



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ**

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Μαρία Ι Αργυροπούλου

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΩΝ ΟΓΚΩΝ
ΜΕ ΑΝΑΛΥΣΗ ΙΣΤΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ**

ΕΥΦΡΟΣΥΝΗ Ι. ΣΤΥΛΙΑΡΑ

ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ**

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Μαρία Ι Αργυροπούλου

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΩΝ ΟΓΚΩΝ
ΜΕ ΑΝΑΛΥΣΗ ΙΣΤΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ**

ΕΥΦΡΟΣΥΝΗ Ι. ΣΤΥΛΙΑΡΑ

ΙΑΤΡΟΣ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ. Στυλιαρά Ευφροσύνης: 28-03-2019

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 901α/17-07-2019

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Αργυροπούλου Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Αστρακάς Λουκάς, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Αλεξίου Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 26-08-2019

«Μελέτη των ενδοκρανίων όγκων με ανάλυση ιστογράμματος»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1210α/26-01-2026

1. Αργυροπούλου Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Αστρακάς Λουκάς, Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Αλεξίου Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Βούλγαρης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευροχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Κονιτσιώτης Σπυρίδων, Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Ζήκου Αναστασία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας-Νευροακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Ξύδης Βασίλειος, Επίκουρος Καθηγητής Ακτινολογίας με έμφαση στη Νευροακτινολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 28-01-2026

Ιωάννινα 26-05-2026

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Ευχαριστίες

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της διατριβής μου, Καθηγήτρια κα. Μαρία Αργυροπούλου, Διευθύντρια του Τμήματος Κλινικής Ακτινολογίας και Απεικόνισης του Π.Γ.Ν.Ι, για την πολύτιμη καθοδήγησή της, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την αδιάκοπη υποστήριξή της σε κάθε βήμα αυτής της προσπάθειας. Η προσωπικότητά της, ο επαγγελματισμός και το ήθος της επηρέασαν καθοριστικά την εξέλιξή μου ως ιατρού και ως ανθρώπου. Η συνεισφορά της στην εργασία αυτή υπήρξε ανεκτίμητη και της είμαι βαθύτατα ευγνώμων.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη στον Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής, κ. Λουκά Ασπρακά, μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για την καθοριστική συμβολή του στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής. Η πολύτιμη βοήθειά του στις αναλύσεις των προηγμένων ακολουθιών της μαγνητικής τομογραφίας, καθώς και η καθοδήγησή του στις απαιτητικές φάσεις της μελέτης μου, υπήρξαν ανεκτίμητες. Η επιστημονική του κατάρτιση, η ακρίβεια των συμβουλών του και η διάθεσή του να μοιραστεί τις γνώσεις του αποτέλεσαν θεμέλιο για την ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας. Τον ευχαριστώ θερμά για την υποστήριξή του, τον χρόνο που αφιέρωσε και την εμπιστοσύνη του στις ικανότητές μου.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευροχειρουργικής, κ. Γεώργιο Αλεξίου, μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής για τις συμβουλές και την υποστήριξή του κατά την εκπόνηση αυτής της διατριβής. Η εμπειρία και οι γνώσεις του συνέβαλαν σημαντικά σε διάφορες φάσεις της μελέτης, βοηθώντας στην επιτυχή ολοκλήρωση του ερευνητικού έργου. Τον ευχαριστώ θερμά που διέθεσε χρόνο και συνεισέφερε σε αυτή την προσπάθεια.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την οικογένειά μου, που με στήριξε αδιάκοπα κατά τη διάρκεια αυτής της απαιτητικής πορείας. Η πολύτιμη υποστήριξή σας, η έμπρακτη αγάπη σας και η πίστη σας στις δυνατότητές μου με ενδυνάμωσαν ώστε να φτάσω έως εδώ. Σας ευχαριστώ που σταθήκατε δίπλα μου σε κάθε βήμα αυτής της διαδρομής.

Αφιερώσεις

Η παρούσα διατριβή είναι αφιερωμένη στην Καθηγήτρια Κα. Μαρία Αργυροπούλου, Διευθύντρια του Τμήματος Ακτινολογίας του Π.Γ.Ν.Ι, υπό την καθοδήγηση της οποίας ξεκίνησα και ολοκλήρωσα την ειδικότητά μου στην Ιατρική Ακτινολογία και με την οποία έχω σήμερα την τιμή να συνεργάζομαι ως Επιμελήτρια. Η επιστημονική της οξυδέρκεια, το ήθος και η αφοσίωσή της υπήρξαν καθοριστικά για τη διαμόρφωσή μου, τόσο ως ιατρού όσο και ως ανθρώπου. Της οφείλω βαθιά ευγνωμοσύνη για τη συνεχή καθοδήγηση, την εμπιστοσύνη και τη στήριξή της, καθώς αποτελεί για μένα πρότυπο επιστημονικής αριστείας και ανθρωπιάς, μια σταθερή πηγή έμπνευσης που θα με συνοδεύει σε όλη μου την πορεία.

Πρόλογος

Οι ενδοκράνιοι όγκοι του εγκεφάλου, και ιδιαίτερα το γλοιοβλάστωμα τύπου IDH wild-type αποτελούν μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της σύγχρονης νευροογκολογίας. Παρά την πρόοδο στη χειρουργική, την ακτινοθεραπεία και τις συστηματικές θεραπείες, η νόσος χαρακτηρίζεται από έντονη βιολογική ετερογένεια, επιθετική συμπεριφορά και περιορισμένη πρόγνωση. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, η ανάγκη για αξιόπιστους, μη επεμβατικούς βιοδείκτες που θα υποστηρίζουν την εξατομικευμένη πρόγνωση και τη βελτιστοποίηση της κλινικής διαχείρισης είναι περισσότερο επίκαιρη από ποτέ.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI- Magnetic Resonance Imaging) αποτελεί σημείο αναφοράς στην αρχική διάγνωση και την παρακολούθηση των νεοπλασμάτων του εγκεφάλου. Ωστόσο, μεγάλο μέρος της πληροφορίας που περιέχεται στις πολυπαραμετρικές ακολουθίες παραμένει «σιωπηρή» όταν η αξιολόγηση περιορίζεται σε ποιοτική ερμηνεία. Η παρούσα διδακτορική διατριβή επιχειρεί να αξιοποιήσει αυτή τη λανθάνουσα πληροφορία μέσω προηγμένων ποσοτικών προσεγγίσεων, μετατρέποντας την απεικόνιση σε μετρήσιμα δεδομένα με κλινική σημασία. Στόχος είναι η καλύτερη κατανόηση τόσο της εσωτερικής ετερογένειας του όγκου όσο και των επιδράσεων του στον εγκέφαλο ως δυναμικό δίκτυο.

Η παρούσα διατριβή εστιάζει σε δύο αλληλοσυμπληρούμενες κατευθύνσεις. Η πρώτη αφορά τη ραδιομική ανάλυση χαρακτηριστικών που εξάγονται από ακολουθίες διάχυσης και αιμάτωσης, με στόχο τη μη επεμβατική πρόγνωση της επιβίωσης σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα IDH wild-type. Η δεύτερη διερευνά τις μικροδομικές και νευροπλαστικές αλλαγές στο ετερόπλευρο (contralesional) εγκεφαλικό ημισφαίριο ασθενών με γλοιοβλάστωμα, δηλαδή στο ημισφαίριο που εμφανίζεται απεικονιστικά «υγιές», αξιοποιώντας ανάλυση γράφων σε δεδομένα διάχυσης και ποσοτικοποίηση φλοιϊκών δεικτών.

Η σύνθεση των δύο αυτών προσεγγίσεων αναδεικνύει την πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ νεοπλασματικής διεργασίας και εγκεφαλικής οργάνωσης: Από τη μία πλευρά, την αγγειακή και μικροδομική ετερογένεια που σχετίζεται με την επιθετικότητα του όγκου και την πρόγνωση. Από την άλλη, τους μηχανισμούς αναδιοργάνωσης της συνδεσιμότητας και της φλοιϊκής μορφολογίας που ενδέχεται να αντανakλούν τόσο λειτουργική αντιστάθμιση όσο και βιολογικές διεργασίες που διευκολύνουν την εξέλιξη της νόσου.

