no. 1, pp. 37–45, Feb. 2000.
- [46] K. S. Albain, J. J. Crowley, M. LeBlanc, and R. B. Livingston, 'Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 9, pp. 1563–1574, Sep. 1990, doi: 10.1200/JCO.1990.8.9.1563.
- [47] K. Noda *et al.*, 'Irinotecan plus Cisplatin Compared with Etoposide plus Cisplatin for Extensive Small-Cell Lung Cancer', *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 2, pp. 85–91, Jan. 2002, doi: 10.1056/NEJMoa003034.
- [48] N. Hanna *et al.*, 'Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 13, pp. 2038–2043, May 2006, doi: 10.1200/JCO.2005.04.8595.
- [49] J. R. Eckardt *et al.*, 'Comparable activity with oral topotecan/cisplatin (TC) and IV etoposide/cisplatin (PE) as treatment for chemotherapy-naïve patients (pts) with extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Final results of a randomized phase III trial (389)', *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 16_suppl, pp. 7003–7003, Jun. 2005, doi: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.7003.
- [50] P. J. Loehrer *et al.*, 'Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 13, no. 10, pp. 2594–2599, Oct. 1995, doi: 10.1200/JCO.1995.13.10.2594.
- [51] J. L. Pujol *et al.*, 'Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study', *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 93, no. 4, pp. 300–308, Feb. 2001, doi: 10.1093/jnci/93.4.300.
- [52] R. Arriagada *et al.*, 'Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer', *N. Engl. J. Med.*, vol. 329, no. 25, pp. 1848–1852, Dec. 1993, doi: 10.1056/NEJM199312163292504.
- [53] S. Fetscher *et al.*, 'Dose-intensive therapy with etoposide, ifosfamide, cisplatin, and epirubicin (VIP-E) in 107 consecutive patients with limited- and extensive-stage non-small-cell lung cancer', *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 8, no. 1, pp. 57–64, Jan. 1997, doi: 10.1023/a:1008209713568.
- [54] A. Elias *et al.*, 'Dose-intensive therapy for limited-stage small-cell lung cancer: long-term outcome', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 17, no. 4, p. 1175, Apr. 1999, doi: 10.1200/JCO.1999.17.4.1175.
- [55] Y. Humblet *et al.*, 'Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in selected small-cell carcinoma of the lung: a randomized study', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 5, no. 12, pp. 1864–1873, Dec. 1987, doi: 10.1200/JCO.1987.5.12.1864.
- [56] M. L. Slevin *et al.*, 'A randomized trial to evaluate the effect of schedule on the activity of etoposide in small-cell lung cancer', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 7, no. 9, pp. 1333–1340, Sep. 1989, doi: 10.1200/JCO.1989.7.9.1333.
- [57] F. Cavalli, R. W. Sonntag, F. Jungi, H. J. Senn, and K. W. Brunner, 'VP-16-213 monotherapy for remission induction of small cell lung cancer: a randomized trial using three dosage schedules', *Cancer Treat. Rep.*, vol. 62, no. 3, pp. 473–475, Mar. 1978.

- [58] A. A. Miller *et al.*, 'Schedule dependency of 21-day oral versus 3-day intravenous etoposide in combination with intravenous cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Cancer and Leukemia Group B', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 13, no. 8, pp. 1871–1879, Aug. 1995, doi: 10.1200/JCO.1995.13.8.1871.
- [59] K. Furuse *et al.*, 'Phase III study of intensive weekly chemotherapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus standard chemotherapy in extensive-disease small-cell lung cancer. The Japan Clinical Oncology Group', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 16, no. 6, pp. 2126–2132, Jun. 1998, doi: 10.1200/JCO.1998.16.6.2126.
- [60] N. Murray *et al.*, 'Intensive weekly chemotherapy for the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 9, no. 9, pp. 1632–1638, Sep. 1991, doi: 10.1200/JCO.1991.9.9.1632.
- [61] N. Thatcher, D. J. Girling, P. Hopwood, R. J. Sambrook, W. Qian, and R. J. Stephens, 'Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 18, no. 2, pp. 395–404, Jan. 2000, doi: 10.1200/JCO.2000.18.2.395.
- [62] W. P. Steward *et al.*, 'Effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and dose intensification of V-ICE chemotherapy in small-cell lung cancer: a prospective randomized study of 300 patients', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 16, no. 2, pp. 642–650, Feb. 1998, doi: 10.1200/JCO.1998.16.2.642.
- [63] J. P. Sculier *et al.*, 'A three-arm phase III randomised trial assessing, in patients with extensive-disease small-cell lung cancer, accelerated chemotherapy with support of haematological growth factor or oral antibiotics', *Br. J. Cancer*, vol. 85, no. 10, pp. 1444–1451, Nov. 2001, doi: 10.1054/bjoc.2001.2114.
- [64] D. S. Ettinger, D. M. Finkelstein, M. D. Abeloff, J. C. Ruckdeschel, S. C. Aisner, and J. C. Eggleston, 'A randomized comparison of standard chemotherapy versus alternating chemotherapy and maintenance versus no maintenance therapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 2, pp. 230–240, Feb. 1990, doi: 10.1200/JCO.1990.8.2.230.
- [65] J. H. Schiller, S. Adak, D. Cella, R. F. DeVore, and D. H. Johnson, 'Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593—a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 19, no. 8, pp. 2114–2122, Apr. 2001, doi: 10.1200/JCO.2001.19.8.2114.
- [66] J. F. Bishop *et al.*, 'Carboplatin (CBDCA, JM-8) and VP-16-213 in previously untreated patients with small-cell lung cancer', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 5, no. 10, pp. 1574–1578, Oct. 1987, doi: 10.1200/JCO.1987.5.10.1574.
- [67] A. G. van Oosterhout, P. J. Boon, P. J. Houx, G. P. ten Velde, and A. Twijnstra, 'Follow-up of cognitive functioning in patients with small cell lung cancer', *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 31, no. 4, pp. 911–914, Feb. 1995, doi: 10.1016/0360-3016(94)00579-6.
- [68] D. R. Grosshans, C. A. Meyers, P. K. Allen, S. D. Davenport, and R. Komaki, 'Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer : effect of prophylactic cranial irradiation', *Cancer*, vol. 112, no. 3, pp. 589–595, Feb. 2008, doi: 10.1002/cncr.23222.
