



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

*ΔΔΠΜΣ Ιατρική Φυσική – Ακτινοφυσική*

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ογκομετρία φαιάς και λευκής ουσίας : Η επίδραση της  
γήρανσης σε υγιή πληθυσμό**

**Μπρούμπουλης Γεώργιος**

**Επιβλέπων: Ευστάθιος Ευσταθόπουλος, Καθηγητής  
Ευστράτιος Καραβασίλης**

**ΑΘΗΝΑ 2018**



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή .....	1
Κεφάλαιο 1 Βασικές αρχές Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού.....	2
1.1 Φυσικές αρχές του MRI .....	2
1.1.2 Η σημασία της Μαγνήτισης.....	4
1.1.3 Χρόνοι Μαγνητικής Αποκατάστασης T1, T2.....	6
1.1.4 Ληφθέν σήμα.....	7
1.2 Μετρητική των χρόνων .....	9
1.2.1 Οι χρόνοι TR, TE.....	9
1.2.2 Ακολουθίες παλμών.....	11
1.2.3 Gradient echo τεχνικές.....	14
1.3 Φυσικές αρχές απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού.....	15
1.3.1 Επιλογή επιπέδου απεικόνισης (τομής).....	15
1.3.2 Κωδικοποίηση συχνότητας.....	17
1.3.3 Κωδικοποίηση φάσης.....	17
Κεφάλαιο 2 Στάδια μιας Voxel Based Morphometry (VBM) ανάλυσης.....	19
2.1 Κατάτμηση εικόνων .....	19
2.2 Κανονικοποίηση.....	21
2.3 Ομαλοποίηση (smoothing).....	22
2.4 Στατιστικός Έλεγχος.....	23
Κεφάλαιο 3 Ογκομετρία φαιάς και λευκής ουσίας .....	25
3.1 Σκοπός.....	25
3.2 Μεθοδολογία-Πρωτόκολλο απεικόνισης.....	25
3.3 Ανάλυση – Επεξεργασία.....	25
3.4 Αποτελέσματα.....	30
3.4.1 Αποτελέσματα φαιάς ουσίας.....	30
3.4.1.1 Γραμμική συσχέτιση ηλικίας-όγκου.....	30
3.4.1.2 Συσχέτιση δευτέρου βαθμού ηλικίας-όγκου.....	33
3.4.1.3 Συσχέτιση τρίτου βαθμού ηλικίας-όγκου.....	35
3.4.1.4 Σύγκριση αντρών-γυναικών.....	37
3.4.2 Αποτελέσματα λευκής ουσίας.....	38
3.4.2.1 Γραμμική συσχέτιση ηλικίας-όγκου.....	38
3.4.2.2 Συσχέτιση δευτέρου βαθμού ηλικίας-όγκου.....	40
3.4.3 Επίδραση ομαλοποίησης.....	42
3.5 Συμπεράσματα.....	44
Παράρτημα Α .....	45
ΒΙΒΛΙΟΡΑΦΙΑ .....	46



## Εισαγωγή

Έχει παρατηρηθεί ότι κατά την διάρκεια της φυσιολογικής γήρανσης οι γνωστικές λειτουργίες (όπως η μνήμη, η προσοχή, η αντίληψη κτλ.) φθίνουν με γραμμικό αλλά και με μη γραμμικό τρόπο. Είναι λογικό να υποθέσουμε ότι δομές του εγκεφάλου θα μεταβάλλονται με αντίστοιχο τρόπο. Οπότε, ο σκοπός αυτής της έρευνας είναι η κατανόηση της επίδρασης της ηλικίας στην φαιά ουσία και στην λευκή ουσία. Η κατανόηση του φαινομένου αυτού μπορεί να συνεισφέρει και στην πρόληψη διαφόρων νευροεκφυλιστικών νοσημάτων όπως το αλτσχάιμερ, η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή κ.α. Αυτό είναι εφικτό καθώς διάφορες δομές του εγκεφάλου (ιππόκαμπος, αμυγδαλή) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες εμφάνισης των αντίστοιχων νοσημάτων.

Το φαινόμενο της φυσιολογικής γήρανσης του εγκεφάλου έχει μελετηθεί και στο παρελθόν. Λόγω της πολυπλοκότητας μιας τέτοιας ανάλυσης, συνήθως χρησιμοποιούνταν γραμμικό μοντέλο. Η βελτίωση των λογισμικών επεξεργασίας επιτρέπει τον έλεγχο για μη γραμμικές μεταβολές. Αυτό θα βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση της φυσιολογικής γήρανσης του εγκεφάλου.

Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν γραμμικές και μη γραμμικές μεταβολές του όγκου της φαιάς και της λευκής ουσίας με την ηλικία. Υπήρχαν δομές όπου ο όγκος τους παρουσίαζε γραμμική μεταβολή, καθώς και μεταβολή με το τετράγωνο και τον κύβο της ηλικίας. Πολυωνυμική εξάρτηση μεγαλύτερου βαθμού δεν παρουσιάστηκε στα αποτελέσματά μας. Η μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας με την αύξηση της ηλικίας, είναι κάτι που αναμέναμε καθώς οι γνωστικές λειτουργίες μειώνονται κατά την γήρανση ενός ατόμου. Αναφορικά με τη λευκή ουσία, παρατηρήθηκαν τόσο περιοχές αύξησης όσο και μείωσης όγκου με την αύξηση της ηλικίας.

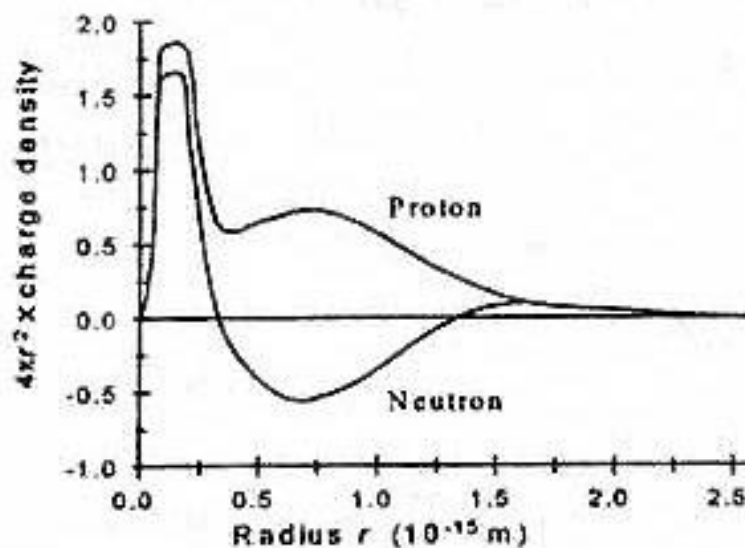
Επίσης, σημαντικό αποτέλεσμα είναι η διαφορετική επίδραση της ηλικίας μεταξύ αντρών και γυναικών. Είναι γνωστό ότι διάφορες δομές είναι μεγαλύτερες, σαν απόλυτος όγκος, στους άντρες απ'ότι στις γυναίκες, όμως, ο ποσοστιαίος όγκος (όγκος δομής προς το συνολικό ενδοκρανιακό όγκο) κάθε δομής δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών. Στην μελέτη αυτών, παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην γήρανση δομών μεταξύ αντρών και γυναικών, που σημαίνει πως σε αντίστοιχες μελέτες το φύλλο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : Βασικές αρχές Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού

Στην εργασία που πραγματοποιήθηκε, το βασικό μας εργαλείο ήταν ο μαγνητικός τομογράφος. Ένα τέτοιο μηχάνημα είναι αρκετά σύνθετο και χρησιμοποιείται για μια ευρεία γκάμα απεικονίσεων και στην εν λόγω περίπτωση χρησιμοποιήθηκε για την απεικόνιση εγκεφάλου. Είναι σημαντική η κατανόηση της λειτουργίας του και των αρχών που το διέπουν. Γι' αυτό τον λόγο θα αναφέρουμε τις βασικές φυσικές αρχές ενός μαγνητικού τομογράφου.

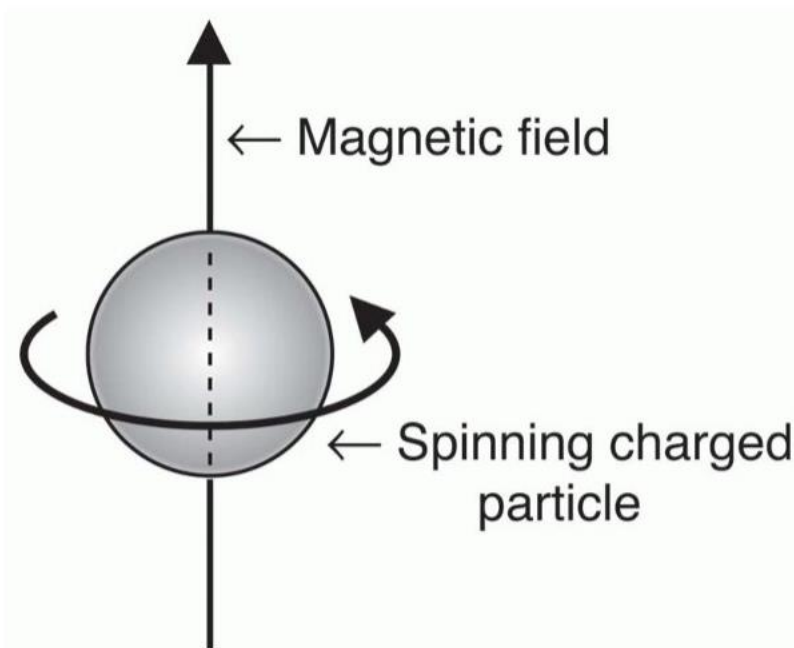
## 1.1 Βασικές φυσικές αρχές του MRI

Η απεικόνιση με χρήση ενός μαγνητικού τομογράφου βασίζεται στο φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού, το οποίο θα περιγράψουμε συνοπτικά. Γνωρίζουμε ότι τα πρωτόνια και τα νετρόνια δεν έχουν ομοιόμορφη κατανομή φορτίου σε όλο τους τον όγκο αλλά μεταβαλλόμενο όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα 1.1



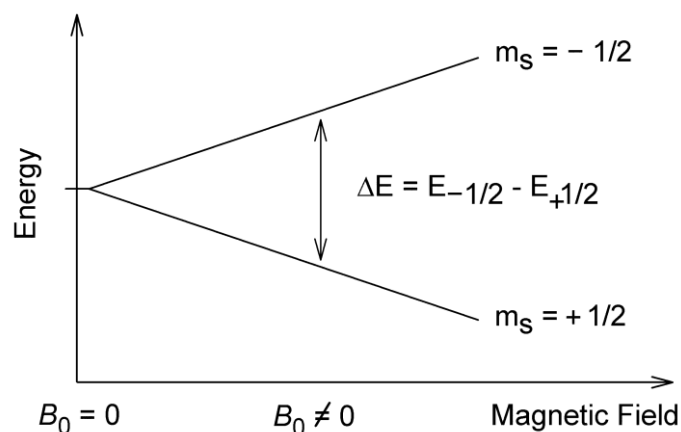
Εικόνα 1.1 Κατανομή ηλεκτρικού φορτίου στη μάζα των νουκλεονίων  
Θωμάς Μαρής «Γενική Εισαγωγή στην Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού», 2017

Κάθε σωματίο χαρακτηρίζεται και από έναν κβαντικό αριθμό σπιν (S). Το σπιν είναι μια ιδιότητα του σωματιδίου που προκύπτει από την κβαντομηχανική. Το κλασικό ανάλογο είναι η ιδιοστροφομή ενός σώματος (δεν πρέπει να συγχέεται με αυτήν, απλά αναφέρεται για λόγους κατανόησης). Έτσι, δημιουργείται μια μαγνητική ροπή (μηχανικό ανάλογο η περιφορά φορτίου) όπως βλέπουμε και από την εικόνα 1.2



Εικόνα 1.2 Δημιουργία μαγνητικού πεδίου από περιστρεφόμενο φορτίο

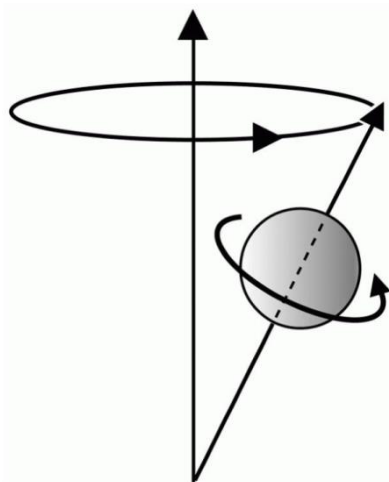
Η πηγή σήματος στη κλασική Μαγνητική Τομογραφία είναι τα πρωτόνια των πυρήνων υδρογόνου (H), δηλαδή τα πρωτόνια. Οι συγκεκριμένοι πυρήνες βρίσκονται σε αφθονία στο ανθρώπινο σώμα (περίπου το 60% του ανθρώπινου σώματος αποτελείται από νερό (H<sub>2</sub>O)). Τα πρωτόνια των πυρήνων υδρογόνου έχουν σπιν  $s=1/2$ . Αυτό σημαίνει ότι όταν βρεθούν σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο οι διαθέσιμες ενεργειακές τους καταστάσεις θα είναι δυο ( $2s + 1$ ) όπως φαίνεται και στην εικόνα 1.3. Οι τιμές αυτές θα ισούνται με  $E = -\mu B$ , όπου  $\mu$  η μαγνητική ροπή και  $B$  το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο.



Εικόνα 1.3 Διαίρεση των καταστάσεων σπιν πυρήνων σε ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο

Η ύπαρξη ενός εξωτερικού μαγνητικού πεδίου κάνει τους πυρήνες υδρογόνου να έχουν δυο ενεργειακές καταστάσεις, μία όπου τα σπιν είναι παράλληλα στο μαγνητικό πεδίο και μία όπου είναι αντιπαράλληλα με διαφορά ενέργειας  $\Delta E = 2\mu B$ . Το πλήθος των πυρήνων στις δυο καταστάσεις είναι περίπου το ίδιο. Η διαφορά προκύπτει από την εξίσωση Boltzmann  $N_u / N_d = \exp(-\Delta E / kT)$  και είναι περίπου 1 παραπάνω σε κάθε 1 εκατομμύριο που έχει κατεύθυνση παράλληλη του πεδίου.

Επίσης, όταν ένα πρωτόνιο βρεθεί σε ένα μαγνητικό πεδίο θα αρχίσει να περιστρέφεται γύρω από αυτό (εικόνα 1.4). Ο ρυθμός αυτής της περιστροφής προκύπτει από την εξίσωση Larmor:  $\omega = \gamma B$ , όπου  $\omega$  η γωνιακή συχνότητα περιστροφής,  $\gamma$  ο γυρομαγνητικός λόγος και  $B$  η ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Για μαγνητικό πεδίο 1T η συχνότητα περιστροφής του πρωτονίου είναι 42,6 MHz.



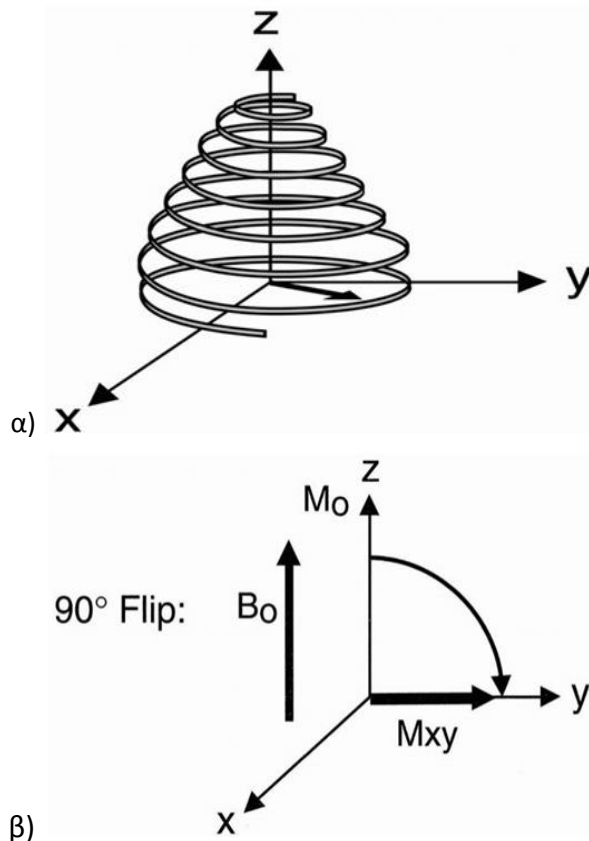
Εικόνα 1.4 Παρουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου το πρωτόνιο περιστρέφεται γύρω από τον άξονα αυτού

### 1.1.2 Η σημασία της Μαγνήτισης

Για την απεικόνιση θέλουμε να διεγείρουμε τους συγκεκριμένους πυρήνες. Η αποδιέγερση αυτών θα μας δώσει το σήμα που θα αναλυθεί και θα γίνει εικόνα. Οπότε χρησιμοποιούνται ηλεκτρομαγνητικοί παλμοί ραδιοσυχνότητας (ΡΣ) στις συχνότητες Larmor (χαμηλές σχετικά συχνότητες). Αν ένας παλμός ΡΣ με πολύ συγκεκριμένη συχνότητα εφαρμοστεί στον εξεταζόμενο μερικά σπιν θα αλλάξουν προσανατολισμό λόγω του νέου μαγνητικού πεδίου που δημιουργείται. Μόλις τελειώσει ο παλμός τα σπιν θα δημιουργήσουν με την σειρά τους έναν παλμό κατά την μετάπτωση στην αρχική τους κατάσταση. Αυτό είναι το σήμα που τελικά μετράμε. Πιο αναλυτικά περιγράφονται στις παρακάτω παραγράφους.

Αρχικά, τα σπιν των πρωτονίων που βρίσκονται σε ένα μαγνητικό πεδίο είναι προσανατολισμένα παράλληλα ή αντιπαράλληλα με τον άξονα του κύριου μαγνητικού πεδίου (θεωρούμε τον άξονα z). Τα σπιν αυτά σχηματίζουν συγκεκριμένη γωνία με τον άξονα και περιστρέφονται με την συχνότητα Larmor. Μεταξύ τους βρίσκονται εκτός φάσης, οπότε η συνολική μαγνήτιση είναι ένα διάνυσμα παράλληλο στον άξονα του πεδίου. Εφαρμόζοντας έναν ηλεκτρομαγνητικό παλμό συγκεκριμένης συχνότητας δημιουργείται ένα νέο πεδίο έντασης ανάλογης της συχνότητας ( $\omega_1 = \gamma B_1$ ). Η συχνότητα του θα πρέπει να είναι ίδια με την συχνότητα Larmor για να υπάρξει συντονισμός και να διεγερθούν τα πρωτόνια.



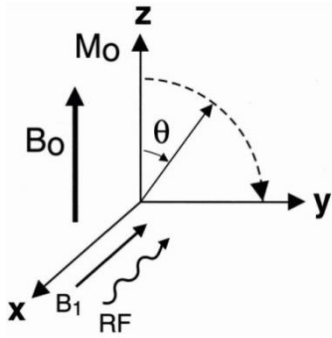


Εικόνα 1.5 α) Η σπειροειδής κίνηση όπως φαίνεται σε έναν εξωτερικό παρατηρητή και β) όπως φαίνεται σε κάποιον μέσα στο σύστημα

Ray H. Hashemi, «MRI : The Basics », 2010

Με την εφαρμογή του ραδιοπαλμού, η συνολική μαγνήτιση  $M$  αρχίζει να μεταπίπτει στο  $x$ - $y$  επίπεδο με τρόπο που παρουσιάζεται στην εικόνα 1.5. Ο παλμός ΡΣ δίνει ενέργεια στα πρωτόνια να οδηγηθούν σε υψηλότερη ενεργειακή κατάσταση, το πρωτόνιο προσανατολίζεται υπό γωνία στον άξονα του  $B_0$  με αποτέλεσμα να μειώνεται η  $M_z$  συνιστώσα. Η γωνία που δημιουργεί η μαγνήτιση  $M$  με τον άξονα  $z$  είναι  $\theta = \gamma B_1 \tau$ , όπου  $\gamma$  ο γυρομαγνητικός λόγος,  $\tau$  η διάρκεια του παλμού και  $B_1$  η ένταση του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου που δημιουργούμαι (εικόνα 1.6). Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι παλμοί είναι  $90^\circ$  και  $180^\circ$ , κατά την εφαρμογή των οποίων η  $M_z$  μαγνήτιση μηδενίζεται ή αντιστρέφεται, αντίστοιχα. Μετά την εφαρμογή του ραδιοπαλμού τα πρωτόνια περιστρέφονται σε φάση και η εγκάρσια συνιστώσα  $x$ - $y$  έχει μεγαλύτερο μέτρο.