Ο στόχος του παρόντος έργου είναι να συμβάλει στη γεφύρωση της απεικονιστικής πληροφορίας με την κλινική απόφαση, ενισχύοντας την προοπτική της εξατομικευμένης ιατρικής στη νευροογκολογία. Η μελέτη του γλοιοβλαστώματος δεν αφορά μόνο τον ίδιο τον όγκο, αλλά και τον εγκέφαλο που προσαρμόζεται, αναδιοργανώνεται και συχνά επιβαρύνεται από μια νόσο με πολυεπίπεδες επιδράσεις. Με αυτή τη σκέψη, η διατριβή επιχειρεί να προσφέρει ένα ολοκληρωμένο, ποσοτικό

βλέμμα στη νόσο με τελικό στόχο την καλύτερη κατανόηση, πρόγνωση και την πιο στοχευμένη φροντίδα των ασθενών.

Περιεχόμενα

| | |
|---|----|
| Ευχαριστίες | 5 |
| Αφιερώσεις | 6 |
| Πρόλογος | 7 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 | 17 |
| 1.1 Ενδοκράνιοι όγκοι εγκεφάλου και η νέα ταξινόμηση του ΠΟΥ 2021 | 17 |
| 1.2 Τύποι γλοιωμάτων σύμφωνα με τη νέα ταξινόμηση του ΠΟΥ 2021 | 17 |
| 1.2.1 Συνοπτικός πίνακας ταξινόμησης ΠΟΥ 2021 | 18 |
| 1.3 Γλοιοβλάστωμα | 18 |
| 1.3.1 Εισαγωγή στο γλοιοβλάστωμα | 18 |
| 1.3.2 Ορισμός και επιδημιολογία | 18 |
| 1.3.3 Κλινικά χαρακτηριστικά και διάγνωση | 19 |
| 1.3.4 Μοριακές οδοί και γενετικές αλλοιώσεις στο γλοιοβλάστωμα | 19 |
| 1.3.5 Τρέχουσες μέθοδοι θεραπείας | 20 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 | 21 |
| 2.1 Βασικές αρχές των δομικών (συμβατικών) ακολουθιών MRI | 21 |
| 2.2 Τυπικά απεικονιστικά ευρήματα στο GBM με συμβατική MRI | 22 |
| 2.3 Ο ρόλος της διεγχειρητικής MRI (iMRI) | 22 |
| 2.4 Απεικόνιση με σταθμισμένες διαχυτικές ακολουθίες: DWI και DTI | 22 |
| 2.5 Απεικόνιση αιμάτωσης – Perfusion Weighted Imaging (PWI) | 23 |
| 2.6 Μαγνητική φασματοσκοπία (MRS) | 23 |
| 2.7 Λειτουργική MRI (fMRI) | 23 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 | 26 |
| 3.1 Ορισμός και βασικές αρχές της ραδιομικής | 26 |
| 3.2 Ανάγκη ανάπτυξης της ραδιομικής: Περιορισμοί της συμβατικής απεικόνισης | 27 |
| 3.3 Χρησιμότητα και πλεονεκτήματα της ραδιομικής στην ιατρική ακριβείας . | 28 |

| | |
|--|----|
| 3.4. Μεθοδολογία και ροή εργασίας της ραδιομικής..... | 29 |
| 3.5 Απόκτηση και προεπεξεργασία Εικόνων..... | 29 |
| 3.6 Τμηματοποίηση περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) | 30 |
| 3.7 Εξαγωγή χαρακτηριστικών ραδιομικής (τύποι χαρακτηριστικών: Σχήμα, Πρώτης Τάξης, Δεύτερης Τάξης, Ανώτερης Τάξης)..... | 31 |
| 3.8 Επιλογή χαρακτηριστικών και μείωση διαστατικότητας | 33 |
| 3.9 Δημιουργία και επικύρωση προγνωστικών μοντέλων | 34 |
| 3.10 Εφαρμογές της ραδιομικής στη νευροαπεικόνιση εγκεφαλικών όγκων .. | 35 |
| 3.11 Χαρακτηρισμός της ετερογένειας των όγκων | 36 |
| 3.12 Διάγνωση και ταξινόμηση..... | 37 |
| 3.13 Πρόγνωση επιβίωσης και ανταπόκρισης στη θεραπεία..... | 38 |
| 3.14. Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές..... | 38 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 | 41 |
| 4.1 Εισαγωγή στην ογκομέτρηση εγκεφάλου στη νευροαπεικόνιση | 41 |
| 4.1.1 Ορισμός και βασικές αρχές της ογκομέτρησης με μαγνητική τομογραφία | 41 |
| 4.1.2 Σημασία της ογκομέτρησης στην ανίχνευση νευροεκφυλιστικών και νευρολογικών παθήσεων | 42 |
| 4.2 Μορφομέτρηση βασισμένη σε ογκοστοιχεία (Voxel-Based Morphometry – VBM) | 42 |
| 4.2.1 Γενική περιγραφή και αρχές | 42 |
| 4.2.2 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της VBM..... | 43 |
| 4.3 Μεθοδολογίες μορφομέτρησης του φλοιού | 44 |
| 4.3.1 Εισαγωγή στη μορφομέτρηση του φλοιού | 44 |
| 4.3.2 FreeSurfer: μια ολοκληρωμένη προσέγγιση..... | 45 |
| 4.3.3 Επισκόπηση της μεθοδολογίας του FreeSurfer..... | 45 |
| 4.3.4 Μέτρηση του πάχους του φλοιού..... | 46 |
| 4.3.5 Μέτρηση της επιφάνειας του φλοιού | 46 |
| 4.3.6 Μέτρηση της κυρτότητας/γυροποίησης | 46 |

| | |
|---|----|
| 4.4 Εφαρμογές των τεχνικών μορφομέτρησης στην κλινική απεικόνιση εγκεφάλου | 47 |
| 4.4.1 Γενικές κλινικές εφαρμογές | 47 |
| 4.4.2 Εστίαση στους όγκους εγκεφάλου, ιδιαίτερα τα γλοιοβλαστώματα ... | 47 |
| 4.5. Πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα και προοπτικές της ογκομετρικής νευροαπεικόνισης | 48 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 | 50 |
| 5.1 Εισαγωγή στην έννοια της συνδεσιμότητας και του Connectomics στη νευροαπεικόνιση με δεδομένα μαγνητικής τομογραφίας | 50 |
| 5.1.1 Είδη συνδεσιμότητας: Δομική, Λειτουργική και Αποτελεσματική..... | 50 |
| 5.1.2 Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) στη μελέτη της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας..... | 52 |
| 5.1.3 Σημασία της μελέτης της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου | 53 |
| 5.2. Βασικές αρχές και μεθοδολογίες της θεωρίας των γράφων στην ανάλυση εγκεφαλικών δικτύων | 54 |
| 5.2.1 Βασικές Έννοιες: Κόμβοι (Nodes) και Ακμές (Edges) | 54 |
| 5.2.2 Αναπαράσταση εγκεφαλικών δικτύων σε πίνακες συνδεσιμότητας ... | 55 |
| 5.2.3 Είδη γράφων: Δυαδικοί, Σταθμισμένοι, Κατευθυνόμενοι και Μη Κατευθυνόμενοι..... | 56 |
| 5.2.4 Μεθοδολογίες κατασκευής και μετασχηματισμού γράφων | 57 |
| 5.3. Μετρικές της θεωρίας των γράφων: οργάνωση, τοπολογία και μεταφορά πληροφορίας | 59 |
| 5.3.1 Τοπικές (Nodal) Μετρικές: Βαθμός (Degree), Ενδιάμεση κεντρικότητα (Betweenness Centrality), Συντελεστής Συμμετοχής (Participation Coefficient) | 59 |
| 5.3.2 Γενικές (Global) μετρικές: Μήκος Διαδρομής (Path Length), Αποδοτικότητα (Efficiency), Συντελεστής Ομαδοποίησης (Clustering Coefficient), Αρθρωτότητα (Modularity), Small-worldness (Μικροκοσμικότητα) | 60 |
| 5.3.3 Οργάνωση "Rich-Club": Ορισμός, λειτουργία και σημασία στη μεταφορά πληροφορίας | 62 |