- [69] A. Gregor *et al.*, 'Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the

- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)', *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990, vol. 33, no. 11, pp. 1752–1758, Oct. 1997, doi: 10.1016/s0959-8049(97)00135-4.
- [70] B. Slotman *et al.*, 'Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer', *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 7, pp. 664–672, Aug. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa071780.
- [71] S. Khleif, 'Handbook of Cancer Chemotherapy Skeel RT, Khleif SN. 7th ed. Skeel RT, editor. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. Chapter 1, Biologic and Pharmacologic Basis of Cancer Chemotherapy; p.1.', 2007.
- [72] J. S. Wefel, R. Collins, and A. E. Kayl, 'Cognitive dysfunction related to chemotherapy and biological response modifiers', in *Cognition and Cancer*, C. A. Meyers and J. R. Perry, Eds. Cambridge: Cambridge University Press, 2008, pp. 97–114. doi: 10.1017/CBO9780511545900.009.
- [73] R. R. Shah, 'Mechanistic basis of adverse drug reactions: the perils of inappropriate dose schedules', *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 4, no. 1, pp. 103–128, Jan. 2005, doi: 10.1517/14740338.4.1.103.
- [74] J. K. Sul and L. M. Deangelis, 'Neurologic complications of cancer chemotherapy', *Semin. Oncol.*, vol. 33, no. 3, pp. 324–332, Jun. 2006, doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.03.006.
- [75] Y. Feng, X. D. Zhang, G. Zheng, and L. J. Zhang, 'Chemotherapy-induced brain changes in breast cancer survivors: evaluation with multimodality magnetic resonance imaging', *Brain Imaging Behav.*, vol. 13, no. 6, pp. 1799–1814, Dec. 2019, doi: 10.1007/s11682-019-00074-y.
- [76] B. C. McDonald, 'Structural Neuroimaging Findings Related to Adult Non-CNS Cancer and Treatment: Review, Integration, and Implications for Treatment of Cognitive Dysfunction', *Neurotherapeutics*, vol. 18, no. 2, pp. 792–810, Apr. 2021, doi: 10.1007/s13311-021-01096-5.
- [77] M. Simó, X. Rifà-Ros, A. Rodriguez-Fornells, and J. Bruna, 'Chemobrain: A systematic review of structural and functional neuroimaging studies', *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 37, no. 8, pp. 1311–1321, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.015.
- [78] R. J. Ferguson and T. A. Ahles, 'Low neuropsychologic performance among adult cancer survivors treated with chemotherapy', *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, vol. 3, no. 3, pp. 215–222, Jun. 2003, doi: 10.1007/s11910-003-0081-2.
- [79] T. A. Ahles and A. J. Saykin, 'Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes', *Nat. Rev. Cancer*, vol. 7, no. 3, pp. 192–201, Mar. 2007, doi: 10.1038/nrc2073.
- [80] I. F. Tannock, T. A. Ahles, P. A. Ganz, and F. S. Van Dam, 'Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop', *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 11, pp. 2233–2239, Jun. 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.08.094.
- [81] C. E. Jansen, C. Miaskowski, M. Dodd, G. Dowling, and J. Kramer, 'A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function', *Cancer*, vol. 104, no. 10, pp. 2222–2233, 2005, doi: 10.1002/cncr.21469.
- [82] P. Andryszak, M. Wiłkość, P. Izdebski, and B. Żurawski, 'A systemic literature review of neuroimaging studies in women with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy', *Contemp. Oncol. Onkol.*, vol. 21, no. 1, pp. 6–15, 2017, doi: 10.5114/wo.2017.66652.
- [83] G. Welzel *et al.*, 'Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases', *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 72, no. 5, pp. 1311–1318, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.009.

- [84] T. Welzel *et al.*, 'Diffusion Tensor Imaging Screening of Radiation-Induced Changes in the White Matter after Prophylactic Cranial Irradiation of Patients with Small Cell Lung Cancer: First Results of a Prospective Study', *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 29, no. 2, pp. 379–383, Feb. 2008, doi: 10.3174/ajnr.A0797.
- [85] M. Simó *et al.*, 'Longitudinal Brain Changes Associated with Prophylactic Cranial Irradiation in Lung Cancer', *J. Thorac. Oncol.*, vol. 11, no. 4, pp. 475–486, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.jtho.2015.12.110.
- [86] M. Simó *et al.*, 'Brain damage following prophylactic cranial irradiation in lung cancer survivors', *Brain Imaging Behav.*, vol. 10, no. 1, pp. 283–295, Mar. 2016, doi: 10.1007/s11682-015-9393-5.
- [87] M. Simó *et al.*, 'Cognitive and Brain Structural Changes in a Lung Cancer Population', *J. Thorac. Oncol.*, vol. 10, no. 1, pp. 38–45, Jan. 2015, doi: 10.1097/JTO.0000000000000345.
- [88] K. Bromis *et al.*, 'Altered Brain Functional Connectivity in Small-Cell Lung Cancer Patients after Chemotherapy Treatment: A Resting-State fMRI Study', *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2017, p. 1403940, 2017, doi: 10.1155/2017/1403940.
- [89] M. Simó *et al.*, 'Brain functional connectivity in lung cancer population: an exploratory study', *Brain Imaging Behav.*, vol. 12, no. 2, pp. 369–382, Apr. 2018, doi: 10.1007/s11682-017-9697-8.
- [90] B. M. Dale, M. A. Brown, and R. C. Semelka, *MRI: Basic Principles and Applications*. John Wiley & Sons, 2015.
- [91] C. Westbrook, C. K. Roth, and J. Talbot, *MRI in Practice*, 4 edition. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell, 2011.
- [92] D. W. McRobbie, E. A. Moore, M. J. Graves, and M. R. Prince, *MRI from Picture to Proton*, 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2017. doi: 10.1017/9781107706958.
- [93] R.-J. M. van Geuns *et al.*, 'Basic principles of magnetic resonance imaging', *Prog. Cardiovasc. Dis.*, vol. 42, no. 2, pp. 149–156, Sep. 1999, doi: 10.1016/S0033-0620(99)70014-9.