Η ύπαρξη δυο μαγνητικών πεδίων κάθετων μεταξύ τους, αναγκάζει τα πρωτόνια να πραγματοποιούν μια σύνθετη κίνηση. Η πρώτη συνιστώσα είναι η περιστροφή τους γύρω από το  $B$  με συχνότητα περιστροφής  $\omega$ , και η δεύτερη συνιστώσα η περιστροφή γύρω από το  $B_1$  με  $\omega_1$ . Καθώς  $B \gg B_1$  η συχνότητα  $\omega \gg \omega_1$ , άρα η περιστροφή ως προς το  $B$  είναι πολύ πιο γρήγορη. Το αποτέλεσμα είναι μια σπειροειδής κίνηση που αναπαρίσταται στην εικόνα 1.5

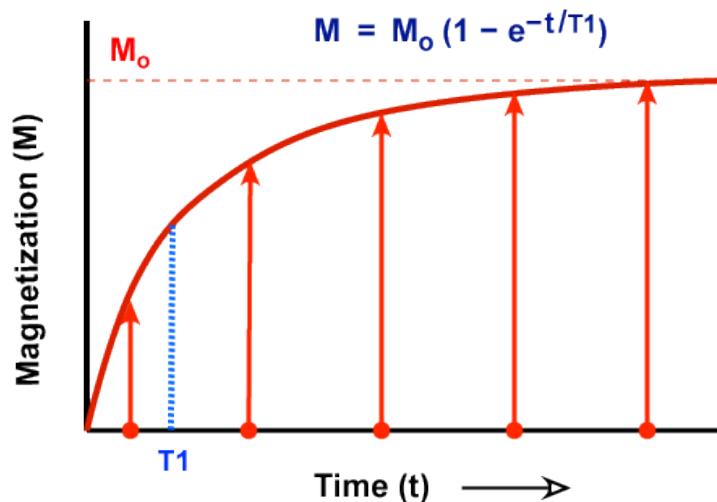


Εικόνα 1.6 Μετά την εφαρμογή ενός παλμού ΡΣ η μαγνήτιση "στρέφεται" προς το x-y επίπεδο

### 1.1.3 Χρόνοι Μαγνητικής Αποκατάστασης T1, T2

Στη προηγούμενη παράγραφο αναλύσαμε την διέγερση των πυρήνων του απεικονιζόμενου αντικειμένου. Για την κατανόηση της διαδικασίας αποδιέγερσης θα αναλύσουμε τους χρόνους μαγνητικής αποκατάστασης T1, T2, T2\*.

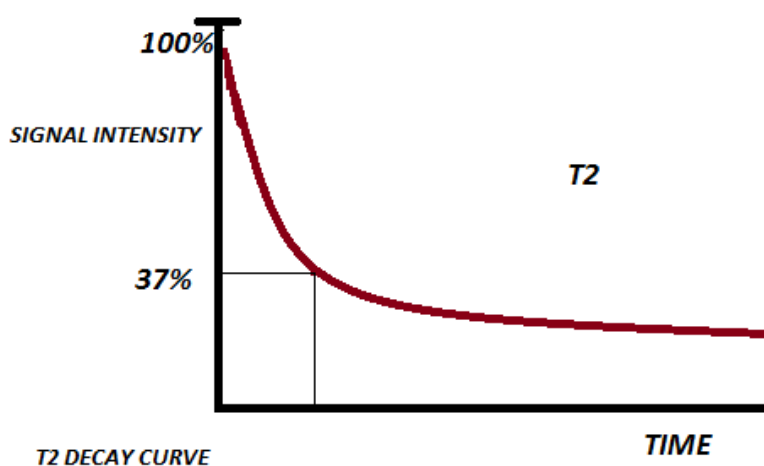
Ο χρόνος μαγνητικής αποκατάστασης T1 ορίζεται ως ο χρόνος που χρειάζεται ένα σύστημα πυρήνων να ανακτήσει το 63% της τιμής της διαμήκουσ μαγνήτισης στην κατάσταση της θερμοδυναμικής του ισορροπίας, ακριβώς μετά από την αλληλεπίδραση του με έναν παλμό ραδιοσυχνότητας 90° (εικόνα 1.7). Είναι ουσιαστικά ο χρόνος που χρειάζονται τα πρωτόνια να δώσουν στο πλέγμα που βρίσκονται, την ενέργεια που είχαν απορροφήσει από τον παλμό. Έτσι, τα σπιν θα οδηγηθούν πάλι στην χαμηλότερη κατάσταση και θα βρίσκονται εκτός φάσης. Η διαμήκης μαγνήτιση θα αυξάνει σύμφωνα με την σχέση :  $M_z(t) = M_o(1 - \exp(-t/T1))$ .



Εικόνα 1.7 Η καμπύλη αποκατάστασης T1

Ο χρόνος μαγνητικής αποκατάστασης T2 ορίζεται ως ο χρόνος που χρειάζεται ένα σύστημα πυρήνων να απολέσει το 63% της τιμής της εγκάρσιας μαγνήτισης την οποία απέκτησε ακριβώς μετά την αλληλεπίδραση του με έναν παλμό ραδιοσυχνότητας

90° (εικόνα 1.8). Είναι ουσιαστικά ο χρόνος που απαιτείται ώστε τα σπιν των πυρήνων να βρεθούν εκτός φάσης. Δυο είναι οι κύριες αιτίες για το φαινόμενο αυτό : i) οι αλληλεπιδράσεις σπιν-σπιν και ii) οι ανομοιογένειες του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Και οι δυο αιτίες προκαλούν διαφορετικά μαγνητικά πεδία στην έκταση του αντικειμένου με αποτέλεσμα να έχουν διαφορετικές συχνότητες Larmor. Οι διαφορές αυτές είναι αρκετά μικρές αλλά ικανές να βγάλουν εκτός φάσης τα σπιν. Η εγκάρσια μαγνήτιση θα μειώνει σύμφωνα με την σχέση  $M_{xy}(t) = M_0(\exp(-t/T_2))$ . Οι δυο τρόποι αποδιέγερσης που χαρακτηρίζονται από τους χρόνους T1, T2 δεν σχετίζονται μεταξύ τους. Στην πραγματικότητα ο χρόνος αποδιέγερσης T2 είναι αρκετά μικρότερος από τον T1, και επίσης μεταβάλλονται ανάλογα με το υλικό.



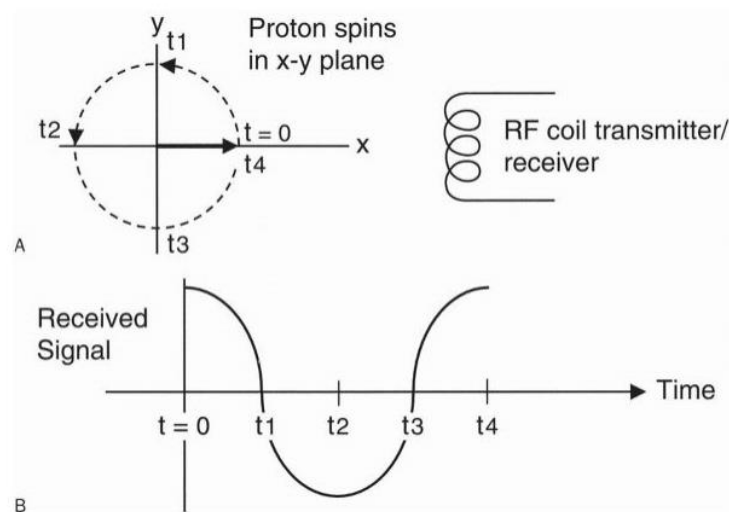
Εικόνα 1.8 Η φθίνουσα καμπύλη T2

#### 1.1.4 Ληφθέν σήμα

Για την ανίχνευση κάποιου σήματος θα χρησιμοποιηθεί το φαινόμενο της μαγνητικής επαγωγής. Γνωρίζουμε ότι ένα κινούμενο φορτισμένο σωματίο δημιουργεί μαγνητικό πεδίο. Ισχύει, όμως, και το αντίστροφο, δηλαδή ένα μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο δημιουργεί ρεύμα σε ένα σύρμα και αυτό το ρεύμα είναι το σήμα που τελικά μετράμε. Το ρόλο του σύρματος έχει το πηνίο που αρχικά έστειλε έναν παλμό ραδιοσυχνότητας 90°. Οπότε, αυτό το πηνίο λειτουργεί και σαν πομπός και σαν δέκτης.

Για την δημιουργία ρεύματος στο πηνίο, πρέπει το μαγνητικό πεδίο να έχει συγκεκριμένη διεύθυνση. Θυμίζουμε ότι το συγκεκριμένο πηνίο τοποθετείται κάθετα στο πεδίο του μαγνήτη, δηλαδή στον άξονα χ. Όμως, η μαγνήτιση μετά από παλμό PΣ 90° περιστρέφεται στο x-y επίπεδο με γωνιακή συχνότητα ω. Η μαγνήτιση αντιπροσωπεύει το άθροισμα πολλών περιστρεφόμενων πρωτονίων, καθένα από αυτά έχει και ένα μαγνητικό πεδίο. Αμέσως μετά τον παλμό PΣ 90° όλα τα πρωτόνια είναι σε φάση. Όταν το πεδίο των σπιν είναι στην διεύθυνση του πηνίου μας, δημιουργείται ένα ρεύμα υψηλής έντασης. Έτσι, σε χρόνο t=0 όλοι οι πυρήνες είναι στην κατεύθυνση του πηνίου. Καθώς τα σπιν περιστρέφονται κατά 90° (σε χρόνο t=t1) δεν θα υπάρχει συνιστώσα της μαγνήτισης στον άξονα χ. Έτσι, σε χρόνο t1 δεν θα έχουμε σήμα. Μετά από περιστροφή

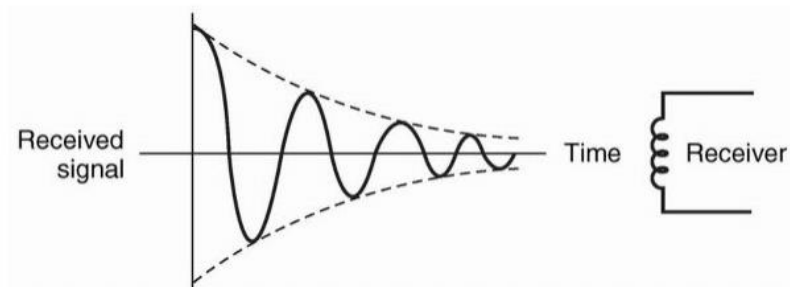
άλλων  $90^\circ$  (χρόνος  $t=t_2$ ) υπάρχει σήμα αλλά σε αντίθετη κατεύθυνση. Η διαδικασία αυτή και το τελικό σήμα φαίνονται στην εικόνα 1.9.



**Εικόνα 1.9** Η σχέση μεταξύ της εγκάρσιας μαγνήτισης και Α) του ληφθέντος σήματος σε Β) διαφορετικά χρονικά σημεία

Ray H. Hashemi, «MRI : The Basics », 2010

Το σήμα που βλέπουμε στην παραπάνω εικόνα δεν θα είναι το πραγματικό μας σήμα. Σταδιακά δημιουργείται διαφοράς φάσης μεταξύ των σπιν των πυρήνων. Σαν αποτέλεσμα η εγκάρσια μαγνήτιση θα μειώνεται σταδιακά και άρα και το σήμα. Η μορφή του σήματος που θα λαμβάνουμε φαίνεται στην επόμενη εικόνα 1.10. Το σήμα αυτό ονομάζεται free induction decay (FID) και περιγράφεται μαθηματικά με την σχέση  $M_{xy}(t) = M_0(\exp(-t/T_2^*)\cos\omega t)$ , όπου  $1/T_2^* = 1/T_2 + \gamma\Delta B$ . Ουσιαστικά ο χρόνος  $T_2^*$  έχει ίδια φυσική σημασία με τον χρόνο  $T_2$ , απλά λαμβάνει υπόψιν και τις ανωμαλίες του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου.



**Εικόνα 1.10** Η φθίνουσα κυματομορφή του σήματος μας

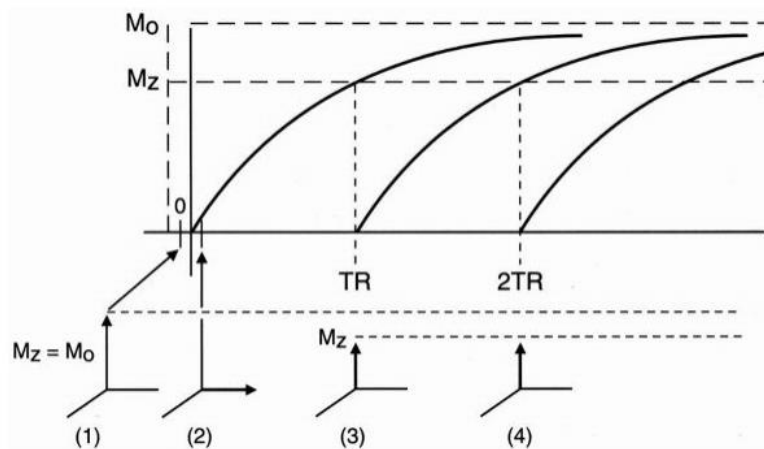
Ray H. Hashemi, «MRI : The Basics », 2010

## 1.2 Μετρική των χρόνων

### 1.2.1 Οι χρόνοι TR, TE

Στις προηγούμενες παραγράφους συζητήθηκε ο ρόλος των χρόνων T1, T2 και των παλμών ΡΣ. Οι αναφερθείσες διαδικασίες θα πρέπει να έχουν κατάλληλο χρονισμό και να επαναληφθούν αρκετές φορές έτσι ώστε να επιτύχουμε απεικόνιση καλού σήματος. Ο χρονισμός της ακολουθίας διεγέρσεων και αυτοδιεγέρσεων περιγράφονται μέσω του χρόνου επανάληψης TR και χρόνο ηχούς TE, κυρίως.

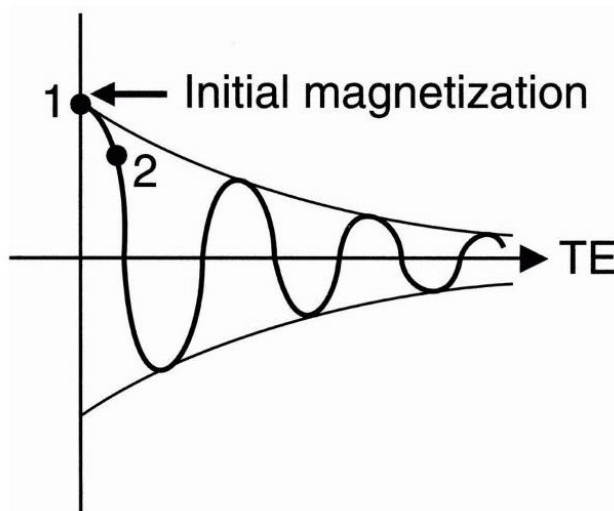
Ο χρόνος TR (Repetition Time) ορίζεται ως το χρονικό διάστημα μεταξύ δυο διαδοχικών παλμών διέγερσης ΡΣ  $90^\circ$ . Αμέσως μετά τον παλμό  $90^\circ$  η μαγνήτιση βρίσκεται στον άξονα x-y και θα αρχίζει να αυξάνει στον άξονα z. Μετά από χρόνο  $t=TR$  όπου έχει ανακτηθεί μέρος της  $M_z$ , αν εφαρμοστεί παλμός  $90^\circ$  θα έχει σαν αποτέλεσμα η  $M_z$  να "πέσει" στο x-y επίπεδο. Η τιμή της θα είναι  $M_z(TR)=M_0(1-\exp(-TR/T_1))$ , μικρότερη από το αρχικό  $M_0$  γιατί το σύστημα δεν ανέκτησε πλήρως την διαμήκη μαγνήτιση του. Αυτό φαίνεται στην εικόνα 1.11. Λόγω της μειωμένης μαγνήτισης το σήμα θα είναι μειωμένο.



**Εικόνα 1.11** Καμπύλες επαναφοράς της διαμήκους μαγνήτισης

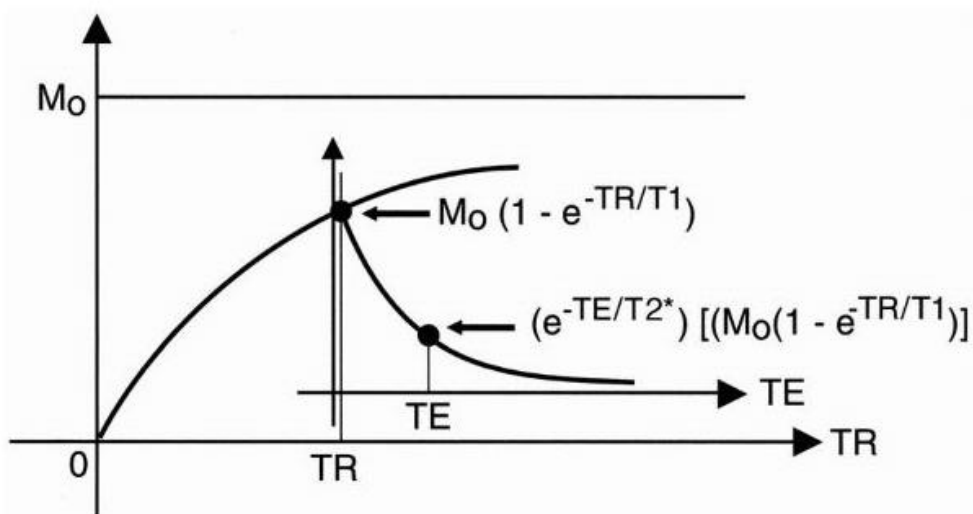
Ray H. Hashemi, «MRI : The Basics », 2010

Ο χρόνος TE (Echo Delay Time) ορίζεται ως το χρονικό διάστημα μεταξύ της χρονικής στιγμής εφαρμογής του παλμού διέγερσης και της μέτρηση του σήματος από το πηνίο. Σε αυτό το διάστημα η εγκάρσια μαγνήτιση θα έχει μειωθεί όπως προκύπτει και από την καμπύλη του χρόνου T2\* (εικόνα 1.12) στην τιμή  $M_{xy}=M_0(\exp(-TE/T_2^*))$ .



Εικόνα 1.12 Η χρονική μεταβολή της μαγνήτισης

Όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα 1.13 τοποθετήσαμε τις καμπύλες T1, T2 στο ίδιο διάγραμμα. Αυτό που παρατηρούμαι είναι ότι μετά από χρόνο TR το σύστημα έχει ανακτήσει μέρος της διαμήκουσ μαγνήτισης, η οποία θα πέσει στο x-y επίπεδο. Έπειτα η εγκάρσια μαγνήτιση θα πέσει γρήγορα και σε χρόνο TE θα μετρηθεί ένα μέρος της. Προκύπτει, λοιπόν, ότι το σήμα θα είναι ανάλογο τους δηλαδή :  $S \sim M_0(1 - \exp(-TR/T_1))(\exp(-TE/T_2^*))$ .