| | |
|---|----|
| 5.3.4 Ερμηνεία των μετρικών σε σχέση με την οργάνωση, την τοπολογία και τη μεταφορά πληροφορίας του δικτύου | 63 |
| 5.4 Ανατομική συνδεσιμότητα με δεδομένα απεικόνισης του τανυστή της διάχυσης (DTI) | 67 |
| 5.4.1 Αρχές και Εξέλιξη της DTI | 67 |
| 5.4.2 Δεματογραφία: Ανακατασκευή λευκής ουσίας | 67 |
| 5.4.3 Κατασκευή πινάκων δομικής συνδεσιμότητας από δεδομένα DTI (Αριθμός Ινών, Μήκος, Κλασματική Ανισοτροπία) | 68 |
| 5.5 Κλινική σημασία της ανατομικής συνδεσιμότητας στα Γλοιοβλαστώματα (Διάγνωση, Θεραπεία, Πρόγνωση)..... | 69 |
| ΜΕΛΕΤΗ I : Πρόβλεψη επιβίωσης στο γλοιοβλάστωμα: Συμπεράσματα από MRI ραδιομικά χαρακτηριστικά | 74 |
| 1. Εισαγωγή | 74 |
| 2. Υλικά και Μέθοδοι | 75 |
| 2.1 Συμμετέχοντες | 75 |
| 2.2 Απεικόνιση | 75 |
| 2.3 Επεξεργασία εικόνας..... | 76 |
| 2.4 Ραδιομική ανάλυση | 78 |
| 2.5 Στατιστική ανάλυση..... | 78 |
| 3. Αποτελέσματα | 79 |
| 4. Συζήτηση | 84 |
| 5. Συμπεράσματα | 87 |
| ΜΕΛΕΤΗ II : Η επίδραση του γλοιοβλαστώματος στο ετερόπλευρο της βλάβης ημισφαίριο: ευρήματα από τη δομική συνδεσιμότητα και την ανάλυση της φλοιϊκής επιφάνειας | 87 |
| 1. Εισαγωγή | 88 |
| 2. Υλικά και μέθοδοι | 89 |
| 2.1 Ασθενείς | 89 |
| 2.2 Απεικόνιση MRI..... | 90 |
| 2.3 Ανάλυση φλοιϊκής επιφάνειας | 90 |

| | |
|--|-----|
| 2.4 Ανάλυση δομικής συνδεσιμότητας | 91 |
| 3. Αποτελέσματα | 91 |
| 4. Συζήτηση | 95 |
| 5. Συμπεράσματα | 100 |
| Περίληψη | 101 |
| Abstract..... | 104 |
| ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ | 107 |
| Αναφορές..... | 108 |

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Ενδοκράνιοι όγκοι εγκεφάλου και η νέα ταξινόμηση του ΠΟΥ 2021

Οι ενδοκράνιοι όγκοι εγκεφάλου αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νεοπλασιών με σημαντική ποικιλομορφία ως προς την ιστολογία, τα μοριακά χαρακτηριστικά, τη βιολογική συμπεριφορά και την πρόγνωση. Η ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ/WHO) για τους όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος αναθεωρήθηκε το 2021 με σκοπό την ενοποίηση της ιστολογικής και μοριακής πληροφορίας, ώστε να επιτευχθεί ακριβέστερη διάγνωση και πιο στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση. Η αναθεώρηση αυτή έλαβε υπόψη τις ραγδαίες εξελίξεις στη μοριακή γενετική και την κατανόηση της παθογένεσης, οδηγώντας σε νέα ονοματολογία, εισαγωγή υποτύπων με βάση μοριακούς δείκτες (π.χ. μεταλλάξεις IDH) και αναθεωρημένα κριτήρια διάγνωσης. Στην κλινική πράξη, η ενσωμάτωση μοριακών δεικτών διευκολύνει τη διαφοροδιάγνωση, προσδίδει προγνωστική αξία και κατευθύνει εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές.

1.2 Τύποι γλοιομάτων σύμφωνα με τη νέα ταξινόμηση του ΠΟΥ 2021

Στο πλαίσιο της νέας ταξινόμησης, τα γλοιώματα ταξινομούνται με συνδυασμό ιστολογικών και μοριακών κριτηρίων. Κύριες κατηγορίες περιλαμβάνουν: (α) διάχυτο αστροκύτωμα και ολιγοδενδρογλοίωμα, με διακριτό ρόλο των μεταλλάξεων IDH. Ειδικά τα ολιγοδενδρογλοιώματα χαρακτηρίζονται από τη συνεξάλειψη 1p/19q, που συνδέεται με ευνοϊκότερη πρόγνωση, (β) γλοιώματα βαθμού 4, στα οποία περιλαμβάνεται το γλοιοβλάστωμα, είτε IDH-άγριου τύπου (συχνότερο, πιο επιθετικό, με συχνές ανωμαλίες TERT, EGFR κ.ά.) είτε IDH-μεταλλαγμένο (σπανιότερο, με σχετικά καλύτερη πρόγνωση) και (γ) παιδιατρικά υψηλόβαθμα γλοιώματα, όπως το διάχυτο εγκεφαλικό γλοίωμα H3 K27-μεταλλαγμένο και H3 G34-μεταλλαγμένο. Η έμφαση στη μοριακή διαστρωμάτωση είναι κρίσιμη για πρόγνωση και επιλογή θεραπείας, δεδομένου ότι τα IDH-μεταλλαγμένα γλοιώματα παρουσιάζουν γενικά καλύτερη έκβαση σε σχέση με τα IDH-άγριου τύπου.

Ορολογία (CNS WHO 2021): Ο όρος «γλοιοβλάστωμα» επιφυλάσσεται για διάχυτο γλοίωμα ενηλίκων, IDH-άγριου τύπου, βαθμού 4. Αντίθετα, το αστροκύτωμα, IDH-μεταλλαγμένο, βαθμού 4 δεν φέρει πλέον την ονομασία «γλοιοβλάστωμα».

1.2.1 Συνοπτικός πίνακας ταξινόμησης ΠΟΥ 2021

| Κατηγορία | Ονομασία WHO 2021 | Υποχρεωτικά/βασικά κριτήρια | Τυπικοί βιοδείκτες | Κλινική σημείωση |
|----------------------------------|---|--|------------------------------|--|
| Ενήλικου τύπου διάχυτα γλοιώματα | Αστροκύτωμα IDH-μεταλλαγμένο (βαθ. 2–4) | Μετάλλαξη IDH1/IDH2, απουσία συνεξάλειψης 1p/19q | ATRX απώλεια, TP53 μετάλλαξη | Ο βαθμός 4 ≠ «γλοιοβλάστωμα» |
| Ενήλικου τύπου διάχυτα γλοιώματα | Ολιγοδενδρογλοίομα IDH-μεταλλαγμένο & 1p/19q συνεξάλειφθέντα (βαθ. 2–3) | IDH1/IDH2 μετάλλαξη + 1p/19q συνεξάλειφθέντα | TERT προαγωγέας (συχνά) | Καλύτερη πρόγνωση/ευαισθησία σε ΧΜΘ |
| Ενήλικου τύπου διάχυτα γλοιώματα | Γλοιοβλάστωμα IDH-άγριου τύπου (βαθ. 4) | Νέκρωση/μικροαγγειακός πολλαπλασιασμός ή (TERTp μτφ + EGFR ενίσχυση + υπογραφή +7/–10) | EGFR ενίσχυση, TERTp, +7/–10 | Ο όρος «γλοιοβλάστωμα» αφορά αυτή την οντότητα |
| Παιδιατρικού τύπου υψηλόβαθμα | Διάχυτο γλοίομα μέσης γραμμής, H3 K27-altered | Αλλοίωση H3 K27· εντόπιση μέσης γραμμής | ACVR1 (υποσύνολα) | Δυσμενής πρόγνωση |
| Παιδιατρικού τύπου υψηλόβαθμα | Διάχυτο ημισφαιρικό γλοίομα, H3 G34-mutant | Μετάλλαξη H3F3A G34R/V | ATRX απώλεια, TP53 | Εφηβική/νεαρή ηλικία |

1.3 Γλοιοβλάστωμα

1.3.1 Εισαγωγή στο γλοιοβλάστωμα

Το γλοιοβλάστωμα αποτελεί τον συχνότερο και πλέον επιθετικό πρωτοπαθή κακοήγη όγκο του εγκεφάλου στους ενήλικες, με μεγάλη βιολογική ετερογένεια και δυσμενή πρόγνωση. Η καθιέρωση της τεμοζολομίδης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία έχει βελτιώσει μόνο μέτρια την επιβίωση και η έρευνα επικεντρώνεται σε βασικές, προκλινικές και κλινικές προσεγγίσεις για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών [1, 2].