- [94] D. I. Hoult and R. E. Richards, 'The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment', *J. Magn. Reson.* 1969, vol. 24, no. 1, pp. 71–85, Oct. 1976, doi: 10.1016/0022-2364(76)90233-X.
- [95] M. A. Bernstein, K. F. King, and X. J. Zhou, *Handbook of MRI pulse sequences*. Amsterdam; Boston: Academic Press, 2004.
- [96] W. Van Hecke, L. Emsell, and S. Sunaert, Eds., *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*, 1st ed. 2016 edition. New York ; Heidelberg: Springer, 2015.
- [97] R. Brown, 'XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies', *Philos. Mag.*, vol. 4, no. 21, pp. 161–173, Sep. 1828, doi: 10.1080/14786442808674769.
- [98] A. Einstein, 'Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen', *Ann. Phys.*, vol. 322, no. 8, pp. 549–560, 1905, doi: 10.1002/andp.19053220806.
- [99] E. O. Stejskal and J. E. Tanner, 'Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient', *J. Chem. Phys.*, vol. 42, no. 1, pp. 288–292, Jan. 1965, doi: 10.1063/1.1695690.
- [100] D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand, P. Grenier, E. Cabanis, and M. Laval-Jeantet, 'MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders', *Radiology*, vol. 161, no. 2, pp. 401–407, Nov. 1986, doi: 10.1148/radiology.161.2.3763909.

- [101] P. J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan, 'MR diffusion tensor spectroscopy and imaging', *Biophys. J.*, vol. 66, no. 1, pp. 259–267, Jan. 1994.
- [102] D. Le Bihan *et al.*, 'Diffusion tensor imaging: concepts and applications', *J. Magn. Reson. Imaging JMRI*, vol. 13, no. 4, pp. 534–546, Apr. 2001, doi: 10.1002/jmri.1076.
- [103] A. L. Alexander *et al.*, 'Characterization of Cerebral White Matter Properties Using Quantitative Magnetic Resonance Imaging Stains', *Brain Connect.*, vol. 1, no. 6, pp. 423–446, Dec. 2011, doi: 10.1089/brain.2011.0071.
- [104] C. Pierpaoli and P. J. Basser, 'Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy', *Magn. Reson. Med.*, vol. 36, no. 6, pp. 893–906, Dec. 1996, doi: 10.1002/mrm.1910360612.
- [105] H. Johansen-Berg and T. Behrens, *Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In vivo Neuroanatomy: Second Edition*. Elsevier, 2016. Accessed: May 08, 2022. [Online]. Available: <https://ora.ox.ac.uk/objects/uuid:15e45ac3-dab3-4f0f-a980-e4e56e1682ad>
- [106] R. A. Poldrack, T. Nichols, and J. Mumford, *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. doi: 10.1017/CBO9780511895029.
- [107] S. Ogawa and T. M. Lee, 'Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation', *Magn. Reson. Med.*, vol. 16, no. 1, pp. 9–18, Oct. 1990, doi: 10.1002/mrm.1910160103.
- [108] A. T. Lee, G. H. Glover, and C. H. Meyer, 'Discrimination of large venous vessels in time-course spiral blood-oxygen-level-dependent magnetic-resonance functional neuroimaging', *Magn. Reson. Med.*, vol. 33, no. 6, pp. 745–754, Jun. 1995, doi: 10.1002/mrm.1910330602.
- [109] K. K. Kwong *et al.*, 'Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation', *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 89, no. 12, pp. 5675–5679, Jun. 1992, doi: 10.1073/pnas.89.12.5675.
- [110] M. Poustchi-Amin, S. A. Mirowitz, J. J. Brown, R. C. McKinstry, and T. Li, 'Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist', *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc*, vol. 21, no. 3, pp. 767–779, Jun. 2001, doi: 10.1148/radiographics.21.3.g01ma23767.
- [111] N. B. Danielson, J. N. Guo, and H. Blumenfeld, 'The default mode network and altered consciousness in epilepsy', *Behav. Neurol.*, vol. 24, no. 1, pp. 55–65, 2011, doi: 10.3233/BEN-2011-0310.
- [112] D. P. Kennedy, E. Redcay, and E. Courchesne, 'Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism', *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 103, no. 21, pp. 8275–8280, May 2006, doi: 10.1073/pnas.0600674103.
- [113] Y. Zhou *et al.*, 'Functional dysconnectivity of the dorsolateral prefrontal cortex in first-episode schizophrenia using resting-state fMRI', *Neurosci. Lett.*, vol. 417, no. 3, pp. 297–302, May 2007, doi: 10.1016/j.neulet.2007.02.081.
- [114] M. P. van den Heuvel, R. C. W. Mandl, R. S. Kahn, and H. E. Hulshoff Pol, 'Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain', *Hum. Brain Mapp.*, vol. 30, no. 10, pp. 3127–3141, Oct. 2009, doi: 10.1002/hbm.20737.
- [115] J. S. Damoiseaux *et al.*, 'Consistent resting-state networks across healthy subjects', *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 103, no. 37, pp. 13848–13853, Sep. 2006, doi: 10.1073/pnas.0601417103.
- [116] S. G. Kim, W. Richter, and K. Uğurbil, 'Limitations of temporal resolution in functional MRI', *Magn. Reson. Med.*, vol. 37, no. 4, pp. 631–636, Apr. 1997, doi: 10.1002/mrm.1910370427.

- [117] H. Mamdani, R. Induru, and S. I. Jalal, 'Novel therapies in small cell lung cancer', *Transl. Lung Cancer Res.*, vol. 4, no. 5, Oct. 2015, doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.07.20>.
- [118] W. Zhang, W. Jiang, L. Luan, L. Wang, X. Zheng, and G. Wang, 'Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis', *BMC Cancer*, vol. 14, no. 1, p. 793, Dec. 2014, doi: [10.1186/1471-2407-14-793](https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-793).
- [119] W. Zhang, W. Jiang, L. Luan, L. Wang, X. Zheng, and G. Wang, 'Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis', *BMC Cancer*, vol. 14, no. 1, p. 793, Dec. 2014, doi: [10.1186/1471-2407-14-793](https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-793).
- [120] X. Yin, D. Yan, M. Qiu, L. Huang, and S.-X. Yan, 'Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis', *BMC Cancer*, vol. 19, no. 1, p. 95, Dec. 2019, doi: [10.1186/s12885-018-5251-3](https://doi.org/10.1186/s12885-018-5251-3).