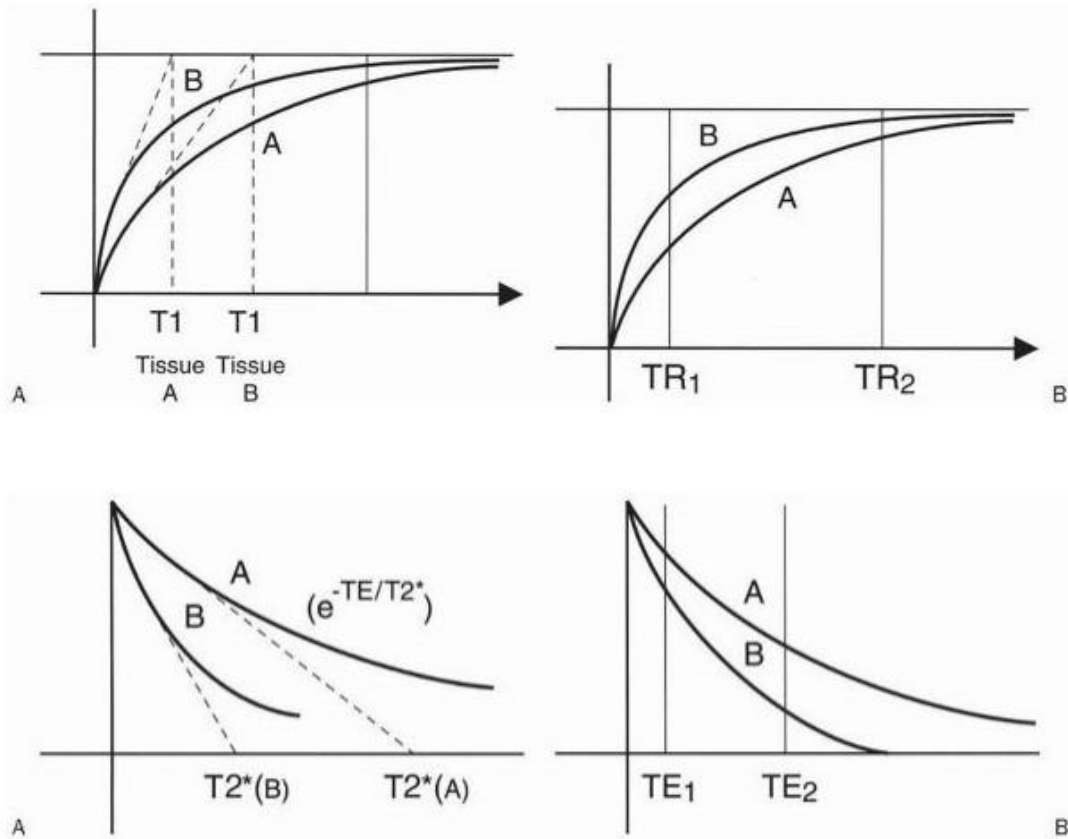


Εικόνα 1.13 Οι καμπύλες T1, T2 σχεδιασμένες στο ίδιο διάγραμμα

Ray H. Hashemi, «MRI : The Basics », 2010

Οι χρόνοι T1, T2 είναι χαρακτηριστικοί για κάθε υλικό και δεν μεταβάλλονται. Οι χρόνοι TR, TE μπορούν να ρυθμιστούν για να μας δώσουν την επιθυμητή αντίθεση μεταξύ δυο ιστών. Ας δούμε αρχικά, τις καμπύλες αποκατάστασης δυο ιστών με διαφορετικά T1 (εικόνα 1.14). Φαίνεται ότι για μεγάλο TR ( $t=TR_2$ ) μειώνεται η επίδραση του T1 καθώς έχουν αποκατασταθεί οι τιμές της μαγνήτισης, ενώ για μικρό TR υπάρχει έντονη διαφορά. Τώρα

ας δούμε τις καμπύλες T2 (εικόνα 1.14). Παρατηρούμαι, ότι για μεγάλο TE (TE2) υπάρχει μεγάλη αντίθεση στους ιστούς, ενώ για μικρό TE η επίδραση θα είναι μικρή.



**Εικόνα 1.14** Σύγκριση για δυο διαφορετικούς ιστούς. Στις δυο πρώτες εικόνες φαίνεται η διαφορά στην καμπύλη αποκατάστασης T1 και την αντίθεση που πετυχαίνουμε με διαφορετικά TR. Στις δυο κάτω εικόνες φαίνονται οι διαφορές στην καμπύλη T2 καθώς και την αντίθεση με διαφορετικά TE

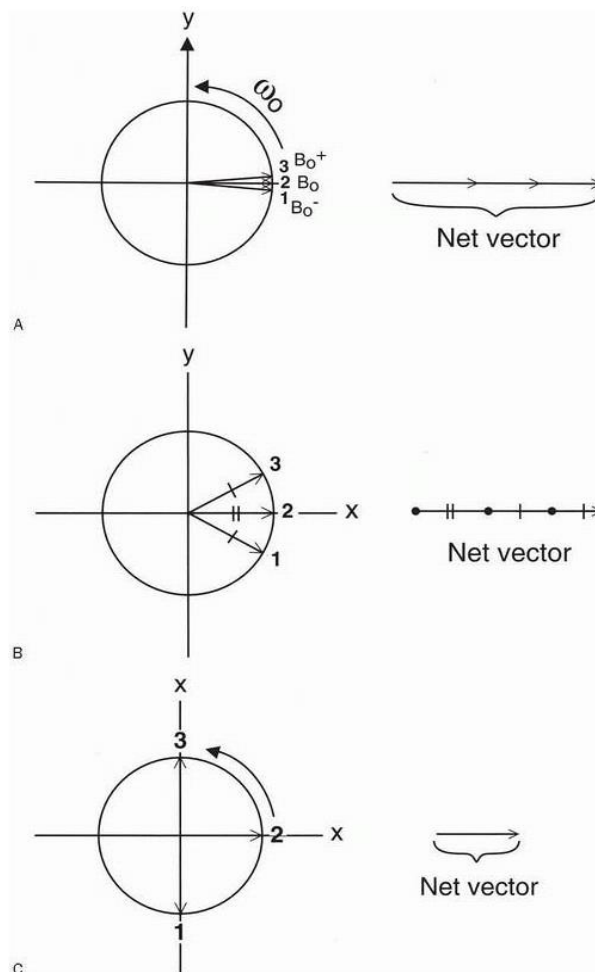
Ray H. Hashemi, «MRI : The Basics », 2010

### 1.2.2 Ακολουθίες παλμών

Η πρώτη ακολουθία παλμών είναι η spin-echo (SE). Στη τεχνική αυτή εφαρμόζεται ραδιοπαλμός  $90^\circ$  και στα μισά του χρόνου TE όπου τα σπιν έχουν χάσει την συμφασικότητα τους λόγω της ανομοιογένειας του μαγνητικού πεδίου, εφαρμόζουμε έναν παλμό  $180^\circ$  για να επαναφέρουμε σε φάση τα σπιν.

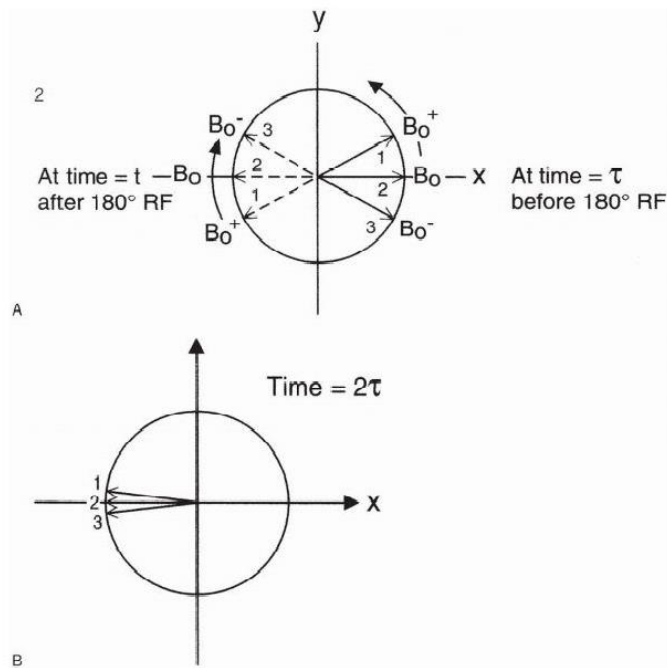
Αρχικά, με τον παλμό  $90^\circ$  η μαγνήτιση πέφτει στο x-y επίπεδο, και τα σπιν είναι όλα σε φάση. Λόγω ελαφρώς διαφορετικού πεδίου κάποια θα περιστρέφονται με λίγο μεγαλύτερη γωνιακή συχνότητα  $\omega_+$  και άλλα με λίγο μικρότερη  $\omega_-$ . Έτσι, μετά τον παλμό  $90^\circ$  θα αρχίζει

να χάνεται η συμφασικότητα τους. Μετά από κάποια ώρα η ταχύτερη με την αργότερη συχνότητα θα έχουν διαφορά φάσης  $180^\circ$  (εικόνα 1.15). Σε χρόνο  $\tau = TE/2$  μετά τον αρχικό παλμό, εφαρμόζεται ένας δεύτερος παλμός όμως  $180^\circ$ . Τώρα όλα τα σπιν γυρίζουν κατά  $180^\circ$  στο x-y επίπεδο και συνεχίζουν να περιστρέφονται, όμως τώρα προς την αντίθετη κατεύθυνση όπως βλέπουμε στην εικόνα 1.16. Μετά πάλι από χρόνο  $\tau$ , τα σπιν θα βρίσκονται πάλι σε φάση. Έπειτα από χρόνο  $TR$  επαναλαμβάνουμε την όλη διαδικασία για όσες φορές χρειαστεί.



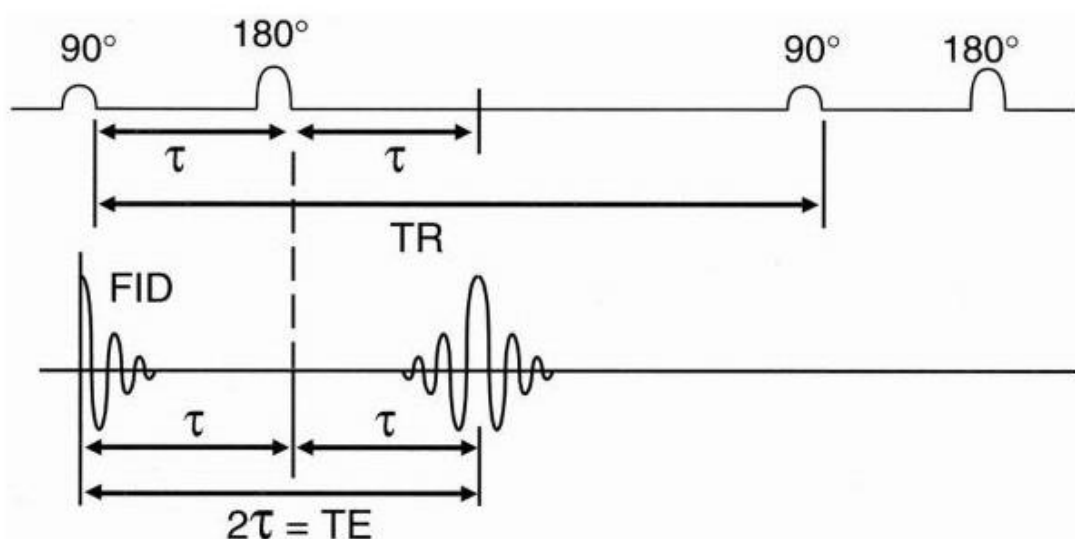
**Εικόνα 1.15** Η εικόνα δείχνει το πώς μειώνεται η μαγνήτιση καθώς τα σπιν βγαίνουν εκτός φάσης





**Εικόνα 1.16** Α) Τα σπιν βγαίνουν εκτός φάσης και μετά τον παλμό  $180^\circ$  αναστρέφονται και Β) τελικά έρχονται σε φάση

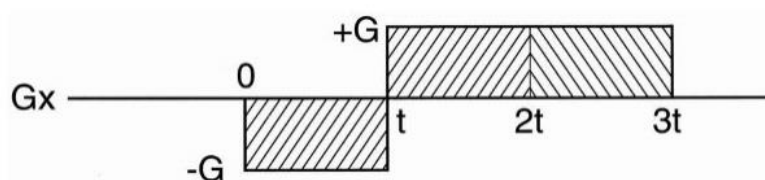
Στην παρακάτω εικόνα 1.17 φαίνεται το διάγραμμα των παλμών καθώς και το σήμα που προκαλείται. Μετά τον παλμό  $90^\circ$  βλέπουμε το σήμα να πέφτει γρήγορα με την  $T_2^*$  εξάρτηση. Μετά τον παλμό  $180^\circ$  αρχίζουν πάλι να εστιάζεται, έως ότου φτάσει πάλι σε μέγιστο. Μπορούμε να εφαρμόσουμε και άλλους παλμούς  $180^\circ$  στην συνέχεια για να εστιάσουμε ξανά τα σπιν. Όμως, δεν θα μπορέσουμε να ανακτήσουμε όλο το σήμα, διότι θα υπάρχουν απώλειες που οφείλονται στην αλληλεπίδραση σπιν-σπιν. Τα μέγιστα σήματα μετά τους  $180^\circ$  παλμούς πέφτουν εκθετικά με χρονική σταθερά το  $T_2^*(\exp(-t/T_2^*))$ .



**Εικόνα 1.17** Στην τεχνική SE εφαρμόζεται παλμός  $180^\circ$  σε χρόνο  $\tau$ , και σε χρόνο  $2\tau$  προκύπτει το σήμα

### 1.2.3 Gradient echo τεχνικές

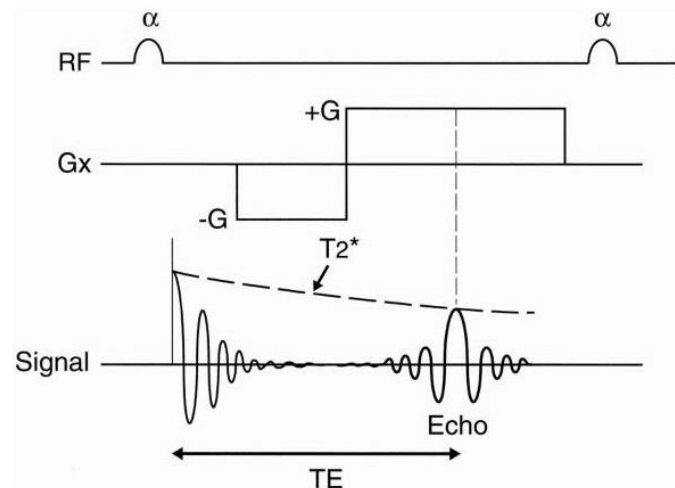
Με την χρήση της gradient echo τεχνικής καταφέρνουμε να μειώσουμε αρκετά το χρόνο που απαιτείται για την απεικόνιση σε σχέση με την τεχνική spin-echo. Αρχικά χρησιμοποιούμε παλμούς μικρότερους των  $90^\circ$  ώστε αρχικά να έχουμε μικρότερο χρόνο εφαρμογής των. Έπειτα, δεν χρησιμοποιούνται παλμοί  $180^\circ$  για να εστιάσουμε τη δέσμη, γιατί με τέτοιους παλμούς θα χρειαστεί μεγάλος χρόνος ώστε να ανακτηθεί η διαμήκης μαγνήτιση. Αντ' αυτού χρησιμοποιείται μια βαθμίδα με κατάλληλη μορφή (εικόνα 1.18) . Είναι η ίδια βαθμίδα για την κωδικοποίηση της συχνότητας που θα δούμε στην συνέχεια.



**Εικόνα 1.18** Χρήση βαθμίδας με αρνητικό και θετικό μέρος σε gradient echo τεχνικές αντί ενός παλμού  $180^\circ$

Ray H. Hashemi, «MRI : The Basics », 2010

Όπως φαίνεται από την εικόνα, αρχικά εφαρμόζεται βαθμιδωτό πεδίο με αρνητική κλίση για να βγουν τα σπιν εκτός φάσης και να εξαλείφει γρήγορα το σήμα. Τότε εφαρμόζεται βαθμιδωτό πεδίο θετικής κλίσης με διάρκεια διπλάσιας του προηγούμενου για να επαναφέρουμε σε φάση τα σπιν και να λάβουμε σήμα. Το σήμα αυτό θα ληφθεί στο μέσο του θετικού μέρους (εικόνα 1.19) . Η παρακάτω εικόνα δείχνει πως μεγιστοποιείται το σήμα. Όπως φαίνεται πρώτα μειώνεται και έπειτα μεγιστοποιείται την χρονική στιγμή που μπορεί πιο εύκολα να μετρηθεί.



**Εικόνα 1.19** Η βαθμίδα αρχικά "διαλύει" το σήμα (βγάζοντας εκτός φάσης τα σπιν) και το επαναφέρει μετά από χρόνο TE (εστιάζοντας τώρα τα σπιν)

Ray H. Hashemi, «MRI : The Basics », 2010

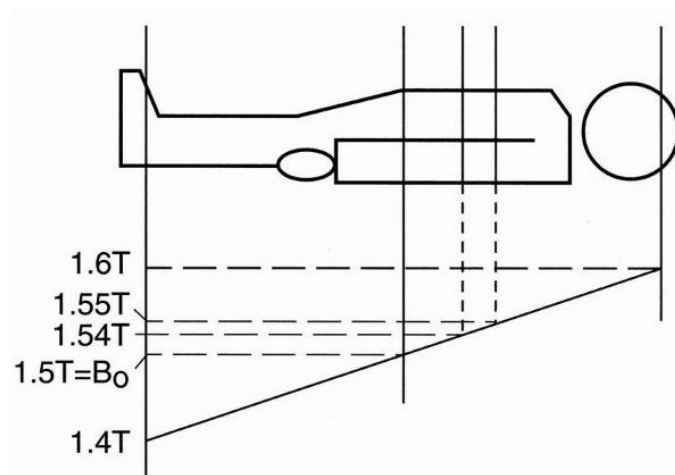
### **1.3 Φυσικές αρχές απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού**

Στις προηγούμενες παραγράφους αναφερθήκαμε στους μηχανισμούς δημιουργίας και την λήψης σήματος στην μαγνητική τομογραφία. Στην απεικόνιση είναι σημαντική η πληροφορία της χωρικής πληροφορίας. Η υπέρθεση των βαθμιδωτών πεδίων, επιπρόσθετα στο μαγνητικό πεδίο έδωσε τη λύση για την απόκτηση της χωρικής πληροφορίας. Ένα βαθμιδωτό πεδίο (αλλιώς βαθμίδα ή πεδίο κλίσης) είναι ένα επιπλέον μαγνητικό πεδίο. Η ένταση του στα διάφορα σημεία του χώρου μεταβάλλεται (συνήθως γραμμικά) κατά μήκος ενός επιλεγμένου άξονα, και έτσι έχουμε την δυνατότητα να λάβουμε χωρική πληροφορία. Ανάλογα με την λειτουργία τους, χωρίζονται σε βαθμίδα επιλογής τομής (slice select gradient), κωδικοποίησης συχνότητας (frequency encoding gradient) και κωδικοποίησης φάσης (phase encoding gradient). Θα αναλύσουμε το καθένα στις παρακάτω παραγράφους.

#### **1.3.1 Επιλογή επιπέδου απεικόνισης (τομής)**

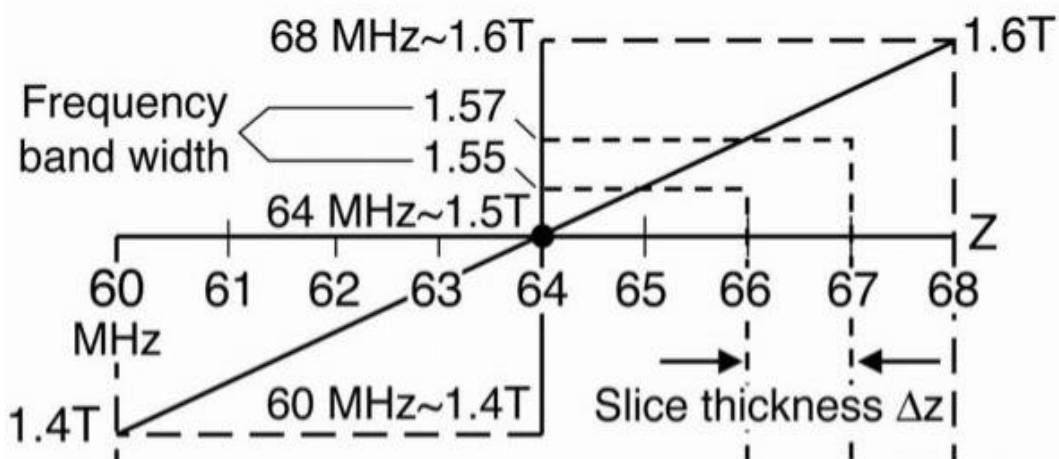
Οι πυρήνες σε όλη την έκταση του σώματος περιστρέφονται με την ίδια περίπου συχνότητα  $Larmor$   $\omega = \gamma B$ . Επίσης, γνωρίζουμε ότι ο παλμός διέγερσης πρέπει να έχει την ίδια συχνότητα με τους πυρήνες που θέλουμε να απεικονίσουμε. Σε αυτό το σημείο σημαντικός είναι ο ρόλος των βαθμιδών καθώς δημιουργούν ένα ελαφρώς διαφορετικό μαγνητικό πεδίο κατά το μήκος του πεδίου απεικόνισης, όπως φαίνεται και στην εικόνα 1.20. Κατ' αυτόν τον τρόπο τα πρωτόνια κάθε τομής περιστρέφονται με την δικιά τους συχνότητα  $Larmor$ , και όταν εφαρμοστεί ένας παλμός θα διεγερθούν μόνο οι πυρήνες που βρίσκονται σε αυτή την τομή και οι υπόλοιποι θα μείνουν ανεπηρέαστοι. Έτσι, μπορούμε να προσδιορίσουμε την προέλευση του σήματος.