1.3.2 Ορισμός και επιδημιολογία

Το γλοιοβλάστωμα χαρακτηρίζεται από έντονα διηθητική συμπεριφορά και σχετική αντοχή των διεισδυτικών κυττάρων στις ισχύουσες θεραπείες [3]. Η συχνότητα

εμφάνισής του έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, με υψηλότερα ποσοστά να αναφέρονται στην Ινδία, τις σκανδιναβικές χώρες και τις ΗΠΑ. Είναι συχνότερο στους άνδρες και αυξάνει με την ηλικία, με εξαίρεση τους μαύρους άνδρες στις ΗΠΑ [4–8]. Με βάση τα επιδημιολογικά δεδομένα, έχει προταθεί ιδιαίτερη προσοχή στην αυξημένη εμφάνιση της νόσου και διερεύνηση παραγόντων κινδύνου ανά ήπειρο [3].

1.3.3 Κλινικά χαρακτηριστικά και διάγνωση

Η έγκαιρη διάγνωση είναι απαιτητική, καθώς τα πρώιμα συμπτώματα είναι μη ειδικά (κεφαλαλγία, κόπωση, διαταραχές ύπνου/διάθεσης). Το μοτίβο παρουσίας περιλαμβάνει εστιακά νευρολογικά σημεία, νέα έναρξη επιληπτικών κρίσεων, σταθερή προοδευτική μηνιαία επιδείνωση και υποξεία αλλαγή συμπεριφοράς/προσωπικότητας [9, 10]. Τα συμπτώματα εξαρτώνται από τη θέση του όγκου, π.χ. βλάβες στον κροταφικό λοβό ή κοντά στις οπτικές οδούς συνδέονται με διαταραχές μνήμης, αλλαγές προσωπικότητας ή απώλεια οπτικού πεδίου [11, 12]. Τα κύρια εργαλεία διάγνωσης/σταδιοποίησης είναι MRI και CT, με αξιολόγηση του προτύπου ενίσχυσης και του περιεστιακού οιδήματος [13]. Πέραν της αρχικής διάγνωσης, η απεικόνιση συμβάλλει στον καθορισμό της έκτασης εκτομής, στη χρήση βοηθημάτων φθορισμού, στην εκτίμηση πρόγνωσης, στην αξιολόγηση της επίδρασης συμβατικής ακτινοθεραπείας, στον εντοπισμό των σημείων υποτροπής και στη μέτρηση της απόκρισης σε αντιαγγειογενετική θεραπεία με τρισδιάστατη ποσοτική ανάλυση [14,15]. Τυπικά, το GBM εμφανίζει ετερογενή μάζα με ακανόνιστη ενίσχυση [10]. Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται η ψευδοπρόοδος, η ραδιονέκρωση και θεραπευτικές αλλοιώσεις, καθώς και νεοπλάσματα όπως μυελοβλάστωμα και πρωτοπαθές λέμφωμα. Συχνά απαιτούνται πρόσθετες μέθοδοι για ακριβή διάγνωση [16–18].

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί θεμέλιο για την αρχική εκτίμηση και τον προεγχειρητικό σχεδιασμό στο GBM. Η συνεκτίμηση της ενίσχυσης στην T1-Gd με τη «ζώνη FLAIR» αποτυπώνει καλύτερα τη διήθηση, ενώ οι τεχνικές DTI (χαρτογράφηση δεματίων), PWI και MRS προσφέρουν κρίσιμη λειτουργική/μεταβολική πληροφορία που καθοδηγεί τη λήψη αποφάσεων. Τα θέματα αυτά αναπτύσσονται διεξοδικά στο Κεφάλαιο 2.

1.3.4 Μοριακές οδοί και γενετικές αλλοιώσεις στο γλοιοβλάστωμα

Η εμβάθυνση στις μοριακές οδούς έχει ανοίξει τον δρόμο για νέες αντικαρκινικές θεραπείες, ιδίως ανοσοθεραπείες (αναστολείς σημείων ελέγχου, εμβόλια δενδριτικών κυττάρων, CAR-T) και ογκολυτική ιοθεραπεία, ενώ διευκολύνει μια πιο ορθολογική κλινική διαχείριση με στόχο τη μείωση τοξικότητας και τη βελτίωση της επιβίωσης/ποιότητας ζωής [19, 20]. Πολλαπλές μοριακές αλλοιώσεις προάγουν ένα προ-ογκογόνο, φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον που συντηρεί τα βλαστοκύτταρα GBM και δυσχεραίνει την εκρίζωση του όγκου [21].

1.3.5 Τρέχουσες μέθοδοι θεραπείας

Η τρέχουσα θεραπευτική προσέγγιση του γλοιοβλαστώματος βασίζεται στη μέγιστη ασφαλή χειρουργική εκτομή του όγκου, με στόχο την όσο το δυνατόν πληρέστερη αφαίρεση του νεοπλασματικού ιστού χωρίς να διακυβεύεται η νευρολογική ακεραιότητα και η συνείδηση του ασθενούς. Η χειρουργική αυτή αρχή – που αντικατοπτρίζει τη σύγχρονη φιλοσοφία της «maximal safe resection» – συνιστά τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας, καθώς η έκταση εκτομής (Extent of Resection, EOR) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τη θνητότητα και τον κίνδυνο υποτροπής, ενώ ενισχύει το όφελος της ταυτόχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς χωρίς μεθυσία του MGMT γονιδίου [22–24]. Μετά τη χειρουργική εκτομή, ακολουθεί η επικουρική θεραπεία σύμφωνα με το πρωτόκολλο Stupp, που περιλαμβάνει ταυτόχρονη και στη συνέχεια επικοινωνική χορήγηση τεμοζολομίδης (TMZ) με ακτινοθεραπεία (RT 60 Gy σε 30 συνεδρίες), προσφέροντας σημαντική βελτίωση στη διάμεση επιβίωση των ασθενών [25]. Η παρατεταμένη χορήγηση TMZ μπορεί να προσφέρει επιπλέον όφελος, ιδίως όταν η διάγνωση και η θεραπεία πραγματοποιούνται έγκαιρα [25]. Παράγοντες όπως η εμπειρία του χειρουργού, ο χρόνος μέχρι την έναρξη της επικουρικής θεραπείας και η συνολική ταχύτητα εφαρμογής του θεραπευτικού πλάνου συνδέονται στενά με καλύτερα αποτελέσματα και χαμηλότερη πιθανότητα υποτροπής. Παρά τη συνδυασμένη αυτή προσέγγιση, η συνολική πρόγνωση παραμένει περιορισμένη, καθώς η διηθητική και ετερογενής φύση του όγκου, η ύπαρξη ανθεκτικών υποπληθυσμών καρκινικών βλαστικών κυττάρων και η παρεμπόδιση της φαρμακευτικής διείσδυσης από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μειώνουν την αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων θεραπειών. Οι παράγοντες αυτοί καταδεικνύουν την ανάγκη για εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές, βασισμένες στον μοριακό και επιγενετικό φαινότυπο κάθε ασθενούς [27–30].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) αποτελεί την κύρια μέθοδο απεικόνισης για τη διάγνωση, τον προεγχειρητικό σχεδιασμό και την παρακολούθηση του γλοιοβλαστώματος (GBM), λόγω της υψηλής ανάλυσης στους μαλακούς ιστούς και της διαθεσιμότητας προηγμένων τεχνικών που επεκτείνουν την κλασική ανατομική απεικόνιση [31]. Παρά την ποικιλία ακολουθιών και παραμέτρων που έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια, η ακολουθία που χρησιμοποιείται συχνότερα στην κλινική πράξη για τη διάγνωση και σταδιοποίηση είναι η T1 πριν και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού [32]. Η προεγχειρητική αξιολόγηση παραμένει απαιτητική και συχνά χρειάζονται πιο εξελιγμένα πρωτόκολλα MRI για ακριβέστερο χαρακτηρισμό των βλαβών και αποφυγή λανθασμένης διάγνωσης, με τη MRI να συνεισφέρει μέσω ειδικών προηγμένων ακολουθιών [33].