- [121] Y. Chen *et al.*, 'Prophylactic cranial irradiation could improve overall survival in patients with extensive small cell lung cancer: A retrospective study', *Strahlenther. Onkol.*, vol. 192, no. 12, pp. 905–912, Dec. 2016, doi: [10.1007/s00066-016-1038-0](https://doi.org/10.1007/s00066-016-1038-0).
- [122] A. Aupérin *et al.*, 'Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small-Cell Lung Cancer in Complete Remission', *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, no. 7, pp. 476–484, Aug. 1999, doi: [10.1056/NEJM199908123410703](https://doi.org/10.1056/NEJM199908123410703).
- [123] B. Slotman *et al.*, 'Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer', *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 7, pp. 664–672, Aug. 2007, doi: [10.1056/NEJMoa071780](https://doi.org/10.1056/NEJMoa071780).
- [124] M. Simó *et al.*, 'Longitudinal Brain Changes Associated with Prophylactic Cranial Irradiation in Lung Cancer', *J. Thorac. Oncol.*, vol. 11, no. 4, pp. 475–486, Apr. 2016, doi: [10.1016/j.jtho.2015.12.110](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.12.110).
- [125] M. Simó *et al.*, 'Brain damage following prophylactic cranial irradiation in lung cancer survivors', *Brain Imaging Behav.*, vol. 10, no. 1, pp. 283–295, Mar. 2016, doi: [10.1007/s11682-015-9393-5](https://doi.org/10.1007/s11682-015-9393-5).
- [126] M. Simó *et al.*, 'Cognitive and Brain Structural Changes in a Lung Cancer Population', *J. Thorac. Oncol.*, vol. 10, no. 1, pp. 38–45, Jan. 2015, doi: [10.1097/JTO.0000000000000345](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000345).
- [127] T. Welzel *et al.*, 'Diffusion Tensor Imaging Screening of Radiation-Induced Changes in the White Matter after Prophylactic Cranial Irradiation of Patients with Small Cell Lung Cancer: First Results of a Prospective Study', *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 29, no. 2, pp. 379–383, Feb. 2008, doi: [10.3174/ajnr.A0797](https://doi.org/10.3174/ajnr.A0797).
- [128] K. Bromis *et al.*, 'Altered Brain Functional Connectivity in Small-Cell Lung Cancer Patients after Chemotherapy Treatment: A Resting-State fMRI Study', *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2017, pp. 1–12, 2017, doi: [10.1155/2017/1403940](https://doi.org/10.1155/2017/1403940).
- [129] Y. Feng, X. D. Zhang, G. Zheng, and L. J. Zhang, 'Chemotherapy-induced brain changes in breast cancer survivors: evaluation with multimodality magnetic resonance imaging', *Brain Imaging Behav.*, Apr. 2019, doi: [10.1007/s11682-019-00074-y](https://doi.org/10.1007/s11682-019-00074-y).
- [130] B. Chen, J. Akshita, P. Han, D. Thaploo, H. H. Kitzler, and T. Hummel, 'Aberrancies of Brain Network Structures in Patients with Anosmia', *Brain Topogr.*, vol. 33, no. 3, pp. 403–411, May 2020, doi: [10.1007/s10548-020-00769-2](https://doi.org/10.1007/s10548-020-00769-2).
- [131] M. Qiu, Z. Ye, Q. Li, G. Liu, B. Xie, and J. Wang, 'Changes of Brain Structure and Function in ADHD Children', *Brain Topogr.*, vol. 24, no. 3–4, pp. 243–252, Oct. 2011, doi: [10.1007/s10548-010-0168-4](https://doi.org/10.1007/s10548-010-0168-4).

- [132] G. Welzel *et al.*, 'Memory Function Before and After Whole Brain Radiotherapy in Patients With and Without Brain Metastases', *Int J Radiat. Oncol. Biol Phys*, vol. 72, no. 5, pp. 1311–1318, 2008, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.009.
- [133] R. Komaki *et al.*, 'Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation', *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 33, no. 1, pp. 179–182, Aug. 1995, doi: 10.1016/0360-3016(95)00026-U.
- [134] D. R. Grosshans, C. A. Meyers, P. K. Allen, S. D. Davenport, and R. Komaki, 'Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer: Effect of prophylactic cranial irradiation', *Cancer*, vol. 112, no. 3, pp. 589–595, Feb. 2008, doi: 10.1002/cncr.23222.
- [135] P. Andryszak, M. Wiłkość, P. Izdebski, and B. Żurawski, 'A systemic literature review of neuroimaging studies in women with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy', *Współczesna Onkol.*, vol. 1, pp. 6–15, 2017, doi: 10.5114/wo.2017.66652.
- [136] C. Rorden, H.-O. Karnath, and L. Bonilha, 'Improving lesion-symptom mapping', *J. Cogn. Neurosci.*, vol. 19, no. 7, pp. 1081–1088, Jul. 2007, doi: 10.1162/jocn.2007.19.7.1081.
- [137] J. L. R. Andersson and S. N. Sotiropoulos, 'An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging', *NeuroImage*, vol. 125, pp. 1063–1078, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.019.
- [138] J. L. R. Andersson, M. S. Graham, E. Zsoldos, and S. N. Sotiropoulos, 'Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images', *NeuroImage*, vol. 141, pp. 556–572, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.06.058.
- [139] S. M. Smith *et al.*, 'Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data', *NeuroImage*, vol. 31, no. 4, pp. 1487–1505, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024.
- [140] E. A. Olson, J. Cui, R. Fukunaga, L. D. Nickerson, S. L. Rauch, and I. M. Rosso, 'Disruption of white matter structural integrity and connectivity in posttraumatic stress disorder: A TBSS and tractography study: OLSON ET AL.', *Depress. Anxiety*, vol. 34, no. 5, pp. 437–445, May 2017, doi: 10.1002/da.22615.
- [141] U. Roine *et al.*, 'Constrained spherical deconvolution-based tractography and tract-based spatial statistics show abnormal microstructural organization in Asperger syndrome', *Mol. Autism*, vol. 6, no. 1, p. 4, 2015, doi: 10.1186/2040-2392-6-4.