Στην περίπτωση που εφαρμόσουμε παλμό μίας συχνότητας ( τεχνικά δύσκολο), θα λάβουμε σήμα που αντιστοιχεί σε μια πολύ λεπτή γραμμή. Οπότε, χρησιμοποιούμε ένα ραδιοπαλμό με εύρος συχνοτήτων που κατ' επέκταση αντιστοιχεί στο πάχος της τομής που απεικονίζουμε καθώς οι διαφορετικές εντάσεις του πεδίου αντιστοιχούν σε διαφορετικές συχνότητες (εικόνα 1.21). Μπορούμε να ρυθμίσουμε πόσο λεπτή ή παχιά είναι η τομή, ρυθμίζοντας το εύρος των εκπεμπόμενων συχνοτήτων. Αυτός είναι ο ένας τρόπος να ρυθμίσουμε το πάχος της τομής. Ο άλλος είναι να αλλάξουμε την κλίση της βαθμίδας. Είναι κατανοητό πως χρησιμοποιώντας το ίδιο εύρος συχνοτήτων αλλά με υψηλότερη κλίση της βαθμίδας τότε η τομή μας θα ήταν μικρότερη.



Εικόνα 1.20 Διαφοροποίηση του μαγνητικού πεδίου με την εισαγωγή βαθμίδας. Έτσι, είναι δυνατή η επιλογή τομής στην απεικόνιση

Ray H. Hashemi, «MRI : The Basics », 2010

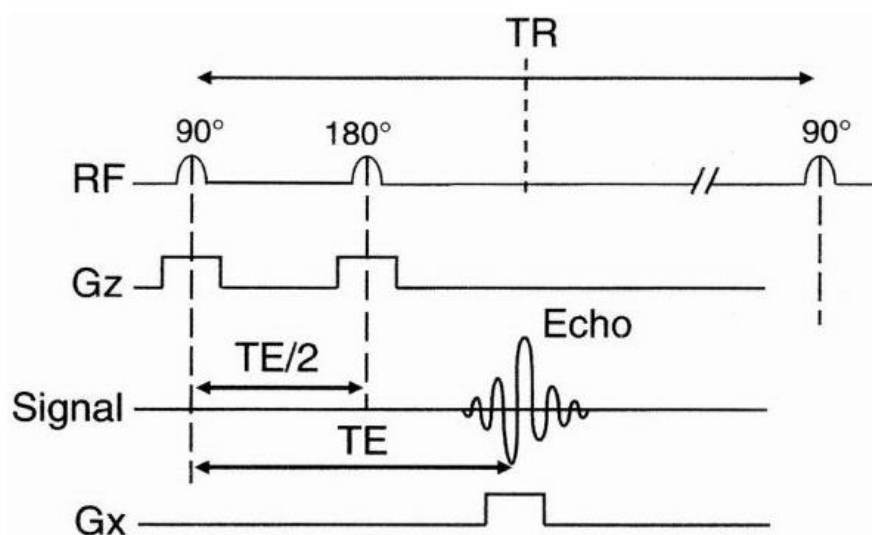


Εικόνα 1.21 Διαφορετικό μαγνητικό πεδίο αντιστοιχεί σε διαφορετικές συχνότητες Larmor

Ray H. Hashemi, «MRI : The Basics », 2010

### 1.3.2 Κωδικοποίηση συχνότητας

Αφού επιλέχθηκε η τομή, θα πρέπει να ληφθεί και πληροφορία για τις άλλες δυο διευθύνσεις ώστε να δημιουργηθεί μια εικόνα. Για την συλλογή πληροφορίας στην x-διεύθυνση θα πρέπει να ενεργοποιηθεί μια βαθμίδα στην ίδια διεύθυνση κατά την διάρκεια της ηχούς (echo), δηλαδή όταν λαμβάνουμε το σήμα. Αυτό φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα 1.22. Όπως φαίνεται στην εικόνα, κατά την εφαρμογή των δυο παλμών  $90^\circ$  και  $180^\circ$  εφαρμόζεται η βαθμίδα  $G_z$  ώστε να επιλεχθεί η τομή, όπως αναφέραμε στην προηγούμενη παράγραφο. Μετά από χρόνο TE θα δημιουργηθεί το σήμα και εκεί εφαρμόζεται η βαθμίδα  $G_x$ . Αν δεν υπήρχε η βαθμίδα  $G_x$  όλοι οι πυρήνες, στην τομή που επιλέχθηκε, θα είχαν την ίδια συχνότητα και έτσι θα λαμβάναμε ένα σήμα που δεν θα μπορούσαμε να διαχωρίσουμε. Με την επίδραση της βαθμίδας  $G_x$  θα υπάρξει διαφοροποίηση της συχνότητας. Για παράδειγμα, δεξιότερα του κέντρου θα υπάρχουν μεγαλύτερες συχνότητες και αριστερά μικρότερες. Οπότε, μπορεί κανείς να καταλάβει ότι η τομή που επιλέχθηκε έχει πλέον διαφοροποιηθεί σε λωρίδες διαφορετικής συχνότητας κατά τον άξονα x. Το μόνο που απομένει είναι η λήψη διαφοροποιημένης πληροφορίας κατά τον άξονα y.



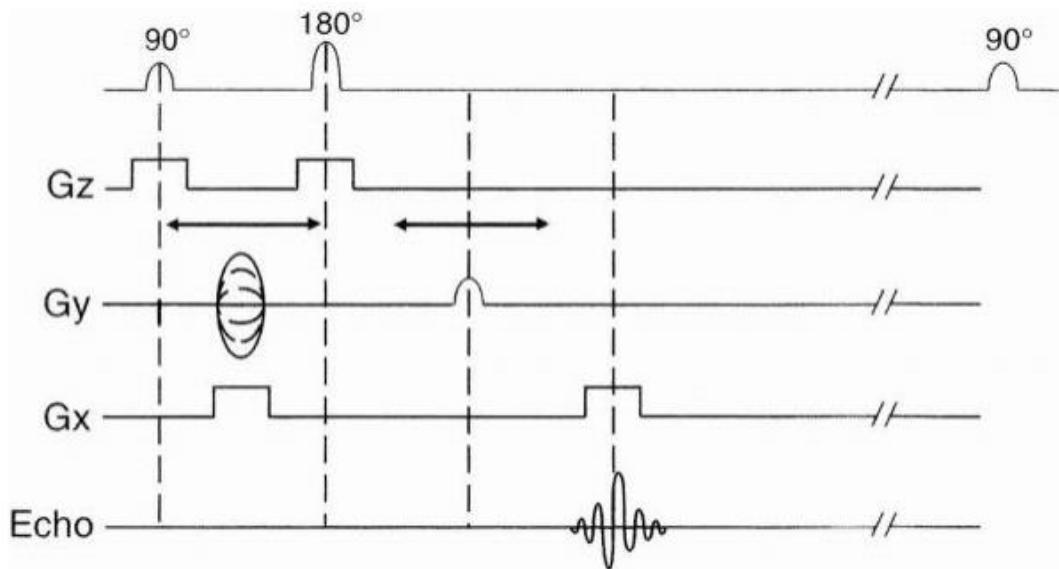
Εικόνα 1.22 Το διάγραμμα παλμών μιας SE τεχνικής

Ray H. Hashemi, «MRI : The Basics », 2010

### 1.3.3 Κωδικοποίηση φασής

Για την διαφοροποίηση του σήματος κατά τον άξονα y θα ενεργοποιηθεί, όπως και προηγουμένως, μια βαθμίδα κατά τον ίδιο άξονα. Σημασία, έχει σε ποια χρονική στιγμή θα ενεργοποιηθεί. Όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα 1.23 συνήθως ενεργοποιείται μεταξύ των παλμών  $90^\circ$  και  $180^\circ$ . Γενικά, όμως, μπορεί να εφαρμοστεί οποιαδήποτε στιγμή πριν από την βαθμίδα  $G_x$ , ανάλογα με την χρησιμοποιούμενη τεχνική απεικόνισης.

Θέλουμε η βαθμίδα Gy να εφαρμοστεί πριν την αντίστοιχη στον άξονα x, ώστε να δημιουργηθεί μια διαφορά φάσης κατά τον άξονα y. Πριν την βαθμίδα Gy όλοι οι πυρήνες έχουν την ίδια γωνιακή συχνότητα. Κατά την εφαρμογή της, πρωτόνια βρίσκονται σε διαφορετικό σημείο του μαγνητικού πεδίου και συνεπώς θα περιστραφούν με διαφορετική συχνότητα, κάποια ταχύτερα και κάποια πιο αργά. Μόλις σταματήσει η βαθμίδα, όλοι οι πυρήνες θα βρεθούν στο ίδιο μαγνητικό πεδίο και θα έχουν και πάλι την ίδια συχνότητα. Όμως, αυτό που έχει συμβεί είναι η δημιουργία μίας διαφοράς φάσης ανάμεσα στους πυρήνες κατά τον άξονα y. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται κωδικοποίηση φάσης. Η διαδικασία αυτή είναι χρονοβόρα διότι μια διαφορετική βαθμίδα Gy εφαρμόζεται σε κάθε επανάληψη (χρόνος TR). Έτσι, έχουμε αριθμό επαναλήψεων ίσο με τις γραμμές που επιθυμούμε στην εικόνα μας.



**Εικόνα 1.23** Το διάγραμμα παλμών μιας SE τεχνικής με την βαθμίδα κωδικοποίησης φάσης

Ray H. Hashemi, «MRI : The Basics », 2010

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : Στάδια μιας Voxel Based Morphometry (VBM) ανάλυσης**

Μία από τις κύριες εφαρμογές των τεχνικών νευροαπεικόνισης για την έρευνα νευροεκφυλιστικών παθήσεων είναι η ογκομετρία του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας voxel-based-morphometry (VBM) τεχνικές. Οι VBM τεχνικές εκτελούν ογκομετρικές συγκρίσεις περιοχών του εγκεφάλου μεταξύ των ατόμων του δείγματος μας.

Οι VBM αλγόριθμοι ακολουθούν τα παρακάτω βήματα : α) κατάτμηση (διαχωρισμό) των εικόνων σε διαφορετικούς ιστούς του εγκεφάλου έτσι ώστε να αποκτήσουμε έναν χάρτη με τα ποσοστά κάθε ιστού στο κάθε ογκοστοιχείο, β) χωρική κανονικοποίηση των εικόνων σε μια πρότυπη μάσκα (περίγραμμα) ώστε να γίνει μια υπέρθεση όλων των συμμετεχόντων, γ)ομαλοποίηση (smoothing) των διαμορφωμένων εικόνων έτσι ώστε να αυξήσουμε το σήμα των εικόνων προς επεξεργασία, και τέλος δ) εφαρμόζεται στατιστικός έλεγχος στο υπό μελέτη δείγμα με βάση την αρχική στατιστική υπόθεση. Τα βήματα μιας VBM ανάλυσης παριστάνονται γραφικά στην παρακάτω εικόνα 2.1

Στις επόμενες παραγράφους θα περιγραφούν αναλυτικά τα στάδια της VBM ανάλυσης με την χρήση του εργαλείου του matlab spm12(Statistical Parametric Mapping) και του εργαλείου cat12(Computational Anatomy Toolbox).

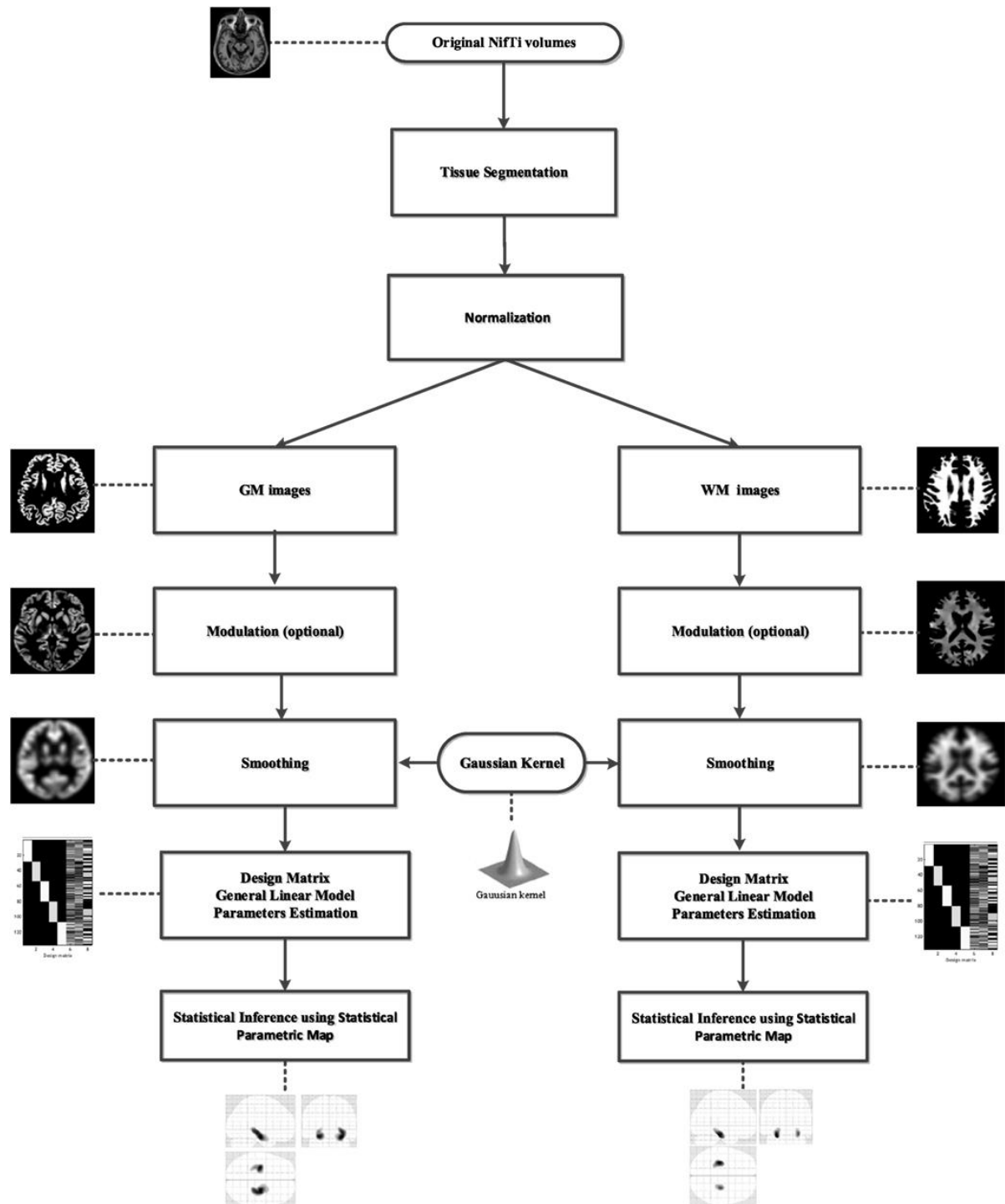
### **2.1 Κατάτμηση εικόνων**

Τα δεδομένα κάθε απεικονιζόμενου ταξινομούνται σε διαφορετικούς τύπους ιστών. Αυτοί καθορίζονται σύμφωνα με τους χάρτες πιθανοτήτων (Tissue Probability Maps TPMs), οι οποίοι ορίζουν την αρχική πιθανότητα εύρεσης ενός τύπου ιστού σε μια συγκεκριμένη θέση. Οι ιστοί είναι η φαιά ουσία (grey matter GM), η λευκή ουσία (white matter WM), το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (cerebrospinal fluid CSF), το οστό, ο μαλακός ιστός και ο αέρας/background. Για να υπάρχει η καλύτερη επικάλυψη των TPMs στην εκάστοτε εικόνα του κάθε ατόμου, χρησιμοποιείται ένα μη γραμμικό πεδίο παραμόρφωσης.

Η ταξινόμηση των ιστών προϋποθέτει την καταγραφή των εικόνων μαζί με τους χάρτες πιθανότητας TPMs. Μετά την καταγραφή, οι χάρτες αντιπροσωπεύουν την αρχική πιθανότητα των διαφόρων ιστών να βρίσκονται στο κάθε σημείο της εικόνας. Εφαρμόζοντας τον κανόνα του Bayes, συνδυάζονται οι αρχικοί χάρτες TPMs με ποσοστιαίους χάρτες ιστών που προκύπτουν από την ένταση κάθε ογκοστοιχείου της ληφθείσας εικόνας. Έτσι τελικώς, καταλήγουμε στους μεταγενέστερους χάρτες πιθανοτήτων.

Η παραπάνω διαδικασία είναι εκ φύσεως κυκλική καθώς η καταγραφή εικόνας απαιτεί μία αρχική ταξινόμηση ιστών και η ταξινόμηση προκύπτει από καταγραφή κάποιας εικόνας. Το πρόβλημα αυτό επιλύεται συνδυάζοντας και τα δύο στοιχεία σε ένα μοντέλο. Το μοντέλο αυτό περιέχει παραμέτρους που εντοπίζουν ανομοιογένειες στην ένταση της

εικόνας. Οι διαφορετικές εντάσεις είναι που μας επιτρέπουν τον χωρικό διαχωρισμό στις κατηγορίες ιστών.



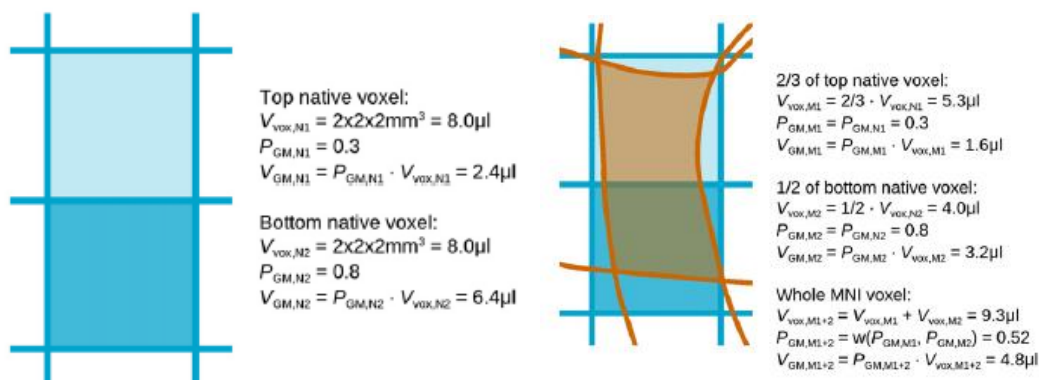
Εικόνα 2.1 Παρουσίαση των βημάτων που ακολουθούμε σε μια VBM ανάλυση

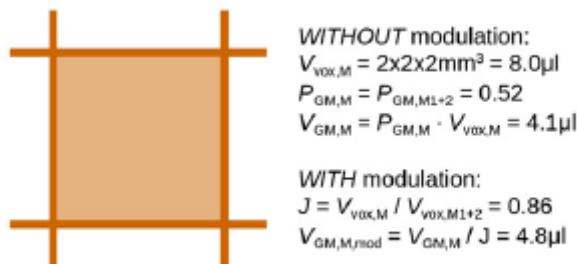


## 2.2 Κανονικοποίηση

Το επόμενο βήμα είναι η χωρική κανονικοποίηση (normalization), κατά το οποίο η εικόνα μετασχηματίζεται έτσι ώστε να ταιριάζει σε μια πρότυπη εικόνα. Έτσι, μπορούμε να συγκρίνουμε voxel-voxel το εγκεφαλικό παρέγχυμα διαφορετικών ατόμων με υψηλή ακρίβεια. Σημαντικό κομμάτι αυτής της διαδικασίας είναι η κατάλληλη διαμόρφωση (modulation) του σήματος έτσι ώστε να μην χάνεται η πληροφορία που διαφοροποιεί την εκάστοτε εικόνα. Όταν μετασχηματίζεται η εικόνα επέρχονται αλλαγές στα voxel. Για παράδειγμα αν ο όγκος του θαλάμου ενός ατόμου είναι 0.5κεκ και ο αντίστοιχος όγκος του πρότυπου εγκεφάλου είναι 1 κεκ τότε μετά την κανονικοποίηση ο όγκος θα διπλασιαστεί. Είναι κρίσιμο σε αυτό το σημείο να μη χαθεί η πραγματική πληροφορία. Για να επιτευχθεί αυτό ο κανονικοποιημένος ιστός πολλαπλασιάζεται με τον σχετικό του όγκο (ποσοστιαία διαφορά, πριν και μετά την κανονικοποίηση του). Όλη αυτή η διαδικασία έχει σαν αποτέλεσμα να διατηρεί τη πραγματική πληροφορία για κάθε ιστό. Στην επόμενη παράγραφο δίνεται ένα αναλυτικό παράδειγμα.