2.1 Βασικές αρχές των δομικών (συμβατικών) ακολουθιών MRI

Ένα τυπικό διαγνωστικό πρωτόκολλο MRI για την αξιολόγηση όγκων του εγκεφάλου περιλαμβάνει συγκεκριμένες δομικές ακολουθίες, οι οποίες παρέχουν ανατομικές και παθολογικές πληροφορίες.

Η T1 σταθμισμένη (T1w) ακολουθία πριν και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού (ivc) αποτελεί βασική ακολουθία για την απεικόνιση της ανατομίας. Πριν τη χορήγηση σκιαγραφικού, το GBM εμφανίζεται ως υπο- έως ισο-έντονη μάζα, με ετερογενές σήμα στο κέντρο (λόγω νέκρωσης ή αιμορραγίας). Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, παρατηρείται έντονος ανομοιογενής περιφερικός εμπλουτισμός με ανάδειξη περιοχών νέκρωσης κεντρικά. Η παραμαγνητική ουσία που χορηγείται είναι το γαδολίνιο, το οποίο απεκκρίνεται από τους νεφρούς και διαχέεται στον εξωκυττάριο χώρο. Στον εγκέφαλο διέρχεται του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, εφόσον υπάρχει διαταραχή σε αυτόν [34].

Η T2-σταθμισμένη (T2w) ακολουθία αναδεικνύει υψηλού σήματος περιοχές που υποδηλώνουν την παρουσία όγκου. Ωστόσο, περιοχές με χαμηλό σήμα μπορεί να υποδηλώνουν κυτταροβρίθεια ή αυξημένη αναπλασία [35].

Η FLAIR ακολουθία αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο του πρωτοκόλλου καθώς είναι παρόμοια με τις T2w, αναδεικνύει υψηλού αλλοιώσεις, αλλά καταστέλλει το σήμα του CSF. Έτσι, αποκαλύπτει περιεστιακό οίδημα και διηθητικό, μη ενισχυόμενο όγκο. Η χαρακτηριστική "FLAIR ζώνη" (FLAIR envelope) είναι κλινικά κρίσιμη. Πρόκειται για την περιοχή υψηλού σήματος γύρω από τον εμπλουτιζόμενο όγκο δηλ μια "ζώνη" υψηλής έντασης που περιβάλλει την περιοχή ενίσχυσης με σκιαγραφικό στην T1-Gd και μπορεί να αντιπροσωπεύει οίδημα, διήθηση από καρκινικά κύτταρα και αντιδραστικές αλλαγές. Επιπλέον είναι περιοχή κρίσιμη για τον προεγχειρητικό σχεδιασμό καθώς στην θέση αυτή έχει βρεθεί να συμβαίνει το 90% των υποτροπών [36, 37].

Τέλος, οι ακολουθίες μαγνητικής επιδεκτικότητας (SWI) απεικονίζουν αιμορραγίες ή αποτιτανώσεις, αξιοποιώντας τη διαφορά στη μαγνητική επιδεκτικότητα των υλικών και είναι χρήσιμες στην εκτίμηση μικροαιμορραγιών και ενδοόγκικων αλλαγών [38].

2.2 Τυπικά απεικονιστικά ευρήματα στο GBM με συμβατική MRI

Το γλοιοβλάστωμα εμφανίζεται συνήθως ως μεγάλη, διηθητική μάζα με κακώς περιγεγραμμένα όρια, εντοπιζόμενη προεξάρχοντως στη λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού παρατηρείται ακανόνιστος περιφερικός εμπλουτισμός με κεντρική νέκρωση ή/και αιμορραγία, ενώ το συνοδό αγγειογενές οίδημα εκδηλώνεται ως εκτεταμένη αυξημένη ένταση στις FLAIR εικόνες με έντονα πιεστικά φαινόμενα και συχνά παρεκτόπιση της μέσης γραμμής και συμπίεση των κοιλιών [34]. Μικροσκοπικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα διηθούν πέρα από το ορατό όριο του όγκου, συνήθως εντός της περιοχής υψηλού σήματος στη FLAIR. Αυτή η περιοχή, που συχνά θεωρείται μόνο οίδημα, αποτελεί την κύρια εστία υποτροπής (>90% των περιπτώσεων). Η χειρουργική αφαίρεση που περιλαμβάνει και το "FLAIR abnormality" σχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση (έως και 5,6 μήνες επιπλέον) [37].

2.3 Ο ρόλος της διεγχειρητικής MRI (iMRI)

Η διεγχειρητική μαγνητική τομογραφία (iMRI) αποτελεί σημαντική εξέλιξη στη σύγχρονη νευροχειρουργική, καθώς επιτρέπει την άμεση απεικόνιση του όγκου κατά τη διάρκεια της επέμβασης, προσφέροντας υψηλή ανατομική ακρίβεια σε σχέση με τις λειτουργικές περιοχές του εγκεφάλου και συμβάλλοντας στην επίτευξη της μέγιστης έκτασης εκτομής (Extent of Resection – EOR) χωρίς να διακυβεύονται κρίσιμες νευρολογικές λειτουργίες. Ωστόσο, η μέθοδος συνοδεύεται από υψηλό κόστος εγκατάστασης και λειτουργίας, αυξημένη πολυπλοκότητα του χειρουργείου και παράταση του χρόνου επέμβασης, ενώ μέχρι σήμερα δεν έχει τεκμηριωθεί σαφής και ανεξάρτητη επίδραση στην επιβίωση των ασθενών με GBM [39–41].

2.4 Απεικόνιση με σταθμισμένες διαχυτικές ακολουθίες: DWI και DTI

Η απεικόνιση διάχυσης (DWI) ανιχνεύει τις μικροσκοπικές μετακινήσεις των μορίων του νερού στους ιστούς. Σε περιοχές υψηλής κυτταροβρίθειας, όπως σε κακοήθεις όγκους, η διάχυση περιορίζεται, οδηγώντας σε υψηλό σήμα στην DWI και χαμηλές τιμές στον χάρτη ADC. Έτσι, η DWI συμβάλλει στην εκτίμηση της κυτταροβρίθειας, στην ανίχνευση διηθητικών όγκων που διαφεύγουν της συμβατικής MRI, καθώς και στην παρακολούθηση της θεραπευτικής απόκρισης [42].

Η απεικόνιση του τανυστή διάχυσης (DTI), χρησιμοποιώντας πολλαπλές κατευθύνσεις διάχυσης, υπολογίζει τον «τανυστή διάχυσης», επιτρέποντας την απεικόνιση και χαρτογράφηση της λευκής ουσίας. Η σημαντικότερη παράμετρος είναι το Fractional Anisotropy (FA), που αντικατοπτρίζει την ακεραιότητα των νευρικών δεματίων. Η DTI είναι κρίσιμη για τον προεγχειρητικό σχεδιασμό, καθώς επιτρέπει τον εντοπισμό λειτουργικά κρίσιμων περιοχών, τη διάκριση GBM από μεταστάσεις, στις οποίες υπάρχει λιγότερη διήθηση πέριξ ιστών και τη διαφοροδιάγνωση υποτροπής από μεταθεραπευτικές αλλοιώσεις [43].