- [142] D. Perrone, J. Aelterman, A. Pižurica, B. Jeurissen, W. Philips, and A. Leemans, 'The effect of Gibbs ringing artifacts on measures derived from diffusion MRI', *NeuroImage*, vol. 120, pp. 441–455, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.068.
- [143] M. Kennis, S. J. H. van Rooij, R. S. Kahn, E. Geuze, and A. Leemans, 'Choosing the polarity of the phase-encoding direction in diffusion MRI: Does it matter for group analysis?', *NeuroImage Clin.*, vol. 11, pp. 539–547, 2016, doi: 10.1016/j.nicl.2016.03.022.
- [144] A. Leemans and D. K. Jones, 'The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data', *Magn. Reson. Med.*, vol. 61, no. 6, pp. 1336–1349, Jun. 2009, doi: 10.1002/mrm.21890.
- [145] C. M. W. Tax, W. M. Otte, M. A. Viergever, R. M. Dijkhuizen, and A. Leemans, 'REKINDLE: Robust extraction of kurtosis INDices with linear estimation: Rekindle', *Magn. Reson. Med.*, vol. 73, no. 2, pp. 794–808, Feb. 2015, doi: 10.1002/mrm.25165.
- [146] J. Veraart, J. Sijbers, S. Sunaert, A. Leemans, and B. Jeurissen, 'Weighted linear least squares estimation of diffusion MRI parameters: Strengths, limitations, and pitfalls', *NeuroImage*, vol. 81, pp. 335–346, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.028.
- [147] M. Catani and M. Thiebaut de Schotten, *Atlas of Human Brain Connections*, Reprint edition. Oxford: Oxford University Press, 2015.

- [148] C. Lebel, L. Walker, A. Leemans, L. Phillips, and C. Beaulieu, 'Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood', *NeuroImage*, vol. 40, no. 3, pp. 1044–1055, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.053.
- [149] R Core Team 2018, 'R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.' <https://www.r-project.org/> (accessed Oct. 05, 2020).
- [150] B. Fischl *et al.*, 'Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex', *Cereb. Cortex*, vol. 14, no. 1, pp. 11–22, Jan. 2004, doi: 10.1093/cercor/bhg087.
- [151] B. Fischl, A. Liu, and A. M. Dale, 'Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex', *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 70–80, Jan. 2001, doi: 10.1109/42.906426.
- [152] B. Fischl *et al.*, 'Whole Brain Segmentation : Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain', *Neuron*, vol. 33, no. 3, pp. 341–355, Jan. 2002, doi: 10.1016/S0896-6273(02)00569-X.
- [153] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, M. W. Woolrich, and S. M. Smith, 'FSL', *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 782–790, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
- [154] M. Jenkinson, P. Bannister, M. Brady, and S. Smith, 'Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images', *NeuroImage*, vol. 17, no. 2, pp. 825–841, Oct. 2002, doi: 10.1006/nimg.2002.1132.
- [155] C. F. Beckmann and S. M. Smith, 'Probabilistic Independent Component Analysis for Functional Magnetic Resonance Imaging', *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 23, no. 2, pp. 137–152, Feb. 2004, doi: 10.1109/TMI.2003.822821.
- [156] C. A. Meyers, K. S. Byrne, and R. Komaki, 'Cognitive deficits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy', *Lung Cancer*, vol. 12, no. 3, pp. 231–235, Jun. 1995, doi: 10.1016/0169-5002(95)00446-8.
- [157] E. C. Brown *et al.*, 'Evaluating the arcuate fasciculus with combined diffusion-weighted MRI tractography and electrocorticography: Language-Related ECoG-Guided Tractography', *Hum. Brain Mapp.*, vol. 35, no. 5, pp. 2333–2347, May 2014, doi: 10.1002/hbm.22331.
- [158] E. J. Bubb, C. Metzler-Baddeley, and J. P. Aggleton, 'The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction', *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 92, pp. 104–127, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.008.
- [159] S. Deprez *et al.*, 'Longitudinal Assessment of Chemotherapy-Induced Structural Changes in Cerebral White Matter and Its Correlation With Impaired Cognitive Functioning', *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 3, pp. 274–281, Jan. 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.36.8571.
- [160] G. Tantillo *et al.*, 'Corpus Callosum Diffusion and Language Lateralization in Patients with Brain Tumors: A DTI and fMRI Study: Corpus Callosum and Language Lateralization in Brain Tumors', *J. Neuroimaging*, vol. 26, no. 2, pp. 224–231, Mar. 2016, doi: 10.1111/jon.12275.
- [161] G. Herbet, I. Zemmoura, and H. Duffau, 'Functional Anatomy of the Inferior Longitudinal Fasciculus: From Historical Reports to Current Hypotheses', *Front. Neuroanat.*, vol. 12, p. 77, Sep. 2018, doi: 10.3389/fnana.2018.00077.
- [162] B. S. Han *et al.*, 'Location of the corticospinal tract at the corona radiata in human brain', *Brain Res.*, vol. 1326, pp. 75–80, Apr. 2010.
- [163] R. C. Wolf *et al.*, 'Interpersonal traits of psychopathy linked to reduced integrity of the uncinate fasciculus: Neural Correlates of Psychopathy', *Hum. Brain Mapp.*, vol. 36, no. 10, pp. 4202–4209, Oct. 2015, doi: 10.1002/hbm.22911.

- [164] S. M. H. Hosseini, D. Koovakkattu, and S. R. Kesler, 'Altered small-world properties of gray matter networks in breast cancer', *BMC Neurol.*, vol. 12, no. 1, p. 28, May 2012, doi: 10.1186/1471-2377-12-28.
- [165] L. Tao *et al.*, 'Impairment of the executive function in breast cancer patients receiving chemotherapy treatment: a functional MRI study', *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*, vol. 26, no. 6, p. e12553, 2017, doi: 10.1111/ecc.12553.
- [166] S. Funahashi, 'Working Memory in the Prefrontal Cortex', *Brain Sci.*, vol. 7, no. 12, p. 49, Apr. 2017, doi: 10.3390/brainsci7050049.
- [167] C. E. Jansen, C. Miaskowski, M. Dodd, G. Dowling, and J. Kramer, 'A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function', *Cancer*, vol. 104, no. 10, pp. 2222–2233, Oct. 2005, doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.21469>.