**Παράδειγμα.** Όπως αναφέραμε και προηγουμένως, εάν μια περιοχή του εγκεφάλου μεγεθυνθεί κατά την κανονικοποίηση του στην πρότυπη μάσκα, οι τιμές των ογκοστοιχείων της πρέπει να μειωθούν αναλογικά για να διασφαλισθεί ότι το συνολικό σήμα και στις δυο περιπτώσεις είναι το ίδιο. Επίσης, η ποσοστιαία κατανομή των ιστών μπορεί να θεωρηθεί και ένα μέτρο όγκου. Έστω για παράδειγμα μια τιμή 0,6 θα έδειχνε ότι το 60% του ογκοστοιχείου είναι GM. Έτσι αν κάθε ογκοστοιχείο έχει μέγεθος  $1\text{mm}^3$  ( $1\mu\text{L}$ ) τότε το ογκοστοιχείο αυτό θα περιέχει 0,6μL GM. Κατά την κανονικοποίηση κάποιες περιοχές εκτείνονται και άλλες συμπιέζονται, με τις ογκομετρικές αλλαγές να προκύπτουν από Ιακωβιανές συναρτήσεις. Όπως φαίνεται στην εικόνα 2.2 μια Ιακωβιανή συνάρτηση με τιμή 0,86 σημαίνει πως το καφέ ογκοστοιχείο στην πρότυπη εικόνα αντιστοιχεί με  $1/0,86=1,16$  μπλε ογκοστοιχεία στην πραγματική εικόνα. Η κανονικοποίηση μειώνει αυτά τα μέρη κατά 1,16, έτσι εάν αρχικά περιείχαν 4,8μL GM τώρα θα περιέχουν μόνο 4,1μL. Αντίστοιχη αλλαγή θα υπάρχει κατά τον πολλαπλασιασμό του GM στην πρότυπη εικόνα με 1,16 ώστε να διορθωθεί ο όγκος (4,8μL). Αυτή η διόρθωση θα είναι ανεξάρτητη από την ακρίβεια της κανονικοποίησης.



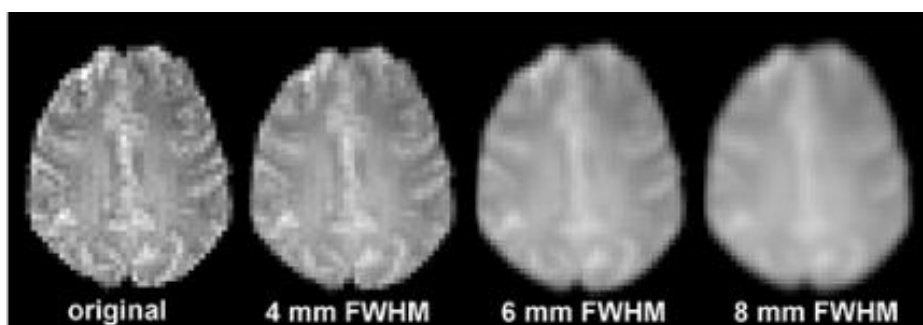


**Εικόνα 2.2** Παραμόρφωση και επαναφορά των τοπικών όγκων κατά την κανονικοποίηση. Τα αρχικά voxels παρουσιάζονται με μπλε χρώμα και τα κανονικοποιημένα με καφέ.

Joaquim Radua, « Validity of modulation and optimal settings for advanced voxel-based morphometry», 2014

### 2.3 Ομαλοποίηση (smoothing)

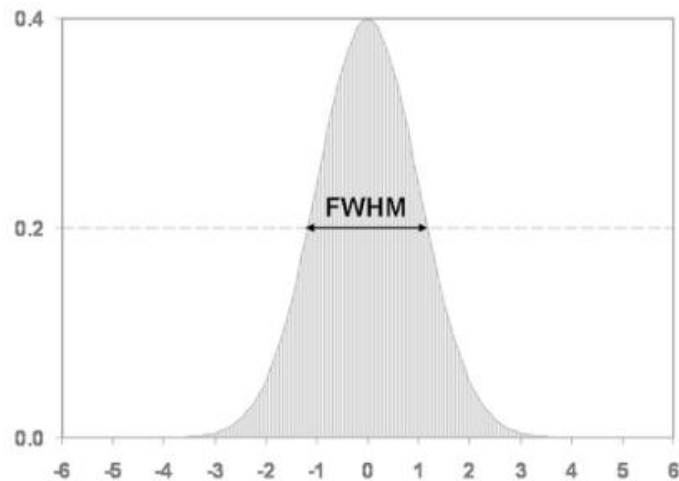
Με την χωρική ομαλοποίηση επιτυγχάνουμε κάθε voxel να ομαλοποιείται σε σχέση με τα γειτονικά του. Η χωρική ομαλοποίηση λειτουργεί με παρόμοιο μηχανισμό με ένα φίλτρο χαμηλών συχνοτήτων κατά τον οποίο οι υψηλές συχνότητες του σήματος κόβονται (αφαιρούνται από τα δεδομένα) ενώ παράλληλα ενισχύονται οι χαμηλές συχνότητες. Με το πέρασμα της διαδικασίας οι έντονες κορυφές εξομαλύνονται (θολώνουν). Στην παρακάτω εικόνα 2.3 φαίνεται το αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτής.



**Εικόνα 2.3** Η επίδραση της ομαλοποίησης σε εικόνα απεικόνισης εγκεφάλου.

<https://support.brainvoyager.com/brainvoyager/functional-analysis-preparation/29-pre-processing/86-spatial-smoothing>

Η τυπική διαδικασία χωρικής ομαλοποίησης είναι η εφαρμογή μιας κανονικής κατανομής (Gaussian function) με συγκεκριμένο εύρος (kernel) στην εικόνα προς ανάλυση. Παρακάτω φαίνεται μια τέτοια κατανομή με μέσο το 0 και τυπική απόκλιση 1 (εικόνα 2.4). Το πλάτος της κατανομής καθορίζει το εύρος της, που κατ'επέκταση καθορίζει το πόσο έχουν επηρεαστεί τα δεδομένα. Το εύρος δεν εκφράζεται σε όρους τυπικής απόκλισης αλλά από το εύρος της στο μέσο του μεγίστου ( Full Width at Half Maximum FWHM). Εύκολα από μαθηματικές σχέσεις προκύπτει ότι  $FWHM = 2,35 \cdot \sigma$



Εικόνα 2.4 Κανονική κατανομή με μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση 1

Υπάρχουν αρκετά πλεονεκτήματα που αποφέρει η ομαλοποίηση. Τα κυριότερα είναι : α) Η βελτίωση του σήματος σε σχέση με το θόρυβο(signal to noise ratio SNR) που κατ' επέκταση αυξάνει την ευαισθησία του. β)Αυξάνει την εγκυρότητα των στατιστικών ελέγχων, κάνοντας την κατανομή των σφαλμάτων πιο κοντά στην κανονική κατανομή γ) Η εύρεση ανατομικών και λειτουργικών διαφοροποιήσεων μεταξύ των εξεταζόμενων. Στις μελέτες μεγάλου δείγματος οι εγκεφαλοι κανονικοποιούνται με βάση ένα πρότυπο ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση τους. Λόγω, όμως, της σημαντικής ογκομετρικής διαφοράς μεταξύ των διαφόρων εγκεφάλων, δεν ταυτίζονται τα ογκοστοιχεία των ανατομικών περιοχών και έτσι η ομαλοποίηση μετά την κανονικοποίηση είναι απαραίτητη.

Η ομαλοποίηση εκτός από πλεονεκτήματα έχει και μειονεκτήματα, όπως α) η μείωση της χωρικής διακριτικής ικανότητας των δεδομένων. Συνεπώς χάνουμε πληροφορίες σε σχέση με τον ακριβή προσδιορισμό κάθε δομής. β) Σφάλματα στα όρια του εγκεφάλου( Edge Artifacts). Στα όρια του εγκεφάλου γίνεται ομαλοποίηση των ογκοστοιχείων με διπλανά ογκοστοιχεία που δεν ανήκουν στον εγκέφαλο, που έχει ως αποτέλεσμα να απεικονίζεται ένα δαχτυλίδι χαμηλού σήματος περιμετρικά του εγκεφάλου. γ) μείωση της ειδικότητας.

## 2.4 Στατιστικός Έλεγχος

Για να ανιχνευθούν ογκομετρικές αλλαγές χρησιμοποιούνται παραμετρικά μοντέλα στατιστικής( Parametric Statistical models) σε κάθε ένα ογκοστοιχείο του εγκεφάλου. Για να μελετήσουμε την μεταβλητότητα των δεδομένων μεταξύ ομάδων ή να βρούμε συσχετίσεις με άλλες ποσοτικές μεταβλητές εφαρμόζεται το Γενικευμένο γραμμικό μοντέλο GLM(general linear model) . Οι αρχικές υποθέσεις που δημιουργήθηκαν στο στατιστικό μοντέλο ελέγχονται σε κάθε ογκοστοιχείο με ενιαία στατιστική.

Το General Linear model(GLM) είναι ένα γραμμικό στατιστικό μοντέλο που μαθηματικά μπορεί να γραφεί ως  $Y = XB + U$  όπου  $Y$  ένας πίνακας πολυπαραγοντικών μετρήσεων,  $X$  ένας

πίνακας παρατηρήσεων ανεξάρτητων μεταβλητών,  $B$  ένας πίνακας που περιέχει παραμέτρους που πρόκειται να υπολογιστούν και  $U$  ένας πίνακας που περιέχει σφάλματα (θόρυβο). Τα σφάλματα θεωρούμαι ότι δεν έχουν συσχέτιση με τις παρατηρήσεις και ακολουθούν μια πολυπαραγοντική κανονική κατανομή. Το GLM δύναται να εφαρμοστεί σε συνδυασμό με διαφορετικά στατιστικά μοντέλα όπως : ANOVA, ANCOVA, MANOVA, t-test, F-test.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : Ογκομετρία φαιάς και λευκής ουσίας**

Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναφερθεί ο σκοπός και τα μεθοδολογικά βήματα και τα αποτελέσματα της μελέτης μας.

### **3.1 Σκοπός**

Έχει παρατηρηθεί ότι κατά την διάρκεια της φυσιολογικής γήρανσης οι γνωστικές λειτουργίες (όπως η μνήμη, η προσοχή, η αντίληψη κτλ.) φθίνουν με γραμμικό και με μη γραμμικό τρόπο. Έτσι υποθέτουμε ότι οι διάφορες δομές του εγκεφάλου θα μεταβάλλονται ογκομετρικά με αντίστοιχο τρόπο. Οπότε, ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι η κατανόηση της επίδρασης της ηλικίας στην φαιά και λευκή ουσία, χρησιμοποιώντας γραμμικά και μη γραμμικά μοντέλα. Τέλος, ελέγχεται ο ρόλος του φύλου σε αυτές τις μεταβολές.

### **3.2 Μεθοδολογία-Πρωτόκολλο απεικόνισης**

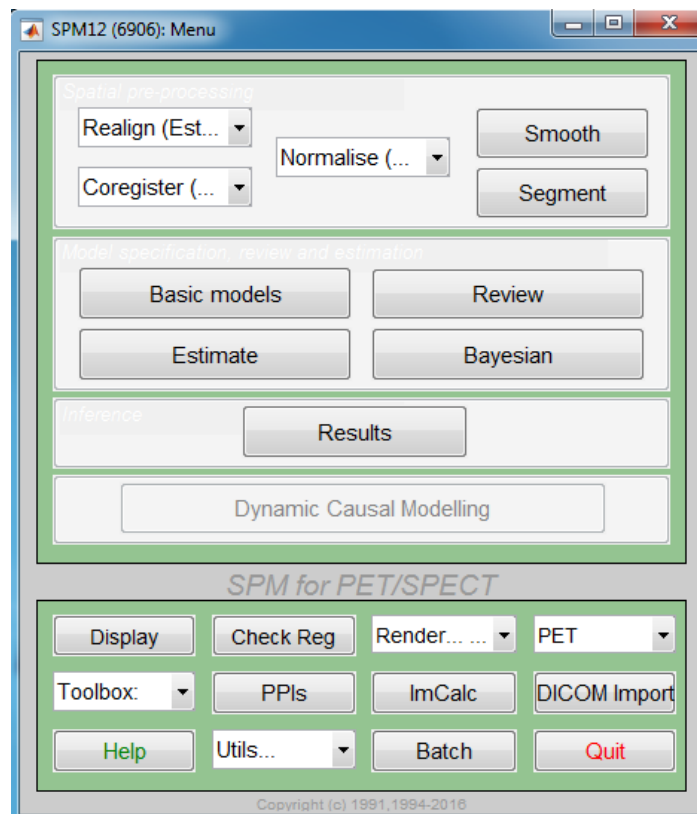
Στην μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα δείγμα 109 υγιών εθελοντών ηλικίας 20 έως 70 ετών που προσήλθαν στο τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για απεικόνιση εγκεφάλου με Μαγνητικό Συντονισμό. Από την μελέτη αποκλείστηκαν άτομα τα οποία παρουσίασαν κάποιου είδους παθολογία μετά την εξέταση ή κάποια νευροεκφυλιστική ασθένεια (όπως αλτσχάιμερ, σχιζοφρένεια κτλ.) η οποία έγινε αντιληπτή από τον ιατρό κατά την λήψη ιστορικού πριν την απεικόνιση.

Οι εξεταζόμενοι υποβλήθηκαν σε Μαγνητική Τομογραφία εγκεφάλου σε Μαγνητικό Τομογράφο Philips Achieva TX 3.0T εξοπλισμένο με πηνίο λήψης σήματος κεφαλιού 8 καναλιών. Το απεικονιστικό πρωτόκολλο συμπεριλάμβανε ακολουθίες υψηλής ανάλυσης 3D-T1-βαρύτητας (HR\_3DT1w) και T2 βαρύτητας με καταστολή του νερού FLAIR, ώστε να αποκλειστούν σοβαρές ενδοπαρεχηματικές βλάβες. Οι παράμετροι της 3D-T1 ακολουθίας ήταν : repetition time (TR): 9.9ms, echo time (TE): 3.7ms, flip angle: 7°, μέγεθος voxel 1 × 1 × 1 mm, sagittal orientation, matrix size 244 × 240. Η λήψη αποτελούνταν από 170 τομές και ο χρόνος σάρωσης ήταν 5min 56s. Οι εικόνες όλων των συμμετεχόντων ελέγχθηκαν για ύπαρξη παθολογιών από έμπειρο νευροακτινολόγο και για ύπαρξη ψευδενδείξεων από τους ακτινοφυσικούς του τμήματος.

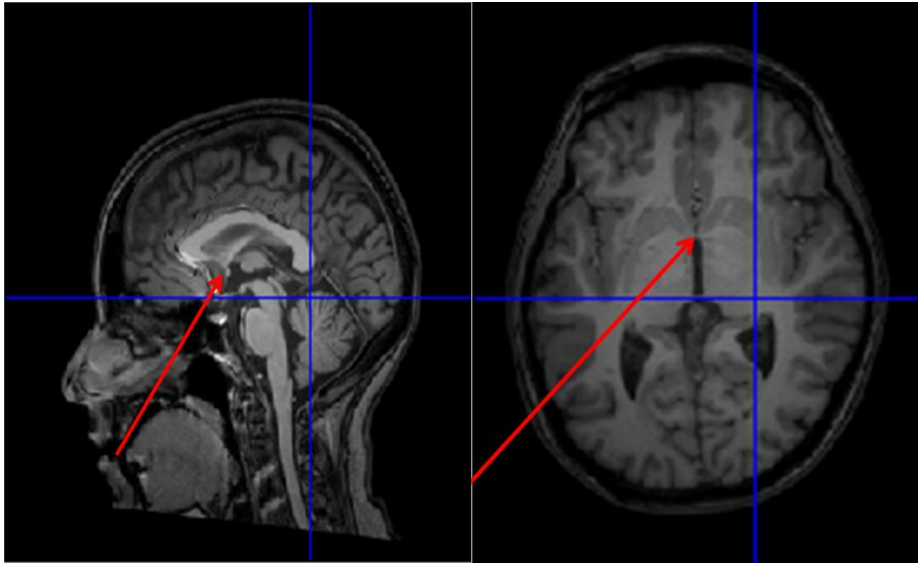
### **3.3 Ανάλυση – Επεξεργασία**

Στην παράγραφο αυτήν, θα αναλυθούν τα βήματα που ακολουθήθηκαν, τόσο για τη προ-επεξεργασία της εκάστοτε εικόνας όσο και για την δημιουργία στατιστικού μοντέλου με το οποίο ελέγχουμε τις αρχικές στατιστικές υποθέσεις μας. Η προ-επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό cat12 (Computational Anatomy Toolbox), εργαλείο του spm12, ενώ η ομαλοποίηση (smoothing) και τα αποτελέσματα χρησιμοποιώντας το spm12. Παρακάτω παρουσιάζονται όλα τα βήματα της διαδικασίας που χρησιμοποιήθηκε

- Οι αρχικές εικόνες που εξάγονται από τον μαγνητικό τομογράφο είναι αρχεία DICOM. Χρειάζεται να μετατραπούν σε αρχεία nifty (.nii) για να είναι συμβατά με το λογισμικό cat12. Αυτή η μετατροπή γίνεται με το πρόγραμμα mricron, σε κάθε ένα από τα 109 άτομα που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη
- Ο προσανατολισμός κάθε εικόνας έπρεπε να διορθωθεί. Αυτό πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την λειτουργία Display στο παράθυρο του spm12 (εικόνα 3.1). Αρχικά, περιστρέφουμε την εικόνα στα τρία επίπεδα (axial, sagittal, coronal) ώστε να διορθωθούν τυχόν ασυμμετρίες. Χρησιμοποιούνται οι επιλογές pitch, roll, yaw για τις μεταβολές αυτές έτσι ώστε όλες να αποκτήσουν τον ίδιο προσανατολισμό. Έπειτα, ορίζουμε τον πρόσθιο σύνδεσμο (anterior commissure) ως αρχή των αξόνων της εικόνας. Αυτό εφαρμόζεται για να υπάρχει κοινό σημείο αναφοράς σε όλες τις εικόνες. Επιλέγεται η πρόσθια σύμφυση γιατί είναι ένα εύκολα ανιχνεύσιμο ανατομικό σημείο για όλα τα άτομα. Η περιοχή αυτή φαίνεται και στην εικόνα 3.2