2.5 Απεικόνιση αιμάτωσης – Perfusion Weighted Imaging (PWI)

Οι τεχνικές αιμάτωσης παρέχουν δείκτες αιμοδυναμικής και αγγειακής διαπερατότητας που είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στο GBM λόγω της έντονης αγγειογένεσης. Η δυναμική απεικόνιση επιδεκτικότητας (DSC-MRI) με έγχυση γαδολινίου επιτρέπει την εκτίμηση του σχετικού όγκου αίματος (rCBV), ενώ η δυναμική ενισχυμένη απεικόνιση (DCE-MRI) επικεντρώνεται στη διαπερατότητα του μικροαγγειακού δικτύου και αποδίδει παραμέτρους όπως ο Ktrans και ο Vp. Εναλλακτικά, η αρτηριακή μαγνητική επισήμανση (ASL) δεν απαιτεί σκιαγραφικό και υπολογίζει την εγκεφαλική αιματική ροή (CBF). Κλινικά, οι παράμετροι αιμάτωσης συμβάλλουν στη διάκριση χαμηλού από υψηλού βαθμού γλοιομάτα, στην καθοδήγηση βιοψίας προς περιοχές υψηλής αγγείωσης, καθώς και στη διαφοροδιάγνωση υποτροπής έναντι ψευδοπροόδου ή ραδιονέκρωσης. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί συσχετίσεις με μοριακά χαρακτηριστικά, όπως η υπερέκφραση του EGFRvIII [44].

2.6 Μαγνητική φασματοσκοπία (MRS)

Η φασματοσκοπία MRI παρέχει μη επεμβατικές μεταβολικές πληροφορίες για τον εγκεφαλικό ιστό. Τα γλοιοβλαστώματα χαρακτηρίζονται από χαμηλές τιμές N-acetylaspartate (NAA), που αντανakλούν μειωμένη νευρωνική ακεραιότητα, αυξημένη χολίνη (Cho), δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, και σταθερότερη κρεατίνη (Cr), που λειτουργεί ως εσωτερικό σημείο αναφοράς. Αυξημένο γαλακτικό και λιπίδια καταγράφονται συχνά σε νεκρωτικές περιοχές ή σε συνθήκες αναερόβιας γλυκόλυσης. Οι λόγοι Cho/NAA και Cho/Cr χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του βαθμού κακοήθειας, τη διαφορική διάγνωση υποτροπής έναντι ραδιονέκρωσης και, σε ορισμένα πλαίσια, για την έμμεση εκτίμηση μοριακών χαρακτηριστικών, όπως η κατάσταση του IDH [45].

2.7 Λειτουργική MRI (fMRI)

Η fMRI βασίζεται στο σήμα BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), το οποίο αποτυπώνει αλλαγές στην οξυγόνωση και τη ροή αίματος σε ενεργές εγκεφαλικές περιοχές. Η task-based fMRI απαιτεί την εκτέλεση δραστηριοτήτων (π.χ. ομιλία, κίνηση), ενώ η resting-state fMRI (rs-fMRI) καταγράφει αυθόρμητες διακυμάνσεις σε κατάσταση ηρεμίας, αναδεικνύοντας δίκτυα συνδεσιμότητας. Στην κλινική πράξη, χρησιμοποιείται για την απεικόνιση κρίσιμων λειτουργικών περιοχών και τον

προεγχειρητικό σχεδιασμό ώστε να αποφευχθούν νευρολογικά ελλείμματα [46]. Ωστόσο, παρουσιάζει περιορισμούς, όπως μεγάλη διάρκεια σάρωσης, ανάγκη πολύπλοκης επεξεργασίας δεδομένων και απουσία τεκμηριωμένης συσχέτισης με βελτίωση της μακροπρόθεσμης επιβίωσης.

Πίνακας 2.8: Συνοπτικό πρωτόκολλο MRI (δομικών και προηγμένων ακολουθιών). Η συνεκτίμηση T1-Gd με τη «ζώνη FLAIR» είναι κρίσιμη για ορισμό εκτομήσιμου όγκου, ενώ DTI και fMRI κατευθύνουν την ασφαλή χειρουργική στρατηγική. Για την παρακολούθηση, ο συνδυασμός PWI και MRS είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στη διαφοροδιάγνωση υποτροπής από ψευδοπρόοδο/ραδιονέκρωση

| Ακολουθία / Τεχνική | Τι αποκαλύπτει | Κύριες κλινικές χρήσεις στο GBM | Ενδεικτικοί δείκτες / ευρήματα |
|------------------------------|---|---|--|
| T1w προ & μετά Gd | Διαταραχή ΑΕΦ, νεκρωτικός πυρήνας, δακτυλιοειδής/περιφερικός εμπλουτισμός | Χαρτογράφηση όγκου, σταδιοποίηση, εκτίμηση ενίσχυσης για στόχευση | Ενίσχυση μετά Gd, κεντρική υποενίσχυση (νέκρωση) |
| T2w / FLAIR | Οίδημα, μη ενισχυόμενη διήθηση, περιεστιακή φλεγμονή | Ορισμός «ζώνης FLAIR» για σχεδιασμό εκτομής· εκτίμηση μαζικών φαινομένων | Εκτεταμένη υπερένταση, FLAIR envelope |
| SWI | Μικροαιμορραγίες, αιμοσιδηρίνη, ασβεστώσεις | Εκτίμηση ενδοόγκων αιμορραγιών/θρόμβωσης· διαφοροδιάγνωση | Εστίες χαμηλού σήματος από μαγνητική επιδεκτικότητα |
| DWI / ADC | Μικροκίνηση νερού, κυτταροβρίθεια | Εκτίμηση βαθμού κακοήθειας· ανίχνευση διήθησης· παρακολούθηση απόκρισης | Περιορισμός διάχυσης, χαμηλό ADC· fDMs |
| DTI | Ακεραιότητα και οργάνωση ινών λευκής ουσίας | Προεγχειρητική χαρτογράφηση δεματίων· διάκριση GBM–μεταστάσεων· υποτροπή vs μεταθεραπευτικές αλλοιώσεις | FA, MD, tractography |
| PWI (DSC/DCE/ASL) | Αγγείωση, αιμάτωση, διαπερατότητα | Διάκριση βαθμού· καθοδήγηση βιοψίας· υποτροπή vs ψευδοπρόοδο/ραδιονέκρωση· συσχέτιση με μοριακούς δείκτες | rCBV (DSC), K _{trans} & V _p (DCE), CBF (ASL) |

| | | | |
|------------------------------|--|--|---|
| MRS | Μεταβολικό προφίλ ιστού | Βαθμός κακοήθειας· υποτροπή vs ραδιονέκρωση· έμμεση εκτίμηση IDH | Χαμηλό NAA· υψηλή Cho· λόγοι Cho/NAA, Cho/Cr· γαλακτικά/λιπίδια |
| fMRI (task / rs-fMRI) | Αιμοδυναμική απόκριση (BOLD), λειτουργικά δίκτυα | Προεγχειρητική χαρτογράφηση κρίσιμων περιοχών· αποφυγή ελλειμμάτων | Ενεργοποίηση task· συνδεσιμότητα α resting-state |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Ορισμός και βασικές αρχές της ραδιομικής

Η Ραδιομική αποτελεί ένα ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο έρευνας, το οποίο επικεντρώνεται στην εξαγωγή ποσοτικών χαρακτηριστικών, γνωστών ως ραδιομικών χαρακτηριστικών, από ιατρικές εικόνες [47]. Αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν την ικανότητα να αποτυπώνουν ιδιότητες ιστών και βλαβών, όπως η ετερογένεια και το σχήμα, οι οποίες συχνά είναι εξαιρετικά δύσκολο να αναγνωριστούν ή να ποσοτικοποιηθούν με γυμνό οφθαλμό [47]. Ο όρος "omics" που συνοδεύει τον όρο "ραδιομική" υπογραμμίζει την υψηλή διαστατικότητα των δεδομένων που εξάγονται, τη βιολογική τους σημασία και τη στενή σύνδεσή τους με την ιατρική ακριβείας. Ο θεμελιώδης στόχος της Ραδιομικής είναι η μετατροπή των ακατέργαστων δεδομένων εικόνας σε δομημένες πληροφορίες, αποκαλύπτοντας έτσι υποκείμενα μοτίβα που ενδέχεται να μην είναι αντιληπτά στην ανθρώπινη αντίληψη [48].