- [168] C. Anderson-Hanley, M. L. Sherman, R. Riggs, V. B. Agocha, and B. E. Compas, 'Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature', *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS*, vol. 9, no. 7, pp. 967–982, Nov. 2003, doi: 10.1017/S1355617703970019.
- [169] H. Eichenbaum, A. P. Yonelinas, and C. Ranganath, 'The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory', *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 30, no. 1, pp. 123–152, Jul. 2007, doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328.
- [170] S. Menning *et al.*, 'Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment — The role of fatigue', *NeuroImage Clin.*, vol. 7, pp. 547–554, 2015, doi: 10.1016/j.nicl.2015.02.005.
- [171] B. C. McDonald, S. K. Conroy, T. A. Ahles, J. D. West, and A. J. Saykin, 'Alterations in Brain Activation During Working Memory Processing Associated With Breast Cancer and Treatment: A Prospective Functional Magnetic Resonance Imaging Study', *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 20, pp. 2500–2508, Jul. 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.38.5674.
- [172] S. K. Conroy *et al.*, 'Alterations in brain structure and function in breast cancer survivors: effect of post-chemotherapy interval and relation to oxidative DNA damage', *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 137, no. 2, pp. 493–502, Jan. 2013, doi: 10.1007/s10549-012-2385-x.
- [173] S. Menning *et al.*, 'Changes in brain activation in breast cancer patients depend on cognitive domain and treatment type', *PLOS ONE*, vol. 12, no. 3, p. e0171724, Mar. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0171724.
- [174] M. Inagaki *et al.*, 'Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy', *Cancer*, vol. 109, no. 1, pp. 146–156, Jan. 2007, doi: 10.1002/cncr.22368.
- [175] B. C. McDonald, S. K. Conroy, T. A. Ahles, J. D. West, and A. J. Saykin, 'Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study', *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 123, no. 3, pp. 819–828, Oct. 2010, doi: 10.1007/s10549-010-1088-4.
- [176] M. B. de Ruiter *et al.*, 'Late effects of high-dose adjuvant chemotherapy on white and gray matter in breast cancer survivors: Converging results from multimodal magnetic resonance imaging', *Hum. Brain Mapp.*, vol. 33, no. 12, pp. 2971–2983, 2012, doi: 10.1002/hbm.21422.
- [177] H. Zhu *et al.*, 'Thoracic radiation therapy improves the overall survival of patients with extensive-stage small cell lung cancer with distant metastasis', *Cancer*, vol. 117, no. 23, pp. 5423–5431, 2011, doi: 10.1002/cncr.26206.

- [178] X. Yin, D. Yan, M. Qiu, L. Huang, and S.-X. Yan, 'Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis', *BMC Cancer*, vol. 19, no. 1, p. 95, Dec. 2019, doi: 10.1186/s12885-018-5251-3.
- [179] Y. Chen *et al.*, 'Prophylactic cranial irradiation could improve overall survival in patients with extensive small cell lung cancer: A retrospective study', *Strahlenther. Onkol.*, vol. 192, no. 12, pp. 905–912, Dec. 2016, doi: 10.1007/s00066-016-1038-0.
- [180] A. Mentzelopoulos *et al.*, 'Chemotherapy-Induced Brain Effects in Small-Cell Lung Cancer Patients: A Multimodal MRI Study', *Brain Topogr.*, vol. 34, no. 2, pp. 167–181, Mar. 2021, doi: 10.1007/s10548-020-00811-3.
- [181] Y. F. Wang *et al.*, 'Deteriorated functional and structural brain networks and normally appearing functional–structural coupling in diabetic kidney disease: a graph theory-based magnetic resonance imaging study', *Eur. Radiol.*, vol. 29, no. 10, pp. 5577–5589, Oct. 2019, doi: 10.1007/s00330-019-06164-1.
- [182] W. Wang *et al.*, 'Changes of brain structural network connection in Parkinson's disease patients with mild cognitive dysfunction: a study based on diffusion tensor imaging', *J. Neurol.*, vol. 267, no. 4, pp. 933–943, Apr. 2020, doi: 10.1007/s00415-019-09645-x.
- [183] H. Lin, X. Leng, C. Qin, W. Wang, C. Zhang, and S. Qiu, 'Altered White Matter Structural Network in Frontal and Temporal Lobe Epilepsy: A Graph-Theoretical Study', *Front. Neurol.*, vol. 11, p. 561, 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.00561.
- [184] X. Long, G. Little, S. Treit, C. Beaulieu, G. Gong, and C. Lebel, 'Altered brain white matter connectome in children and adolescents with prenatal alcohol exposure', *Brain Struct. Funct.*, vol. 225, no. 3, pp. 1123–1133, Apr. 2020, doi: 10.1007/s00429-020-02064-z.
- [185] Y. Iturria-Medina, R. C. Sotero, E. J. Canales-Rodríguez, Y. Alemán-Gómez, and L. Melie-García, 'Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory', *NeuroImage*, vol. 40, no. 3, pp. 1064–1076, Apr. 2008, doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.10.060.
- [186] G. Gong *et al.*, 'Mapping Anatomical Connectivity Patterns of Human Cerebral Cortex Using In Vivo Diffusion Tensor Imaging Tractography', *Cereb. Cortex N. Y. NY*, vol. 19, no. 3, pp. 524–536, Mar. 2009, doi: 10.1093/cercor/bhn102.
- [187] D. S. Bassett and E. Bullmore, 'Small-World Brain Networks', *The Neuroscientist*, vol. 12, no. 6, pp. 512–523, Dec. 2006, doi: 10.1177/1073858406293182.
- [188] E. Bullmore and O. Sporns, 'Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems', *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 10, no. 3, pp. 186–198, Mar. 2009, doi: 10.1038/nrn2575.
- [189] M. P. van den Heuvel, R. C. W. Mandl, C. J. Stam, R. S. Kahn, and H. E. Hulshoff Pol, 'Aberrant Frontal and Temporal Complex Network Structure in Schizophrenia: A Graph Theoretical Analysis', *J. Neurosci.*, vol. 30, no. 47, pp. 15915–15926, Nov. 2010, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2874-10.2010.