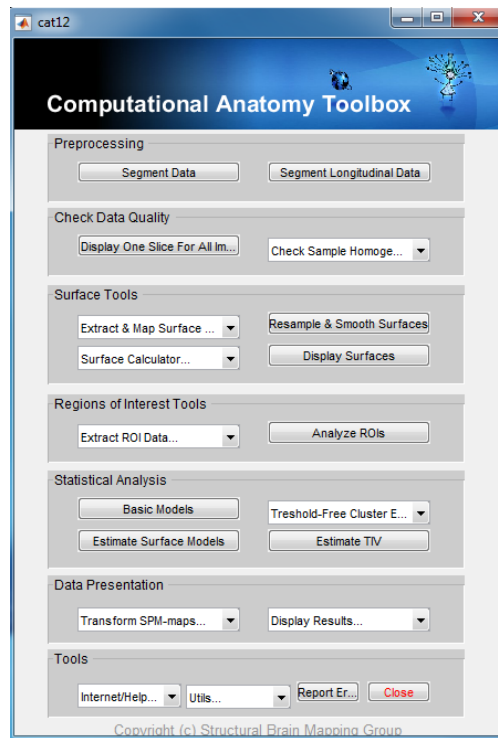


**Εικόνα 3.1** Παράθυρο εργασίας spm12



**Εικόνα 3.2** Απεικόνιση της πρόσθιας σύμφυσης (anterior commissure) σε διαφορετικές τομές (sagittal και axial)

- Το επόμενο βήμα είναι η κατάτμηση των δεδομένων σε φαιά ουσία (GM), λευκή ουσία (WM) και εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Αυτό επιτυγχάνεται με την επιλογή `segment data` στο παράθυρο του `cat12` (εικόνα 3.3). Αρχικά επιλέγονται οι εικόνες T1 αντίθεσης στις οποίες έχουμε καλύτερη αντίθεση μεταξύ λευκής και φαιάς ουσίας, προς επεξεργασία. Έπειτα, χρησιμοποιήθηκαν οι προτεινόμενες επιλογές για την κανονικοποίηση των δεδομένων μας όπως η επιλογή του TPM, μέγεθος ογκοστοιχείου καθώς και παραγόντων διόρθωσης κάποιας ανομοιογένειας της αρχικής εικόνας. Από την παραπάνω διαδικασία θα προκύψουν αρχεία `Nifty` των κατατετμημένων όγκων τα οποία θα χρησιμοποιηθούν στα επόμενα βήματα, αλλά και ένα φύλλο αξιολόγησης. Εκεί αναγράφονται πληροφορίες όπως ο όγκος των περιοχών, ο συνολικός όγκος (Total Intracranial Volume TIV), το πάχος του φλοιού, τον χρόνο της διαδικασίας καθώς και ένα δείκτη της ποιότητας (IQR) της εικόνας μετά την επεξεργασία. Ο δείκτης αυτός, IQR, χρησιμοποιείται σαν ένας επιπλέον έλεγχος. Δεκτές είναι οι εικόνες με βαθμολογία μεγαλύτερη από C+.
- Έπειτα πραγματοποιήθηκε η ομαλοποίηση (smoothing) κάθε εικόνας. Αυτό επιτυγχάνεται με την επιλογή `smooth` στο παράθυρο του `spm12` (βλέπε εικόνα 3.1). Εκεί επιλέγονται όλες οι εικόνες που θα ομαλοποιηθούν. Σημαντική είναι η επιλογή επιθυμητού πυρήνα ομαλοποίησης (smoothing kernel) που όπως αναφέραμε στο προηγούμενο κεφάλαιο είναι το εύρος (FWHM) της Γκαουσιανής που εφαρμόζουμε. Συνιστάται ένα kernel 8mm για τέτοιου είδους μελέτες. Εμείς θα χρησιμοποιήσουμε, επίσης, και ένα kernel 6mm για να ελέγξουμε τυχόν διαφοροποιήσεις στα αποτελέσματα με διαφορετικό smoothing. Όσο μεγαλώνει το εύρος του kernel που χρησιμοποιείται αναμένουμε μείωση της χωρικής διακριτικής ικανότητας αλλά ταυτόχρονα, αύξηση του σήματος.



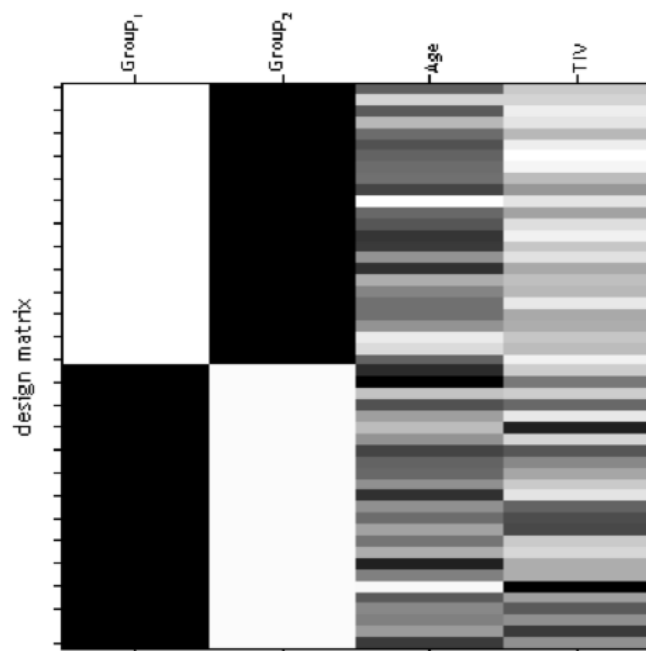
**Εικόνα 3.3** Παράθυρο εργασίας cat12

- Σε μια τέτοια μελέτη είναι σημαντικό να υπολογιστεί ο συνολικός ενδοκρανιακός όγκος (TIV). Αυτό γίνεται μέσω επιλογής στα διαθέσιμα εργαλεία του παραθύρου του spm12. Εκεί εισάγονται αρχεία .txt που έχουν εξαχθεί κατά την κατάτμηση των εικόνων. Οι τιμές που θα προκύψουν θα εισαχθούν στο στατιστικό μοντέλο που θα δημιουργηθεί, ως παράγοντες στάθμισης (covariates).
- Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να δημιουργηθεί το στατιστικό μοντέλο της στατιστικής αρχικής υπόθεσης. Επιλέχθηκε το πολυπαραγοντικό μοντέλο (Full Factorial) καθώς ταιριάζει καλύτερα στην αρχική υπόθεση της μελέτης μας. Εισάγουμε τα δείγματα μας (109) και ρυθμίζουμε τις παραμέτρους και τους παράγοντες βαρύτητας. Το μοντέλο που ελέγχουμε είναι ένα πολυωνυμικό της μορφής  $y = ax^3 + bx^2 + cx + \text{gender} + \text{TIV}$ , όπου  $y$  ο όγκος κάθε δομής,  $x$  η ηλικία και  $\text{gender}$ , TIV οι παράγοντες βαρύτητας (φύλλο, συνολικός ενδοκρανιακός όγκος). Οι τιμές του  $\text{gender}$  είναι 1(άντρες), 2(γυναίκες) και του TIV αυτές που εξάγαμε στο προηγούμενο βήμα.

Το spm12 χρησιμοποιεί GLM (General Linear Model) για στατιστικές συγκρίσεις, το οποίο έχει ως προϋπόθεση την ανεξαρτησία των δεδομένων. Οπότε για να ικανοποιηθεί η συνθήκη αυτή, και να μπορέσουμε να εισαγάγουμε τις μεταβλητές όπως  $\chi^3$ ,  $\chi^2$ ,  $\chi$  χρησιμοποιείται η συνάρτηση  $y = \text{cat\_stat\_polynomial}(x, \text{order})$  ώστε να διαγωνοποιηθεί τις τιμές αυτές. Είναι συνάρτηση του matlab, της οποίας ο αλγόριθμος της αναφέρεται και στο Παράρτημα Α. Σημαντικό είναι οι τιμές αυτές που εισάγουμε να έχουν την ίδια σειρά με την σειρά που εισάγουμε και τις εικόνες του δείγματος. Στο πρόγραμμα υπάρχει ένας διαχωρισμός μεταξύ των κύριων μεταβλητών (covariates) και των δευτερευόντων μεταβλητών (nuisance parameters). Κύριες είναι η ηλικία καθώς και δυνάμεις της ηλικίας που ελέγχονται και δευτερεύοντες το φύλλο ( $\text{gender}$ ) και το TIV.



- Μετά την δημιουργία του μοντέλου, θα πρέπει να γίνει η εκτέλεση αυτού, η οποία γίνεται με την επιλογή Estimate που βρίσκεται στο παράθυρο του spm12 (εικόνα 3.1). Εκεί επιλέγεται το αρχείο SPM.mat το οποίο περιέχει τις πληροφορίες από το μοντέλο που εκτελέστηκε.
- Τέλος, ορίζονται και εκτελούνται οι αντιθέσεις της αρχικής στατιστικής υπόθεσης. Αυτό πραγματοποιείται με την επιλογή Results. Επιλέγεται το αρχείο SPM.mat του μοντέλου που θέλουμε να ελέγξουμε. Θα εμφανιστεί ένας πίνακας όπως στην εικόνα 3.4 όπου εμφανίζει κάθε μεταβλητή σε μία στήλη. Θα ορίσουμε ποιάς μεταβλητής θέλουμε να μελετήσουμε την επίδραση βάζοντας για τις υπόλοιπες στήλες την τιμή 0 και σε αυτήν την τιμή 1 για θετική συσχέτιση και την τιμή -1 για αρνητική. Το αποτέλεσμα που θα λάβουμε από αυτήν την διαδικασία είναι η εμφάνιση συστοιχιών voxel σε περιοχές του εγκεφάλου στις οποίες επιβίωσαν του στατιστικού ορίου.



**Εικόνα 3.4** Τα τετράγωνα μεταξύ των παραμέτρων υποδηλώνουν μια συσχέτιση. Όσο πιο σκούρο το τετράγωνο τόσο πιο έντονη η συσχέτιση

### **3.4 Αποτελέσματα**

Στην παράγραφο αυτή θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα της μελέτης

#### **3.4.1 Αποτελέσματα φαιάς ουσίας**

Θέλουμε αρχικά να δούμε τις μεταβολές στην φαιά ουσία. Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν οι κατατετηγμένες εικόνες που αντιστοιχούν στην φαιά ουσία και δίνονται με την ονομασία mwp1. Αυτά τα αποτελέσματα προέκυψαν από ομαλοποίηση 8mm ενώ τα στατιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται ξεχωριστά στο κάθε μοντέλο. Ανιχνεύθηκαν περιοχές του εγκεφάλου όπου η συσχέτιση ηλικίας-όγκου ήταν γραμμική και πολυωνυμική 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> βαθμού. Αναλυτικότερα παρουσιάζονται παρακάτω.

##### **3.4.1.1 Γραμμική συσχέτιση ηλικίας-όγκου**

Σε αυτό το σημείο εξετάστηκε η γραμμική συσχέτιση ηλικίας-όγκου. Η σχέση αυτή έχει μελετηθεί κατά κόρον. Στον στατιστικό αυτό έλεγχο ορίσαμε τιμή p-value ίση με 0,05 με διόρθωση πολλαπλών συγκρίσεων FWE (Family Wise Error). Παρατηρήσαμε ότι πολλές δομές του εγκεφάλου συσχετίζονται ογκομετρικά γραμμικά με την ηλικία. Η γραμμική συσχέτιση όλων των δομών είναι αρνητική, δηλαδή παρουσιάζεται μείωση όγκου με το πέρασμα της ηλικίας ενώ δεν εντοπίστηκαν εγκεφαλικές δομές με θετική συσχέτιση, δηλαδή αύξηση του όγκου κάποιας δομής με την αύξηση της ηλικίας. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 1.

Position: (3 25,5 34,5)			
Voxels in cluster:16965	Mean T: 5,6823		
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Frontal_Sup_Medial_L	3639	5,8618	0,6492
Frontal_Sup_Medial_R	2736	5,8468	0,6342
Cingulum_Mid_L	1615	5,8347	0,7452
Cingulum_Mid_R	1540	5,7847	0,7749
Cingulum_Ant_L	1062	5,6493	0,5273

Supp_Motor_Area_R	991	5,6373	0,7223
Frontal_Med_Orb_L	896	5,5811	0,5521
Rectus_L	867	5,347	0,3147
Cingulum_Ant_R	751	5,5052	0,5258
Supp_Motor_Area_L	589	5,4551	0,5485
Frontal_Med_Orb_R	510	5,5551	0,5045
Frontal_Sup_R	459	5,3217	0,3614
Precuneus_L	334	5,227	0,2563

Position: (45 -4,5 1,5)			
Voxels in cluster:4216	Mean T: 5,3277		
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Insula_R	913	5,4344	0,5532
Frontal_Inf_Orb_R	703	5,4696	0,4604
Temporal_Sup_R	514	5,463	0,4821
Temporal_Pole_Sup_R	370	5,2198	0,2733
ParaHippocampal_R	316	5,179	0,2416

Position: (-42 -16,5 42)			
Voxels in cluster:2873	Mean T: 6,3119		
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Postcentral_L	1701	6,4459	1,2214

Precentral_L	1014	6,185	0,9259
--------------	------	-------	--------

Position: (43,5 -15 45)			
Voxels in cluster:2765	Mean T: 5,8114		
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Precentral_R	1842	5,9762	0,8167
Postcentral_R	729	5,5407	0,561

Position: (-46,5 -57 -22,5)			
Voxels in cluster:7367	Mean T: 5,5120		
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Calcarine_L	1211	5,7072	0,5378
Cerebelum_6_L	1050	5,3866	0,3709
Lingual_L	809	5,5484	0,5292
Calcarine_R	793	5,6286	0,5038
Fusiform_L	693	5,6412	0,6374
Lingual_R	556	5,2456	0,2708
Fusiform_R	496	5,6368	0,5888
Cerebelum_Crus1_L	471	5,39	0,4531

**Πίνακας 1** Οι περιοχές φαιάς ουσίας που παρουσιάζουν γραμμική αρνητική συσχέτιση ηλικίας-όγκου παρουσιασμένες στην μορφή clusters

Θα ακολουθήσει η περιγραφή των τιμών των πινάκων Στην πάνω αριστερά θέση (Position) είναι η θέση που βρίσκεται το cluster (το μέσο του). Από κάτω παρίσταται ο αριθμός των voxels στο συγκεκριμένο cluster, ο οποίος αποτελεί ένα δείκτη του μεγέθους του. Δίπλα παρουσιάζεται το μέσο στατιστικό T-value όλου του cluster. Στις παρακάτω γραμμές φαίνονται όλες οι δομές του εγκεφάλου που ανήκουν στο συγκεκριμένο cluster.

Οι παραπάνω δομές παρουσιάζονται οπτικά επιπροβάλλοντας τα clusters σε τομές T1 αντίθεσης του εγκεφάλου (εικόνα 3.5)

Η γραμμική συσχέτιση για το συγκεκριμένο φαινόμενο έχει μελετηθεί εκτενέστατα. Σε πιο πρόσφατες μελέτες [4], [6], [8], [9], [10], [13], [15], [16], [17], [19], [20], [21], [23], [24] όπου οι τεχνικές και τα εργαλεία ανάλυσης είναι σύγχρονα και παρόμοια με αυτά που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη μας, τα αποτελέσματα δείχνουν πως το μεγαλύτερο μέρος της φαιάς ουσίας μεταβάλλεται γραμμικά. Βέβαια σε αρκετές μελέτες το δείγμα δεν ήταν ικανοποιητικό (μέγεθος δείγματος και ηλικιακό εύρος) για να παρουσιαστούν μη γραμμικές μεταβολές.

### **3.4.1.2 Συσχέτιση δευτέρου βαθμού ηλικίας-όγκου**

Έπειτα εξετάστηκε η συσχέτιση δευτέρου βαθμού της ηλικίας με τον όγκο, δηλαδή η μεταβολή του όγκου με το τετράγωνο της ηλικίας. Είναι μια πιο σύνθετη μεταβολή σε σχέση με την γραμμική μείωση που αξίζει να μελετηθεί. Χρησιμοποιώντας το προηγούμενο στατιστικό κριτήριο με  $p$ -value ίσο με 0,05 με διόρθωση FWE, δεν ανιχνεύθηκαν clusters που να επιβιώνουν του στατιστικού κριτηρίου. Έτσι εφαρμόσαμε ένα λιγότερο αυστηρό στατιστικό κριτήριο  $p=0,001$ , και ελάχιστο αριθμό voxel ανά cluster που όριζε το  $spm$ .

Τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα 2. Κάθε πίνακας παρουσιάζεται με την μορφή clusters όπως συζητήθηκε και προηγουμένως. Και τα 4 clusters που φαίνονται παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση, δηλαδή μείωση του όγκου καθώς αυξάνεται η ηλικία στο τετράγωνο. Οι ανατομικές περιοχές που άνηκαν τα clusters είναι η παραεγκεφαλίδα, ο υπόκαμπος δεξιά και η αμυγδαλή δεξιά. Δεν εμφανίστηκε κάποια δομή με θετική συσχέτιση ηλικίας και όγκου. Τα αποτελέσματα αναπαρίστανται γραφικά στην εικόνα 3.5

Position: (24 -76,5 -36)			
Voxels in cluster : 429	Mean T : 3,4697		
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Cerebellum_Crus1_R	237	3,4636	0,196
Cerebellum_Crus2_R	177	3,4899	0,2156

Position: (-25,5 -76,5 -37,5)			
Voxels in cluster : 293		Mean T : 3,4475	
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Cerebelum_Crus2_L	190	3,4781	0,185
Cerebelum_Crus1_L	89	3,4035	0,1521

Position: (30 -3 -16,5)			
Voxels in cluster : 445		Mean T : 3,3769	
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Amygdala_R	236	3,4099	0,1442
Hippocampus_R	121	3,3696	0,1179
ParaHippocampal_R	62	3,3036	0,0928

Position: (-3 -45 -18)			
Voxels in cluster : 396		Mean T : 3,3729	
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Vermis_3	157	3,4386	0,134
Vermis_1_2	47	3,3665	0,1234
Cerebelum_3_R	42	3,2347	0,0446
Cerebelum_3_L	30	3,3469	0,1173

**Πίνακας 2** Οι περιοχές φαιάς ουσίας που παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση δευτέρου βαθμού ηλικίας-όγκου παρουσιασμένες στην μορφή clusters

### 3.4.1.3 Συσχέτιση τρίτου βαθμού ηλικίας-όγκου

Τέλος, εξετάστηκε και η συσχέτιση τρίτου βαθμού της ηλικίας με τον όγκο, δηλαδή η μεταβολή του όγκου με τον κύβο της ηλικίας. Αρχικά εφαρμόστηκε στατιστικό κριτήριο  $P < 0,05$  διορθωμένο για πολλαπλές συγκρίσεις FWE. Κανένα cluster δεν επιβίωσε του στατιστικού κριτηρίου. Έπειτα χρησιμοποιήθηκε λιγότερο αυστηρό στατιστικό κριτήριο  $p < 0,001$  και κατώφλι αριθμού voxel ανά cluster που υπολογίστηκε από το στατιστικό μοντέλο.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα 3. Είναι αξιοσημείωτο ότι παρατηρήθηκαν περιοχές τόσο με θετική όσο και με αρνητική συσχέτιση. Τα αποτελέσματα παρατίθενται γραφικά στην εικόνα 3.5.