Ένας σημαντικός λόγος για την ανάπτυξη της Ραδιομικής είναι η ανάγκη να γεφυρωθεί το χάσμα μεταξύ της ποιοτικής και της ποσοτικής απεικόνισης. Η παραδοσιακή ακτινολογία βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην ποιοτική, οπτική ερμηνεία των ιατρικών εικόνων [49]. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση είναι εγγενώς υποκειμενική και επιρρεπής σε δια-παρατηρητική μεταβλητότητα [49], γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστική αβεβαιότητα και τη λήψη λανθασμένων κλινικών αποφάσεων. Η Ραδιομική, μέσω της εξαγωγής ποσοτικών και αναπαραγωγίμων χαρακτηριστικών, αντιμετωπίζει άμεσα αυτούς τους περιορισμούς [47]. Η υποκείμενη τάση που οδήγησε σε αυτή την εξέλιξη είναι μια συστηματική μετατόπιση από την υποκειμενική, ποιοτική αξιολόγηση στην αντικειμενική, ποσοτική ανάλυση, μια μετάβαση που κατέστη δυνατή από τις ραγδαίες τεχνολογικές βελτιώσεις στην απεικόνιση και την υπολογιστική ισχύ [50]. Αυτή η μετάβαση είναι κρίσιμη για την ενίσχυση της διαγνωστικής αξιοπιστίας και τη δημιουργία των θεμελίων για κλινικές αποφάσεις που βασίζονται σε δεδομένα.

Επιπλέον, η Ραδιομική έχει εισαγάγει την έννοια της "εικονικής βιοψίας", με σημαντικές επιπτώσεις στην κατανόηση της ετερογένειας των όγκων. Οι παραδοσιακές βιοψίες, ως επεμβατικές διαδικασίες, μπορούν να αποτυπώσουν την ετερογένεια μόνο σε ένα μικρό τμήμα ενός όγκου, και συνήθως από ένα μόνο ανατομικό σημείο [51]. Ωστόσο, οι όγκοι, και ιδιαίτερα το γλοιοβλάστωμα, είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν υψηλό βαθμό ετερογένειας. Αντιθέτως, η Ραδιομική μπορεί να αποτυπώσει την ετερογένεια σε ολόκληρο τον όγκο, με μη-επεμβατικό τρόπο. Αυτό υποδηλώνει ότι η Ραδιομική μπορεί να προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη χωρικά κατανόηση της βιολογίας του όγκου σε σχέση με μια βιοψία από ένα μόνο σημείο. Αυτή η δυνατότητα οδηγεί στην έννοια της "εικονικής βιοψίας", η οποία έχει βαθιές επιπτώσεις στην εξατομικευμένη ιατρική, προσφέροντας έναν μη-επεμβατικό τρόπο αξιολόγησης των

χαρακτηριστικών ολόκληρου του όγκου και των δυναμικών του αλλαγών κατά τη διάρκεια του χρόνου, καθοδηγώντας έτσι πιο αποτελεσματικά τις στοχευμένες θεραπείες [52].

3.2 Ανάγκη ανάπτυξης της ραδιομικής: Περιορισμοί της συμβατικής απεικόνισης

Η ανάπτυξη της Ραδιομικής προέκυψε από τους σημαντικούς περιορισμούς της συμβατικής ιατρικής απεικόνισης, η οποία, αν και θεμελιώδης, αντιμετωπίζει προκλήσεις. Η οπτική και ποιοτική αξιολόγηση των εικόνων είναι συχνά δύσκολη, ακόμη και για έμπειρους ακτινολόγους, οδηγώντας σε δια-παρατηρητική μεταβλητότητα και διαγνωστική αβεβαιότητα [53]. Αυτή η υποκειμενικότητα μπορεί να επηρεάσει άμεσα την ακρίβεια και τη συνέπεια της διάγνωσης. Επιπλέον, οι παραδοσιακοί βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη συχνά έχουν περιορισμένη προγνωστική αξία ή είναι δαπανηροί για τη μέτρησή τους [54]. Η παραδοσιακή απεικόνιση, βασισμένη στην ανθρώπινη αντίληψη, μπορεί επίσης να απλοποιήσει υπερβολικά πολύπλοκα χαρακτηριστικά όγκων, παραβλέποντας λεπτομερείς πληροφορίες που δεν είναι ορατές με γυμνό οφθαλμό [54].

Οι ρίζες της Ραδιομικής βρίσκονται στην εξέλιξη της ιατρικής απεικόνισης από μια ποιοτική σε μια ποσοτική επιστήμη, μια μετάβαση που κατέστη δυνατή από τις τεχνολογικές βελτιώσεις στις τεχνικές σάρωσης, στα πρωτόκολλα απόκτησης και στο αναλυτικό λογισμικό. Ο πρωταρχικός λόγος για την ανάπτυξη της Ραδιομικής είναι η αντιμετώπιση της υποκειμενικότητας και της ανεπάρκειας της ποιοτικής αξιολόγησης. Η εγγενής υποκειμενικότητα και η δια-παρατηρητική μεταβλητότητα στην ανθρώπινη ερμηνεία των ιατρικών εικόνων αποτελούν ένα σημαντικό εμπόδιο στην επίτευξη συνεπών και ακριβών διαγνώσεων [55].

Η Ραδιομική προσφέρει ένα αντικειμενικό και αναπαραγώγιμο πλαίσιο για την υπέρβαση αυτών των προβλημάτων [56]. Η λογική πίσω από αυτή την προσέγγιση είναι σαφής: οι περιορισμοί στην ανθρώπινη αντίληψη και την ποιοτική αναφορά καθιστούν απαραίτητες τις ποσοτικές μεθόδους για την αποκάλυψη των "κρυφών" πληροφοριών που είναι ενσωματωμένες στις εικόνες [57].

Επιπλέον, η ανάπτυξη της Ραδιομικής καθοδηγήθηκε από την επιτακτική ανάγκη για εξατομικευμένη ιατρική και έναν ολοκληρωμένο χαρακτηρισμό των όγκων. Η σύγχρονη ιατρική, ιδίως στην ογκολογία, κινείται προς την εξατομικευμένη φροντίδα. Οι παραδοσιακές μέθοδοι διάγνωσης και χαρακτηρισμού, συμπεριλαμβανομένων των βιοψιών, παρέχουν περιορισμένη χωρική ανάλυση της ετερογένειας του όγκου [58]. Η Ραδιομική αναπτύχθηκε για να εξαγάγει δεδομένα υψηλής διαστατικότητας που μπορούν να αποτυπώσουν αυτή την ετερογένεια σε ολόκληρο τον όγκο [58]. Αυτό

σηματοδοτεί μια σημαντική μετατόπιση στο ιατρικό παράδειγμα: από μια "ενιαία προσέγγιση" σε εξατομικευμένες θεραπείες, όπου η Ραδιομική παρέχει ένα κρίσιμο στρώμα δεδομένων για την κατανόηση του πολύπλοκου βιολογικού τοπίου ενός όγκου με μη-επεμβατικό τρόπο [59].

3.3 Χρησιμότητα και πλεονεκτήματα της ραδιομικής στην ιατρική ακριβείας

Η Ραδιομική είναι ιδιαίτερα χρήσιμη και έχει πλεονεκτήματα στην ιατρική ακριβείας. Βελτιώνει τη διαγνωστική ακρίβεια, συμβάλλοντας στη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων βλαβών, στον εντοπισμό υποτύπων όγκων και στην ανίχνευση πρώιμων σημείων ανταπόκρισης ή αντίστασης στη θεραπεία [60]. Παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά και τη συμπεριφορά του όγκου, καθοδηγώντας τις αποφάσεις θεραπείας και επιτρέποντας την προσαρμογή της θεραπείας σε μεμονωμένους ασθενείς. Επιπλέον, επιτρέπει την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία ανιχνεύοντας τις αλλαγές στα χαρακτηριστικά του όγκου με την πάροδο του χρόνου, γεγονός που επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση της αποτυχίας της θεραπείας ή της εξέλιξης της νόσου. Συνολικά, η Ραδιομική παρέχει βαθιές γνώσεις στην παθοφυσιολογία των ασθενειών και υποστηρίζει την κλινική λήψη αποφάσεων και την εξατομικευμένη ιατρική [55].