- [190] M. Rubinov and E. Bullmore, 'Schizophrenia and abnormal brain network hubs', *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 15, no. 3, pp. 339–349, Sep. 2013, doi: 10.31887/DCNS.2013.15.3/mrubinov.
- [191] J.-X. Cheng *et al.*, 'Divergent topological networks in Alzheimer's disease: a diffusion kurtosis imaging analysis', *Transl. Neurodegener.*, vol. 7, no. 1, p. 10, Dec. 2018, doi: 10.1186/s40035-018-0115-y.
- [192] H. Fang *et al.*, 'Structural networks in children with autism spectrum disorder with regression: A graph theory study', *Behav. Brain Res.*, vol. 378, p. 112262, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.bbr.2019.112262.

- [193] S. R. Kesler *et al.*, 'Disrupted brain network functional dynamics and hyper-correlation of structural and functional connectome topology in patients with breast cancer prior to treatment', *Brain Behav.*, vol. 7, no. 3, p. e00643, Mar. 2017, doi: 10.1002/brb3.643.
- [194] L. Zou *et al.*, 'Abnormal topological organization in white matter structural networks in survivors of acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy treatment', *Oncotarget*, vol. 8, no. 36, pp. 60568–60575, Jul. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.19104.
- [195] E. Fortanier *et al.*, 'Structural Connectivity Alterations in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Graph Theory Based Imaging Study', *Front. Neurosci.*, vol. 13, p. 1044, Oct. 2019, doi: 10.3389/fnins.2019.01044.
- [196] S. Liu *et al.*, 'Cancer-associated changes of emotional brain network in non-nervous system metastatic non-small cell lung cancer patients: a structural connectomic diffusion tensor imaging study', *Transl. Lung Cancer Res.*, vol. 9, no. 4, pp. 1101–1111, Aug. 2020, doi: 10.21037/tlcr-20-273.
- [197] J. L. R. Andersson and S. N. Sotiropoulos, 'An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging', *NeuroImage*, vol. 125, pp. 1063–1078, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.019.
- [198] J. L. R. Andersson, M. S. Graham, E. Zsoldos, and S. N. Sotiropoulos, 'Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images', *NeuroImage*, vol. 141, pp. 556–572, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.06.058.
- [199] N. Tzourio-Mazoyer *et al.*, 'Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain', *NeuroImage*, vol. 15, no. 1, pp. 273–289, Jan. 2002, doi: 10.1006/nimg.2001.0978.
- [200] Z. Cui, S. Zhong, P. Xu, Y. He, and G. Gong, 'PANDA: a pipeline toolbox for analyzing brain diffusion images', *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 7, p. 42, Feb. 2013, doi: 10.3389/fnhum.2013.00042.
- [201] M. Rubinov and O. Sporns, 'Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations', *NeuroImage*, vol. 52, no. 3, pp. 1059–1069, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003.
- [202] M. Guye, G. Bettus, F. Bartolomei, and P. J. Cozzone, 'Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks', *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.*, vol. 23, no. 5–6, pp. 409–421, Dec. 2010, doi: 10.1007/s10334-010-0205-z.
- [203] E. T. Bullmore and D. S. Bassett, 'Brain Graphs: Graphical Models of the Human Brain Connectome', *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, vol. 7, no. 1, pp. 113–140, Apr. 2011, doi: 10.1146/annurev-clinpsy-040510-143934.
- [204] M. D. Humphries and K. Gurney, 'Network "Small-World-Ness": A Quantitative Method for Determining Canonical Network Equivalence', *PLOS ONE*, vol. 3, no. 4, p. e0002051, Apr. 2008, doi: 10.1371/journal.pone.0002051.
- [205] A. Zalesky, A. Fornito, and E. T. Bullmore, 'Network-based statistic: Identifying differences in brain networks', *NeuroImage*, vol. 53, no. 4, pp. 1197–1207, Dec. 2010, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.041.
- [206] M. Xia, J. Wang, and Y. He, 'BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics', *PLoS ONE*, vol. 8, no. 7, p. e68910, Jul. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0068910.
- [207] S. Achard, 'A Resilient, Low-Frequency, Small-World Human Brain Functional Network with Highly Connected Association Cortical Hubs', *J. Neurosci.*, vol. 26, no. 1, pp. 63–72, Jan. 2006, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3874-05.2006.

- [208] W. Jiang, J. Li, X. Chen, W. Ye, and J. Zheng, 'Disrupted Structural and Functional Networks and Their Correlation with Alertness in Right Temporal Lobe Epilepsy: A Graph Theory Study', *Front. Neurol.*, vol. 8, p. 179, 2017, doi: 10.3389/fneur.2017.00179.
- [209] T. J. C. Openneer *et al.*, 'A graph theory study of resting-state functional connectivity in children with Tourette syndrome', *Cortex*, vol. 126, pp. 63–72, May 2020, doi: 10.1016/j.cortex.2020.01.006.
- [210] M. J. Vaessen *et al.*, 'White Matter Network Abnormalities Are Associated with Cognitive Decline in Chronic Epilepsy', *Cereb. Cortex*, vol. 22, no. 9, pp. 2139–2147, Sep. 2012, doi: 10.1093/cercor/bhr298.
- [211] C. Vriend, O. A. van den Heuvel, H. W. Berendse, Y. D. van der Werf, and L. Douw, 'Global and Subnetwork Changes of the Structural Connectome in de novo Parkinson's Disease', *Neuroscience*, vol. 386, pp. 295–308, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.06.050.
- [212] T. A. Ahles and A. J. Saykin, 'Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes', *Nat. Rev. Cancer*, vol. 7, no. 3, pp. 192–201, Mar. 2007, doi: 10.1038/nrc2073.
- [213] K. Hermelink, 'Chemotherapy and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: The So-Called Chemo Brain', *JNCI Monogr.*, vol. 2015, no. 51, pp. 67–69, May 2015, doi: 10.1093/jncimonographs/lgv009.
- [214] R. L. Buckner *et al.*, 'Cortical Hubs Revealed by Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer's Disease', *J. Neurosci.*, vol. 29, no. 6, pp. 1860–1873, Feb. 2009, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009.
- [215] B. M. Tijms *et al.*, 'Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks', *Neurobiol. Aging*, vol. 34, no. 8, pp. 2023–2036, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.020.