α)

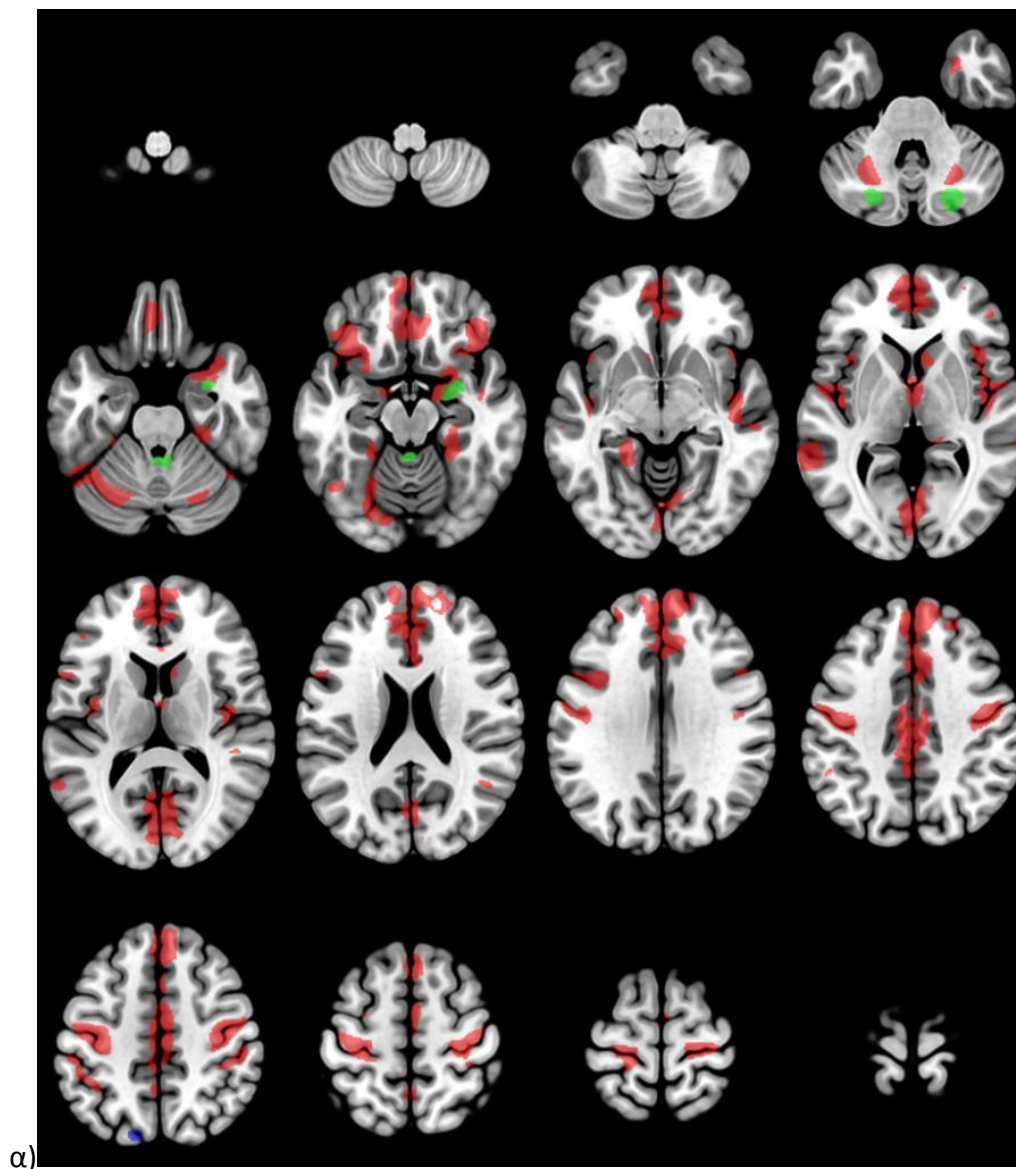
Position: (-13.5 -81 49.5)			
Voxels in cluster : 121	Mean T : 3,5205		
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Parietal_Sup_L	108	3,5382	0,2599

β)

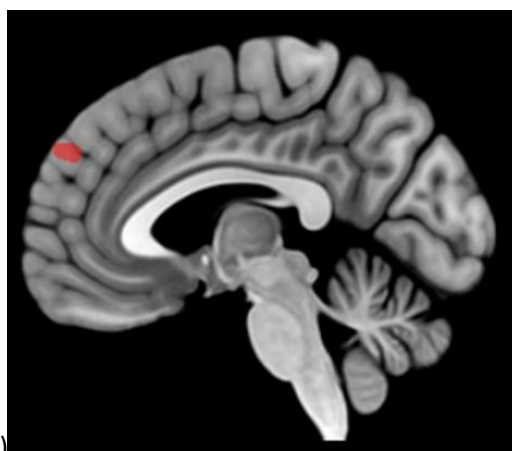
Position: (-3 57 36)			
Voxels in cluster : 96	Mean T : 3,3645		
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Frontal_Sup_Medial_L	96	3,3645	0,1263

**Πίνακας 3** Οι περιοχές φαιάς ουσίας που παρουσιάζουν συσχέτιση τρίτου βαθμού ηλικίας-όγκου παρουσιασμένες στην μορφή clusters. Ο πρώτος πίνακας (A) αντιστοιχεί στις περιοχές με αρνητική συσχέτιση και ο (B) σε αυτές με θετική

Στην παρακάτω εικόνα 3.5 μπορούμε να δούμε γραφικά τα προηγούμενα αποτελέσματα. Αναπαρίστανται τα clusters που είχαν γραμμικές και πολυωνυμικές συσχετίσεις με την ηλικία σε διαφορετικές τομές T1 αντίθεσης του εγκεφάλου. Με κόκκινο χρώμα παρουσιάζονται οι περιοχές που παρουσιάζουν γραμμική αρνητική συσχέτιση, με πράσινο οι περιοχές με αρνητική συσχέτιση δευτέρου βαθμού και με μπλε οι περιοχές με τρίτου βαθμού αρνητική συσχέτιση.



α)



β)

**Εικόνα 3.5** Οπτική παρουσίαση των περιοχών φαιάς ουσίας που παρουσίασαν: α) αρνητική συσχέτιση. Με κόκκινο παρουσιάζονται οι περιοχές με γραμμική συσχέτιση, με πράσινο οι περιοχές με δευτέρου βαθμού και με μπλε οι περιοχές με τρίτου βαθμού και β) θετική συσχέτιση ( τρίτου βαθμού)



Μη γραμμικές μεταβολές έχουν παρατηρηθεί και στην βιβλιογραφία [1], [2], [3], [5], [6], [7], [18], [22], [23], [26] οι οποίες βρίσκονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μας. Υπάρχουν διαφοροποιήσεις που οφείλονται τόσο στο δείγμα όσο και στην μέθοδο επεξεργασίας. Για παράδειγμα, αρκετές έρευνες μελετούν την μεταβολή συγκεκριμένων περιοχών, όχι όλων των δομών του εγκεφάλου. Επίσης, σε μια δημοσίευση [7] χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό *VOIbrain* από το οποίο εξήχθησαν απόλυτες τιμές όγκων για επιλεγμένες εγκεφαλικές δομές, για τις οποίες μελετήθηκε η εκθετική συσχέτιση με την ηλικία.

Σημαντικές δομές ως προς την λειτουργικότητα τους είναι ο υπόκαμπος και η αμυγδαλή. Οι δομές αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες εμφάνισης παθολογιών οπότε είναι σημαντική η κατανόηση της γήρανσης τους. Βρέθηκε πως και οι δυο αυτές δομές παρουσίασαν μη γραμμική αρνητική συσχέτιση (2ου βαθμού) γεγονός απόλυτα σύμφωνο με τη βιβλιογραφία.

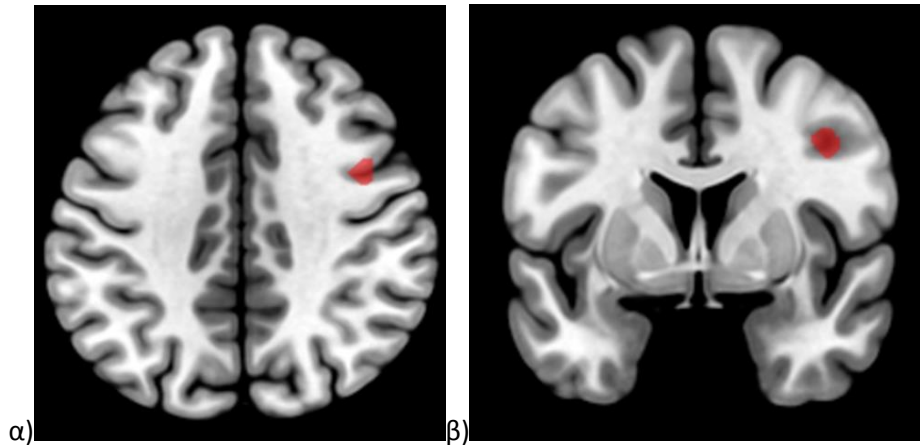
#### **3.4.1.4 Σύγκριση αντρών-γυναικών**

Επίσης, ελέγχθηκε η επίδραση του φύλλου στις τυχόν μεταβολές που παρατηρούνται. Μελετήσαμε αν κάποια μεταβολή είναι στατιστικά πιο σημαντική σε ένα φύλλο σε σχέση με το άλλο. Χρησιμοποιήθηκε ένας t-test στατιστικός έλεγχος κατά ζεύγη με  $p=0,001$  και ελέγχθηκαν τόσο οι γραμμικές όσο και οι μη-γραμμικές μεταβολές.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα 4. Στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν μόνο στην σύγκριση των γραμμικών μοντέλων των δύο φύλων. Τα αποτελέσματα φαίνονται επίσης και στην παρακάτω εικόνα 3.

Position: (42 -1,5 34,5)			
Voxels in cluster : 150		Mean T : 3,6028	
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Precentral_R	112	3,6507	0,3107
Frontal_Mid_R	37	3,4626	0,1815

**Πίνακας 4** Η περιοχή όπου η μείωση του όγκου με την ηλικία ήταν στατιστικά πιο σημαντική στους άντρες απ' ότι στις γυναίκες



**Εικόνα 3.6** Οπτική παρουσίαση της περιοχής όπου η μείωση του όγκου με την ηλικία ήταν στατιστικά πιο σημαντική στους άντρες απ' ότι στις γυναίκες σε τομές α) axial και β) sagittal

Τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν να υπάρχει διαφοροποίηση στην γήρανση μεταξύ αντρών και γυναικών. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζονται στην βιβλιογραφία [6], [22], [26], βάσει της οποίας συμπεραίνεται ότι η πορεία ανάπτυξης του εγκεφάλου διαφέρει μεταξύ των δύο φύλλων.

### **3.4.2 Αποτελέσματα λευκής ουσίας**

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστούν οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στην λευκή ουσία. Χρησιμοποιήθηκαν οι κατατετμημένες εικόνες που αντιστοιχούν στην λευκή ουσία και δίνονται με την ονομασία  $mwr2$ . Τα παρακάτω αποτελέσματα προέκυψαν από ομαλοποίηση με kernel 8mm ενώ τα στατιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται ξεχωριστά σε κάθε μοντέλο. Υπήρξε συσχέτιση γραμμική αλλά και πολυωνυμική δευτέρου βαθμού. Σε δομές της λευκής ουσίας παρουσιάστηκε έντονη θετική συσχέτιση πέρα από την αρνητική. Αναλυτικότερα παρουσιάζονται παρακάτω.

#### **3.4.2.1 Γραμμική συσχέτιση ηλικίας-όγκου**

Στην παράγραφο αυτή παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του γραμμικού μοντέλου ηλικίας-όγκου. Στον στατιστικό αυτό έλεγχο ορίσαμε τιμή  $p$ -value ίση με 0,05 με διόρθωση FWE (Family Wise Error). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες. Σημαντική είναι η ύπαρξη της αύξησης του όγκου συγκεκριμένων δομών με την αύξηση της ηλικίας. Αύξηση δεν είχε παρατηρηθεί στην φαιά ουσία, που κατά κύριο λόγο μειωνόταν. Η αύξηση της λευκής ουσίας δικαιολογείται ως αντιστάθμιση της φαιάς, καθώς ο συνολικός όγκος του εγκεφάλου είναι περίπου σταθερός σε όλη την διάρκεια της ζωής, και επίσης το τρίτο μέρος του εγκεφάλου-το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF)-παραμένει σταθερό κατά την γήρανση.

Position: (-16,5 -21 6)			
Voxels in cluster : 1691	Mean T : 5,7123		
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Lateral Globus Pallidus	204	5,3006	0,4041
Ventral Lateral Nucleus	166	5,7389	0,6778
Medial Globus Pallidus	147	5,709	0,5061
Ventral Posterior Lateral Nucleus	92	6,7548	0,7489
Sub-lobar	1362	5,7529	0,758
Midbrain	320	5,5627	0,5424
Left Cerebrum	1370	5,7477	0,7589
Left Brainstem	320	5,5627	0,5424

Position: (18 -9 -7,5)			
Voxels in cluster : 906	Mean T : 5,2158		
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
Lateral Globus Pallidus	164	5,2155	0,3339
Medial Globus Pallidus	139	5,4815	0,3826
Ventral Lateral Nucleus	76	5,1276	0,2679
Sub-lobar	791	5,2323	0,3677
Midbrain	115	5,1021	0,2665
Right Cerebrum	799	5,231	0,367

Right Brainstem	107	5,1016	0,2658
-----------------	-----	--------	--------

**Πίνακας 5** Οι περιοχές λευκής ουσίας που παρουσιάζουν γραμμική αρνητική συσχέτιση ηλικίας-όγκου παρουσιασμένες στην μορφή clusters.

Position: (1.5 -25.5 69)			
Voxels in cluster : 42	Mean T : 4.9724		
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
brodmannarea 6	32	4,9322	0,1271

Position: (-18 -28.5 67,5)			
Voxels in cluster : 53	Mean T : 4.8849		
AAL Label	Voxels	mean T	std of T
brodmannarea 4	20	4,932	0,1635

**Πίνακας 6** Οι περιοχές λευκής ουσίας που παρουσιάζουν γραμμική θετική συσχέτιση ηλικίας-όγκου παρουσιασμένες στην μορφή clusters

Οι παραπάνω δομές παρουσιάζονται και οπτικά στην εικόνα 3.7 για την αρνητική συσχέτιση και στην εικόνα 3.8 για την θετική.

### **3.4.2.2 Συσχέτιση δευτέρου βαθμού ηλικίας-όγκου**

Έπειτα εξετάστηκε η συσχέτιση δευτέρου βαθμού της ηλικίας με τον όγκο, δηλαδή η μεταβολή του όγκου με το τετράγωνο της ηλικίας. Χρησιμοποιώντας το προηγούμενο στατιστικό κριτήριο με p-value ίσο με 0,05 με διόρθωση FWE, δεν ανιχνεύθηκαν clusters που να επιβιώνουν του στατιστικού κριτηρίου. Έτσι εφαρμόσαμε ένα λιγότερο αυστηρό στατιστικό κριτήριο  $p=0,001$ , και ελάχιστο αριθμό voxel ανά cluster που όριζε το  $spm$ .

Τα αποτελέσματα φαίνονται στους παρακάτω πίνακες 7, 8. Εμφανίζονται και πάλι δομές οι οποίες παρουσιάζουν θετική συσχέτιση ηλικίας-όγκου, καθώς και δομές με αρνητική συσχέτιση

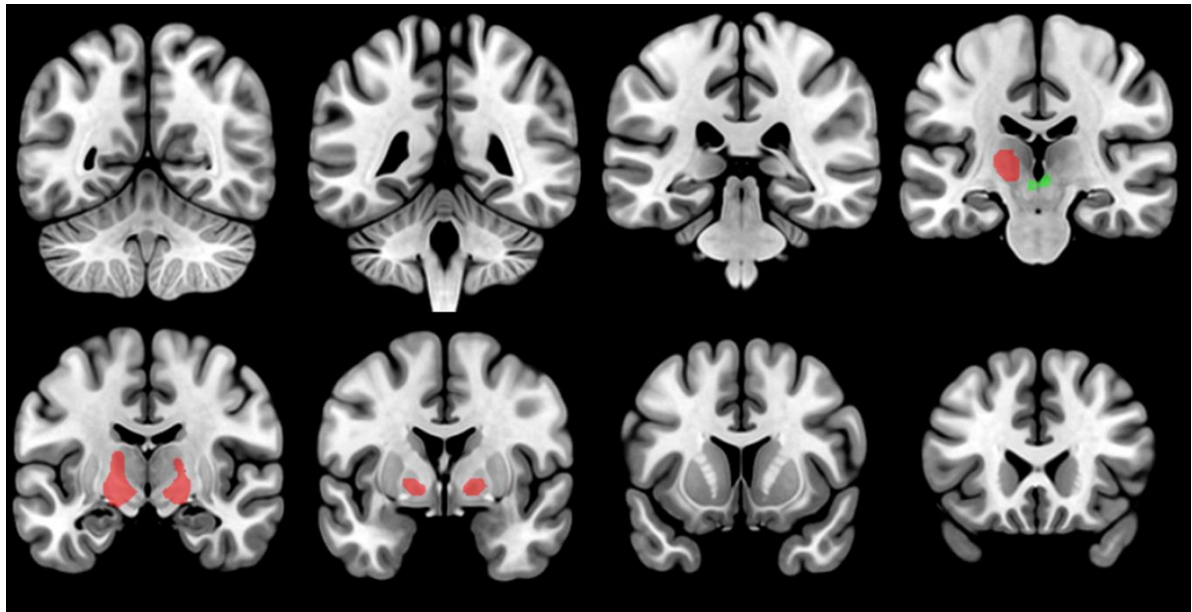
Position: (7,5 -27 -4,5)			
Voxels in cluster: 175	Mean T: 5,2281		
AAI Label	Voxels	mean T	std of T
Midbrain	166	3,2474	0,0596
Right Brainstem	101	3,2659	0,0655
Left Brainstem	65	3,2186	0,0328

**Πίνακας 7** Οι περιοχές λευκής ουσίας που παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση δευτέρου βαθμού ηλικίας-όγκου παρουσιασμένες στην μορφή clusters

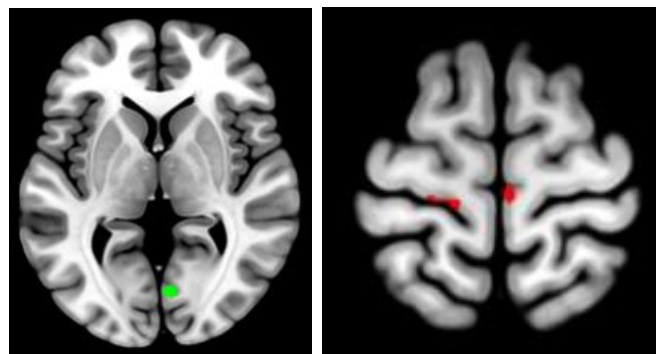
Position: (7,5 -27 -4,5)			
Voxels in cluster: 108	Mean T: 3,3253		
AAI Label	Voxels	mean T	std of T
Occipital Lobe	107	3,3265	0,1126
Right Cerebrum	108	3,3253	0,1128

**Πίνακας 8** Οι περιοχές λευκής ουσίας που παρουσιάζουν θετική συσχέτιση δευτέρου βαθμού ηλικίας-όγκου παρουσιασμένες στην μορφή clusters

Οι παραπάνω δομές παρουσιάζονται και οπτικά στην εικόνα 3.7 για την αρνητική συσχέτιση και στην εικόνα 3.8 για την θετική.



**Εικόνα 3.7** Οπτική παρουσίαση των περιοχών λευκής ουσίας που παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση. Με κόκκινο παρουσιάζονται οι περιοχές με γραμμική συσχέτιση και με πράσινο οι περιοχές με δευτέρου βαθμού



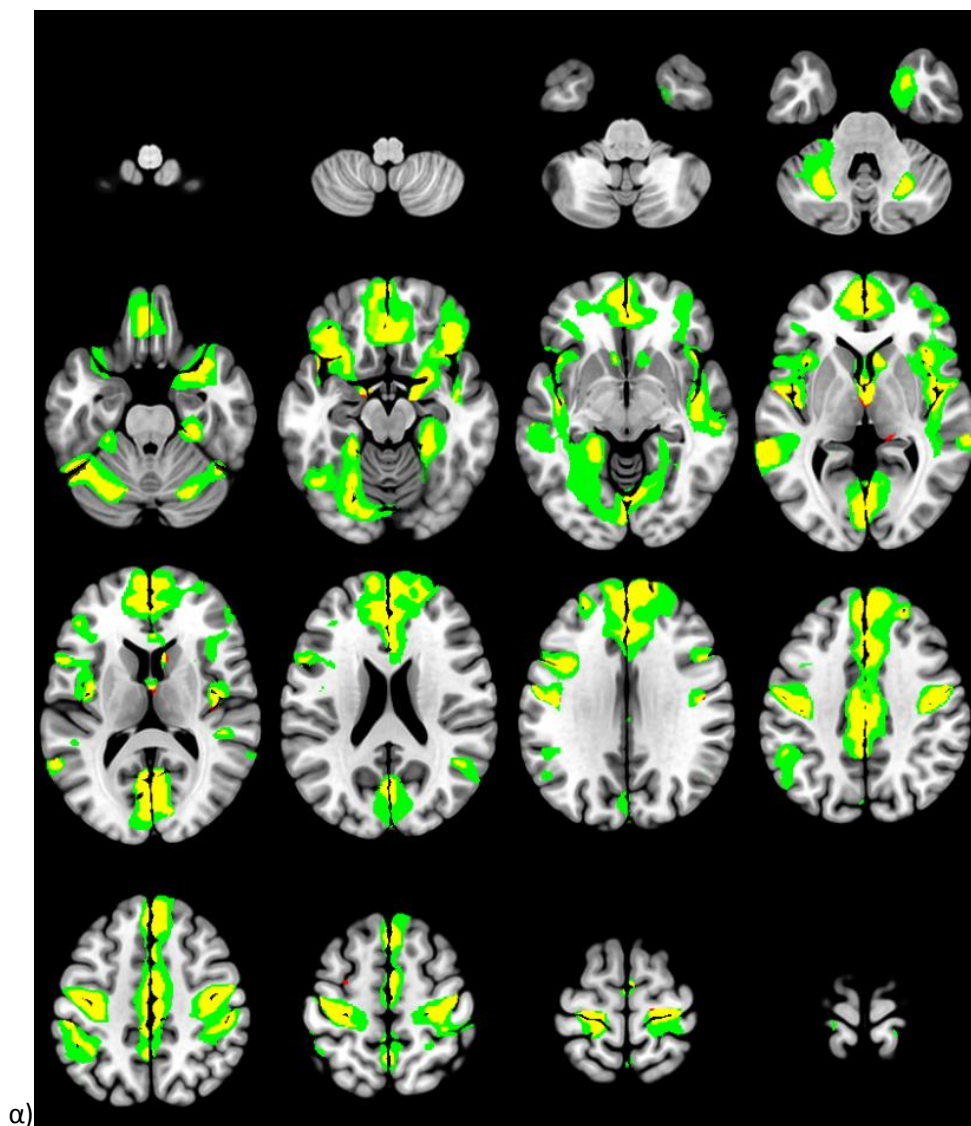
**Εικόνα 3.8** Οπτική παρουσίαση των περιοχών λευκής ουσίας που παρουσίασαν θετική συσχέτιση. Με κόκκινο παρουσιάζονται οι περιοχές με γραμμική συσχέτιση και με πράσινο οι περιοχές με δευτέρου βαθμού

Οι μελέτες που συμπεριλαμβάνουν και την λευκή ουσία είναι σαφώς λιγότερες : [2], [6], [7], [8], [13], [14], [19], [20], [22], [26]. Η κύρια διαφορά με τα αποτελέσματα της φαιάς ουσίας είναι η αύξηση του όγκου ορισμένων περιοχών με την αύξηση της ηλικίας. Αυτό παρατηρείται και στις ακόλουθες μελέτες [7], [14]. Επίσης, μη γραμμικές μεταβολές παρατηρήθηκαν σε όλες τις παραπάνω μελέτες εκτός από την [13].

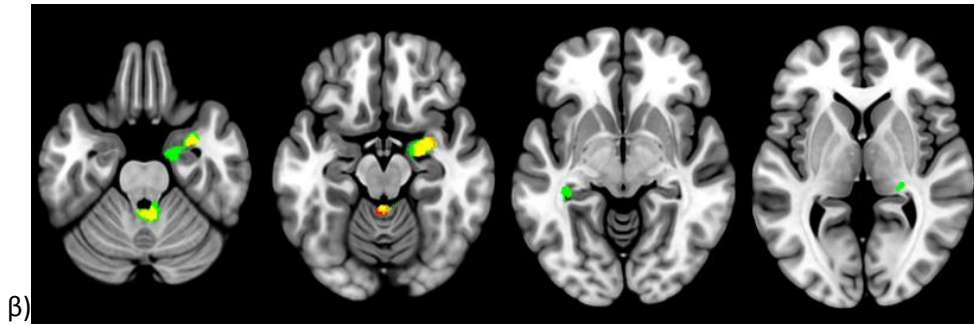
### **3.4.3 Επίδραση ομαλοποίησης**

Τέλος, ελέγχθηκε η επίδραση της ομαλοποίησης (smoothing) στα αποτελέσματα που προκύπτουν. Όλα τα προηγούμενα αποτελέσματα προκύπτουν χρησιμοποιώντας πυρήνα (kernel) 8mm. Αυτή είναι η συνήθης πρακτική για τέτοιου είδους αναλύσεις δεδομένων . Όπως είχαμε αναφέρει στο προηγούμενο κεφάλαιο η αύξηση του πυρήνα ομαλοποίησης αυξάνει την ευαισθησία όμως μειώνει την χωρική διακριτική ικανότητα στην εικόνα μας οπότε, για τον λόγο αυτόν, ελέγχθηκαν τα δεδομένα με διαφορετική ομαλοποίηση.

Θα υπολογίσουμε όλα τα προηγούμενα αποτελέσματα για την φαιά ουσία χρησιμοποιώντας πυρήνα ομαλοποίησης 6mm. Οι παράμετροι σε κάθε μοντέλο είναι ίδιες με την προηγούμενη ανάλυση. Τα αποτελέσματα φαίνονται στην παρακάτω εικόνα 3.9. Απλά θα σχολιαστούν, αρχικά, τα αποτελέσματα για το κάθε μοντέλο που ελέγχθηκε. i) Το μοντέλο γραμμικής συσχέτισης. Όπως και στην ομαλοποίηση με πυρήνα πλάτους 8mm, η πλειονότητα των δομών της φαιάς ουσίας παρουσιάζει παρόμοια μεταβολή. Οι διαφορές με τα αντίστοιχα αποτελέσματα με πυρήνα 8mm είναι ελάχιστες, και αφορούν περιοχές που ήταν κοντά στο όριο ανίχνευσης που είχαμε θέσει. ii) Το μοντέλο με 2<sup>ου</sup> βαθμού συσχέτισης. Αυτό που παρατηρούμε είναι ότι από τα τέσσερα clusters που είχαμε αρχικά, τώρα παρουσιάζονται μόνο δύο, τα οποία έχουν και αυξημένη ένταση (μεγαλύτερο πλήθος ογκοστοιχείων). Τα άλλα δύο clusters βρίσκονται κοντά αλλά κάτω από το όριο ανίχνευσης. iii) Το μοντέλο 3<sup>ου</sup> βαθμού συσχέτισης. Δεν ανιχνεύθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σ αντίθεση με το πυρήνα 8mm.







**Εικόνα 3.9** Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα με τους διαφορετικούς πυρήνες ομαλοποίησης. Με πράσινο φαίνονται οι περιοχές που προέκυψαν με πυρήνα 6mm και με κίτρινο οι κοινές με των 8mm. Στο α) φαίνονται τα αποτελέσματα για γραμμικές μειώσεις και στο β) για δευτέρου βαθμού

Όπως παρατηρήθηκε και από τα αποτελέσματα η ομαλοποίηση είχε την επίδραση που αναμέναμε. Καθώς αυξάνεται το FWHM του πυρήνα ομαλοποίησης αναμέναμε αύξηση της ευαισθησίας και παράλληλα μείωση της χωρικής διακριτικής ικανότητας.

### 3.5 Συμπεράσματα

Ο σκοπός της εργασίας αυτής είναι η μελέτη της ογκομετρικής μεταβολής διαφόρων δομών του εγκεφάλου κατά την διάρκεια της γήρανσης σε φυσιολογικούς ανθρώπους. Μια τέτοια μεταβολή είναι γνωστό ότι υπάρχει, αλλά για την περιγραφή της χρησιμοποιούνται κυρίως γραμμικά μοντέλα. Οπότε, στην εργασία αυτή ελέγχθηκαν στοιχεία τα οποία ακόμα βρίσκονται υπό συζήτηση και τα συμπεράσματα μας παρουσιάζονται συνοπτικά παρακάτω.

- Υπήρξαν αρκετά στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα εφαρμόζοντας το πολυωνυμικό μοντέλο 2<sup>ου</sup> βαθμού στην φαιά ουσία. Οι κύριες και σημαντικότερες δομές με την απόκριση αυτήν ήταν η παρεγκεφαλίδα, ο ιππόκαμπος δεξιά και η αμυγδαλή δεξιά.
- Εφαρμόζοντας πολυωνυμικό μοντέλο 3<sup>ου</sup> βαθμού παρουσιάστηκε τόσο αρνητική όσο και θετική απόκριση. Ο ινιακός και βρεγματικός λοβός αριστερά παρουσίασαν αρνητική απόκριση (μείωση όγκου με την ηλικία) και ο μετωπιαίος λοβός αριστερά παρουσίασε θετική απόκριση (αύξηση όγκου με την ηλικία)
- Εντοπίστηκε, επίσης, διαφορετική επίδραση της ηλικίας μεταξύ αντρών και γυναικών
- Τέλος, τα αποτελέσματα επηρεάζονται από τον πυρήνα (kernel) ομαλοποίησης που χρησιμοποιείται. Η αύξηση του πυρήνα αυξάνει την ευαισθησία και μειώνει την ειδικότητα.

Με βάση τα αποτελέσματα που εξήχθησαν με την μελέτη αυτή, οι επόμενες θα μπορούσαν α) να ελέγξουν μοντέλα εκτός του πολυωνυμικού, να μελετηθούν εκθετικά μοντέλα β) να διερευνηθούν μεταβολές σε ηλικίες κάτω των 15 ετών και άνω των 70, καθώς σε αυτά τα ηλικιακά εύρη παρατηρείται έντονη μεταβολή του όγκου του εγκεφάλου



## Παράρτημα Α

```
function y = cat_stat_polynomial(x,p)

c = nargin

if nargin < 2, p = 1; end

    a=p

    b=x

% if size(x,1) < size(x,2)

%   x = x';

% end

y = spm_detrend(x(:));

v = zeros(size(y,1),p + 1);

for j = 0:p

    v(:,j + 1) = (y.^j) - v*(pinv(v)*(y.^j));

end

for j = 2:p

    y = [y v(:,j + 1)];

end
```

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- I. Ray H. Hashemi, William G. Bradley Jr, Christopher J. Lisanti , «MRI : The Basics », 2010, ISBN: 978-1-60831-115-6
- II. Θωμάς Γ. Μαρής «Γενική Εισαγωγή στην Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού», Αθήνα 2017
- III. Christian Gaser, Florian Kurth, « Manual - Computational Anatomy Toolbox - CAT12» , GNU General Public License, 2017, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>
- IV. The FIL Methods Group «SPM12 Statistical Parametric Mapping-- Manual», 2017, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- V. Chris Rorden, «MRICroGL manual», Version 9 ,2015
- VI. Μεντζελόπουλος Αναστάσιος, «ΔΟΜΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΤΗΣ ΦΑΙΑΣ ΟΥΣΙΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ: ΜΙΑ ΣΥΝΘΕΤΗ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ VBM ΜΕΛΕΤΗ», Διπλωματική εργασία , Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα 2016
- VII. Μπρούμπουλης Γεώργιος, «Μελέτη της επίδρασης του μαγνητικού πεδίου στον καθορισμό του σημείου εξαΰλωσης ποζιτρονίου στην συνδυαστική τομογραφία PET/MRI», Διπλωματική εργασία, Τμήμα Φυσικής Ε.Κ.Π.Α. , Αθήνα 2016
- VIII. D. J. Griffiths « Εισαγωγή στην Ηλεκτροδυναμική» , 2012, ISBN: 978-960-524-381-4

### **Δημοσιευμένα Επιστημονικά Άρθρα**

1. Gabriel Ziegler, Robert Dahnke, Lutz Jancke, Rachel Aine Yotter, Arne May, and Christian Gaser , « Brain Structural Trajectories Over the Adult Lifespan», 2011 Wiley-Liss, Inc, 10.1002/hbm.21374
2. Kristine B. Walhovd, Anders M. Fjell, Jay Giedd, Anders M. Dale, Timothy T. Brown « Through Thick and Thin: a Need to Reconcile Contradictory Results on Trajectories in Human Cortical Development», Cerebral Cortex, 2016, 1–10, 10.1093/cercor/bhv301
3. Naftali Raza, Faith Gunning-Dixon , Denise Head, Karen M. Rodrigue , Adrienne Williamson, James D. Acker «Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume», Neurobiology of Aging 25 (2004) 377–396
4. Anders M. Fjell, Lars T. Westlye, Håkon Grydeland, Inge Amlien, Thomas Espeseth, Ivar Reinvang, Naftali Raz, Dominic Holland, Anders M. Dale, Kristine B. Walhovd «Critical ages in the life course of the adult brain: nonlinear subcortical aging», Neurobiology of Aging (2013) 1-9
5. Kristine B. Walhovd, Lars T. Westlye, Inge Amlien, Thomas Espeseth, Ivar Reinvang, Naftali Raz, Ingrid Agart, David H. Salat, Doug N. Greve, Bruce Fischl, Anders M. Dale, Anders M. Fjell « Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples», Neurobiology of Aging 32(2011)916–932
6. Anna M. Hedman, Neeltje E.M. van Haren, Hugo G. Schnack, René S. Kahn, and Hilleke E. Hulshoff Pol « Human Brain Changes Across the Life Span: A Review of 56

- Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies», 2011 Wiley-Liss, Inc., 10.1002/hbm.21334
7. Pierrick Coupe, Gwenaelle Catheline, Enrique Lanuza, and Jose Vicente Manjon « Towards a Unified Analysis of Brain Maturation and Aging across the Entire Lifespan: A MRI Analysis», 2017 Wiley Periodicals, Inc., 10.1002/hbm.23743
  8. Xiao-Qi Ding, Andrew A. Maudsley, Mohammad Sabati, Sulaiman Sheriff, Birte Schmitz, Martin Schütze, Paul Bronzlik, Kai G. Kahl, Heinrich Lanfermann « Physiological neuronal decline in healthy aging human brain — An in vivo study with MRI and short echo-time whole-brain 1H MR spectroscopic imaging», *NeuroImage* 2016, 10.1016/j.neuroimage.2016.05.014
  9. Anders M. Fjell, Linda McEvoy, Dominic Holland, Anders M. Dale, Kristine B. Walhovd « What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer’s disease on the cerebral cortex and the hippocampus», *Progress in Neurobiology* (2014)
  10. Lorenzo Pini, Michela Pievani, Martina Bocchetta, Daniele Altomare, Paolo Bosco, Enrica Cavedo, Samantha Galluzzi, Moira Marizzoni, Giovanni B. Frisoni « Brain atrophy in Alzheimer’s Disease and aging», *Ageing Research Reviews* 30 (2016) 25–48
  11. M. Goto, O. Abe, S. Aoki, N. Hayashi, T. Miyati, H. Takao, H. Matsuda, F. Yamashita, T. Iwatsubo, H. Mori, A. Kunimatsu, K. Ino, K. Yano, K. Ohtomo « Influence of Parameter Settings in Voxel-based Morphometry 8», *Methods Inf Med* 2/2015, 10.3414/ME14-01-0049
  12. Joaquim Radua, Erick Jorge Canales-Rodríguez, Edith Pomarol-Clotet, Raymond Salvador « Validity of modulation and optimal settings for advanced voxel-based morphometry», *NeuroImage* 86 (2014) 81–90, 10.1016/j.neuroimage.2013.07.084
  13. Mattias Vågberg, Khalid Ambarki, Thomas Lindqvist, Richard Birgander, Anders Svenningsson « Brain parenchymal fraction in an age-stratified healthy population — determined by MRI using manual segmentation and three automated segmentation methods», *Journal of Neuroradiology* (2016), 10.1016/j.neurad.2016.08.002
  14. Roland Opfer, Per Suppa, Timo Kepp, Lothar Spies, Sven Schippling, Hans-Jürgen Huppertz « Atlas based brain volumetry : how to distinguish regional volume changes due to biological or physiological effects from inherent noise of the methodology», *Magnetic Resonance Imaging* 2015, 10.1016/j.mri.2015.12.031
  15. Tulio Guadalupe, Samuel R. Mathias, Theo G. M. van Erp, Christopher D. Whelan, Marcel P. Zwiers, Yoshinari Abe, Lucija Abramovic « Human subcortical brain asymmetries in 15,847 people worldwide reveal effects of age and sex», *Brain Imaging and Behavior* (2017) 11:1497–1514, 10.1007/s11682-016-9629-z
  16. Lora Minkova, Annegret Habich, Jessica Peter, Christoph P. Kaller, Simon B. Eickhoff, Stefan Klöppel « Gray Matter Asymmetries in Aging and Neurodegeneration: A Review and Meta-Analysis», 2017 Wiley Periodicals, Inc., 10.1002/hbm.23772
  17. Carter Wendelken, Elizabeth D. O’Hare, Kirstie J. Whitaker, Emilio Ferrer, Silvia A. Bunge « Increased Functional Selectivity over Development in Rostrolateral Prefrontal Cortex», *The Journal of Neuroscience*, November 23, 2011 • 31(47):17260–17268, 10.1523/JNEUROSCI.1193-10.2011

18. Anders. M. Fjell, Kristine B. Walhovd, Lars T. Westlye, Ylva Ostby, Christian K. Tamnes, Terry L. Jernigan, Anthony Gamst, Anders M. Dale « When does brain aging accelerate? Dangers of quadratic fits in cross-sectional studies», *NeuroImage* 50 (2010) 1376–1383, 10.1016/j.neuroimage.2010.01.061
19. Naftali Raz, Paolo Ghisletta, Karen M. Rodrigue, Kristen M. Kennedy, Ulman Lindenberger « Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: Regional and individual differences», *NeuroImage* 51 (2010) 501–511, 10.1016/j.neuroimage.2010.03.020
20. Naftali Raz, Karen M. Rodrigue « Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers», *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30 (2006) 730–748, 10.1016/j.neubiorev.2006.07.001
21. Neeltje E.M. van Haren, Hilleke E. Hulshoff Pol, Hugo G. Schnack, Wiepke Cahn, Rachel Brans, Inge Carati, Monica Rais, and René S. Kahn « Progressive Brain Volume Loss in Schizophrenia Over the Course of the Illness: Evidence of Maturational Abnormalities in Early Adulthood», *BIOL PSYCHIATRY* 2008;63:106–113, 10.1016/j.biopsych.2007.01.004
22. Roshel K. Lenroot, Jay N. Giedd «Sex differences in the adolescent brain», *Brain and Cognition* 72 (2010) 46–55, 10.1016/j.bandc.2009.10.008
23. Martins Coutinho, Jean-Philippe Coutu, Emily Rose Lindemer, H. Diana Rosas, Bruce R. Rosen, David H. Salat « Differential Associations between Systemic Markers of Disease and Cortical Thickness in Healthy Middle-Aged and Older Adults», *NeuroImage* 2016, 10.1016/j.neuroimage.2016.11.021
24. David H. Salat, Randy L. Buckner, Abraham Z. Snyder, Douglas N. Greve, Rahul S.R. Desikan, Evelina Busa, John C. Morris, Anders M. Dale and Bruce Fischl « Thinning of the Cerebral Cortex in Aging», *Cerebral Cortex* July 2004;14:721–730, 10.1093/cercor/bhh032
25. Nicolas Fayed, Pedro J. Modrego, Gracian Garcia-Martí, Roberto Sanz-Requena, Luis Martí-Bonmat « Magnetic resonance spectroscopy and brain volumetry in mild cognitive impairment. A prospective study», *Magnetic Resonance Imaging* 2016, 10.1016/j.mri.2016.12.010
26. Anders M. Fjell, Lars T. Westlye, Inge Amlien, Thomas Espeseth, Ivar Reinvang, Naftali Raz, Ingrid Agartz, David H. Salat, Doug N. Greve, Bruce Fischl, Anders M. Dale and Kristine B. Walhovd «Minute Effects of Sex on the Aging Brain: A Multisample Magnetic Resonance Imaging Study of Healthy Aging and Alzheimer’s Disease», *The Journal of Neuroscience*, 2009:8774–8783, 10.1523/JNEUROSCI.0115-09.2009