- [216] N. A. Crossley *et al.*, 'The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders', *Brain*, vol. 137, no. 8, pp. 2382–2395, Aug. 2014, doi: 10.1093/brain/awu132.
- [217] M. P. van den Heuvel and O. Sporns, 'Network hubs in the human brain', *Trends Cogn. Sci.*, vol. 17, no. 12, pp. 683–696, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.tics.2013.09.012.
- [218] R. Fama and E. V. Sullivan, 'Thalamic structures and associated cognitive functions: Relations with age and aging', *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 54, pp. 29–37, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.03.008.
- [219] E. D. Bigler *et al.*, 'Superior Temporal Gyrus, Language Function, and Autism', *Dev. Neuropsychol.*, vol. 31, no. 2, pp. 217–238, Mar. 2007, doi: 10.1080/87565640701190841.
- [220] D. S. Bassett and O. Sporns, 'Network neuroscience', *Nat. Neurosci.*, vol. 20, no. 3, pp. 353–364, Feb. 2017, doi: 10.1038/nn.4502.
- [221] S. Shrot, M. Salhov, N. Dvorski, E. Konen, A. Averbuch, and C. Hoffmann, 'Application of MR morphologic, diffusion tensor, and perfusion imaging in the classification of brain tumors using machine learning scheme', *Neuroradiology*, vol. 61, no. 7, pp. 757–765, Jul. 2019, doi: 10.1007/s00234-019-02195-z.
- [222] L. Billeci, A. Badolato, L. Bachi, and A. Tonacci, 'Machine Learning for the Classification of Alzheimer's Disease and Its Prodromal Stage Using Brain Diffusion Tensor Imaging Data: A Systematic Review', *Processes*, vol. 8, no. 9, p. 1071, Sep. 2020, doi: 10.3390/pr8091071.
- [223] J. M. Mateos-Pérez, M. Dadar, M. Lacalle-Aurioles, Y. Iturria-Medina, Y. Zeighami, and A. C. Evans, 'Structural neuroimaging as clinical predictor: A review of machine learning applications', *NeuroImage Clin.*, vol. 20, pp. 506–522, 2018, doi: 10.1016/j.nicl.2018.08.019.

- [224] K. Kamiya *et al.*, 'Machine Learning of DTI Structural Brain Connectomes for Lateralization of Temporal Lobe Epilepsy', *Magn. Reson. Med. Sci.*, vol. 15, no. 1, pp. 121–129, 2016, doi: 10.2463/mrms.2015-0027.
- [225] X. Leng *et al.*, 'Application of a machine learning method to whole brain white matter injury after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma', *Cancer Imaging*, vol. 19, p. 19, Mar. 2019, doi: 10.1186/s40644-019-0203-y.
- [226] Y. Sun *et al.*, 'Inferring the Individual Psychopathologic Deficits with Structural Connectivity in a Longitudinal Cohort of Schizophrenia', *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, vol. PP, Jan. 2022, doi: 10.1109/JBHI.2021.3139701.
- [227] I. Kakkos *et al.*, 'EEG fingerprints of task-independent mental workload discrimination', *IEEE J. Biomed. Health Inform.*, pp. 1–1, 2021, doi: 10.1109/JBHI.2021.3085131.
- [228] L. Toloşi and T. Lengauer, 'Classification with correlated features: unreliability of feature ranking and solutions', *Bioinformatics*, vol. 27, no. 14, pp. 1986–1994, Jul. 2011, doi: 10.1093/bioinformatics/btr300.
- [229] I. Kakkos, E. M. Ventouras, P. A. Asvestas, I. S. Karanasiou, and G. K. Matsopoulos, 'A condition-independent framework for the classification of error-related brain activity', *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 58, no. 3, pp. 573–587, Mar. 2020, doi: 10.1007/s11517-019-02116-5.
- [230] P. Golland, F. Liang, S. Mukherjee, and D. Panchenko, 'Permutation Tests for Classification', in *Learning Theory*, 2005, pp. 501–515.
- [231] A. Mentzelopoulos, I. Karanasiou, M. Papathanasiou, N. Kelekis, V. Kouloulis, and G. K. Matsopoulos, 'A Comparative Analysis of White Matter Structural Networks on SCLC Patients After Chemotherapy', *Brain Topogr.*, Feb. 2022, doi: 10.1007/s10548-022-00892-2.
- [232] S. Funahashi, 'Working Memory in the Prefrontal Cortex', *Brain Sci.*, vol. 7, no. 5, Art. no. 5, May 2017, doi: 10.3390/brainsci7050049.
- [233] T. Onitsuka *et al.*, 'Middle and Inferior Temporal Gyrus Gray Matter Volume Abnormalities in Chronic Schizophrenia: An MRI Study', *Am. J. Psychiatry*, vol. 161, no. 9, pp. 1603–1611, Sep. 2004, doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1603.
- [234] E. T. Rolls, 'The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory', *Brain Struct. Funct.*, vol. 224, no. 9, pp. 3001–3018, 2019, doi: 10.1007/s00429-019-01945-2.
- [235] K. S. Anand and V. Dhikav, 'Hippocampus in health and disease: An overview', *Ann. Indian Acad. Neurol.*, vol. 15, no. 4, pp. 239–246, 2012, doi: 10.4103/0972-2327.104323.
- [236] E. M. Aminoff, K. Kveraga, and M. Bar, 'The role of the parahippocampal cortex in cognition', *Trends Cogn. Sci.*, vol. 17, no. 8, pp. 379–390, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.tics.2013.06.009.
- [237] A. E. Cavanna and M. R. Trimble, 'The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates', *Brain*, vol. 129, no. 3, pp. 564–583, Mar. 2006, doi: 10.1093/brain/awl004.
- [238] A. Rehman and Y. Al Khalili, 'Neuroanatomy, Occipital Lobe', in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Accessed: Mar. 17, 2022. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544320/>
- [239] C. Anderson-Hanley, M. L. Sherman, R. Riggs, V. B. Agocha, and B. E. Compas, 'Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: A meta-analysis and review of the literature', *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, vol. 9, no. 7, pp. 967–982, Nov. 2003, doi: 10.1017/S1355617703970019.