Η χρησιμότητα της Ραδιομικής εκτείνεται πέρα από την απλή διάγνωση, προσφέροντας σημαντική προγνωστική ισχύ. Ενώ η βελτίωση της διάγνωσης αποτελεί ένα άμεσο όφελος [60], η πραγματική δύναμη της Ραδιομικής επεκτείνεται στην πρόγνωση και την πρόβλεψη της θεραπευτικής ανταπόκρισης [48]. Αυτό σηματοδοτεί μια μετατόπιση από την απλή περιγραφή της νόσου στην πρόβλεψη της συμπεριφοράς της και της ανταπόκρισής της σε θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ο συλλογισμός είναι ότι τα ποσοτικά χαρακτηριστικά, όταν επεξεργάζονται αποτελεσματικά με αλγόριθμους μηχανικής μάθησης, μπορούν να αποκαλύψουν μοτίβα που συσχετίζονται στενά με κλινικά αποτελέσματα [58]. Αυτή η ικανότητα επιτρέπει την προληπτική και εξατομικευμένη διαχείριση του ασθενούς, καθώς οι κλινικοί ιατροί μπορούν να προβλέψουν την πορεία της νόσου και να προσαρμόσουν τις θεραπείες με μεγαλύτερη ακρίβεια.

Το αποτέλεσμα της ραδιομικής διαδικασίας είναι ένα "ψηφιακό αποτύπωμα ασθένειας"[53], το οποίο μπορεί να αξιοποιηθεί για την ανάπτυξη μοντέλων που υποστηρίζουν και ενισχύουν την κλινική λήψη αποφάσεων [53]. Αυτό υποδηλώνει μια κίνηση προς πιο αντικειμενικά, βασισμένα σε δεδομένα συστήματα υποστήριξης αποφάσεων, μειώνοντας την εξάρτηση από την υποκειμενική ερμηνεία των εικόνων. Η ευρύτερη επίπτωση είναι η δυνατότητα για ένα πιο αποτελεσματικό και ακριβές σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, όπου η Ραδιομική λειτουργεί ως βασικό συστατικό στην ενσωμάτωση πολύπλοκων δεδομένων απεικόνισης σε εφαρμόσιμες κλινικές γνώσεις. Αυτό το "ψηφιακό αποτύπωμα" επιτρέπει την ταξινόμηση όγκων, την πρόβλεψη κλινικών αποτελεσμάτων και την καθοδήγηση εξατομικευμένων

θεραπευτικών στρατηγικών, ενισχύοντας σημαντικά την ικανότητα των κλινικών να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις.

3.4. Μεθοδολογία και ροή εργασίας της ραδιομικής

Η διαδικασία της Ραδιομικής είναι μια δομημένη σειρά βημάτων που αποσκοπούν στη διασφάλιση ισχυρών και αναπαραγωγίμων αναλύσεων. Περιλαμβάνει διάφορες κύριες φάσεις: απόκτηση εικόνας, τμηματοποίηση, εξαγωγή χαρακτηριστικών, επιλογή χαρακτηριστικών, δημιουργία μοντέλου και επικύρωση [56].

3.5 Απόκτηση και προεπεξεργασία Εικόνων

Η ροή εργασίας της Ραδιομικής ξεκινά με την απόκτηση ιατρικών εικόνων από διάφορες απεικονιστικές μεθόδους, όπως η Αξονική Τομογραφία (CT), η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) και η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων/Αξονική Τομογραφία (PET/CT) [48]. Η χρήση κατάλληλων παραμέτρων απόκτησης και πρωτοκόλλων είναι κρίσιμη για την ελαχιστοποίηση της μεταβλητότητας στα δεδομένα, η οποία μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών [56]. Αν και η τυποποίηση αυτών των πρωτοκόλλων μεταξύ των ιατρικών κέντρων είναι συχνά ανεπαρκής στην κλινική πράξη, είναι απολύτως απαραίτητη για την ποσοτική ανάλυση, ώστε να αποφευχθεί η εισαγωγή αλλαγών που δεν οφείλονται σε υποκείμενες βιολογικές επιδράσεις. Πρωτοβουλίες όπως η Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (QIBA) και η Image Biomarker Standardisation Initiative (IBSI) στοχεύουν στην τυποποίηση της απόκτησης και ανακατασκευής εικόνων, παρέχοντας κατευθυντήριες γραμμές για την επίτευξη συγκεκριμένων επιπέδων ακρίβειας μέτρησης [59].

Η βάση της αναπαραγωγιμότητας έγκειται στην τυποποίηση της απόκτησης. Η μεταβλητότητα στις παραμέτρους απόκτησης εικόνας, όπως το πάχος της τομής, ο χρονισμός του σκιαγραφικού ή ο σχεδιασμός της ακολουθίας, επηρεάζει άμεσα τα ραδιομικά χαρακτηριστικά και μπορεί να εμποδίσει την εφαρμογή στην πραγματική κλινική πράξη και την αναπαραγωγιμότητα των αποτελεσμάτων [61]. Αυτό υποδηλώνει ότι χωρίς αυστηρή τυποποίηση στο αρχικό στάδιο απόκτησης, οι μεταγενέστερες προσπάθειες ραδιομικής υπονομεύονται θεμελιωδώς. Τα ασυνεπή δεδομένα εισόδου οδηγούν αναπόφευκτα σε αναξιόπιστα χαρακτηριστικά εξόδου. Συνεπώς, οι προσπάθειες των QIBA και IBSI [59] δεν αφορούν απλώς "βέλτιστες πρακτικές" αλλά είναι απαραίτητες για την επιστημονική εγκυρότητα και την κλινική μετάφραση της Ραδιομικής.

Μετά την απόκτηση, ακολουθούν τα βήματα προεπεξεργασίας, τα οποία περιλαμβάνουν την ανακατασκευή εικόνας, την απαλλαγή από τον θόρυβο, την τυποποίηση και τη διόρθωση της έντασης της εικόνας [62]. Αυτά τα βήματα είναι

ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση της ποιότητας και της συνέπειας των δεδομένων. Η προεπεξεργασία λειτουργεί ως ένα κρίσιμο επίπεδο εναρμόνισης. Ακόμη και με τις προσπάθειες για τυποποιημένη απόκτηση, κάποια μεταβλητότητα θα παραμείνει λόγω των διαφορών μεταξύ σαρωτών και πρωτοκόλλων. Η προεπεξεργασία λειτουργεί ως ένα κρίσιμο ενδιάμεσο βήμα για την εναρμόνιση των δεδομένων πριν την εξαγωγή χαρακτηριστικών [62]. Αυτό υποδεικνύει ότι η προεπεξεργασία δεν αφορά απλώς τον καθαρισμό των δεδομένων, αλλά τη δημιουργία μιας συνεκτικής βάσης για ποσοτική ανάλυση. Η ευρύτερη επίπτωση είναι ότι η σωστή προεπεξεργασία είναι εξίσου ζωτικής σημασίας με τα τυποποιημένα πρωτόκολλα απόκτησης για την επίτευξη γενικεύσιμων και αναπαραγωγίμων ραδιομικών μοντέλων [63].

3.6 Τμηματοποίηση περιοχών ενδιαφέροντος (ROI)

Μετά την απόκτηση των εικόνων, ένα κρίσιμο βήμα είναι η τμηματοποίηση, όπου η συγκεκριμένη Περιοχή Ενδιαφέροντος (ROI), συνήθως ο όγκος ή η βλάβη, πρέπει να απομονωθεί με ακρίβεια εντός της ιατρικής εικόνας [48]. Αυτό το βήμα διασφαλίζει ότι οι επακόλουθες αναλύσεις, όπως η εξαγωγή χαρακτηριστικών, επικεντρώνονται αποκλειστικά στον κλινικά σχετικό ιστό, βελτιώνοντας έτσι την ακρίβεια και την κλινική αξία των ραδιομικών αναλύσεων [56].

Η τμηματοποίηση μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορους τρόπους:

Χειροκίνητη Τμηματοποίηση: Εκτελείται από εκπαιδευμένους ακτινολόγους, οι οποίοι χρησιμοποιούν λογισμικά εργαλεία για να οριοθετήσουν την ROI τομή προς τομή. Ενώ προσφέρει υψηλή ακρίβεια όταν γίνεται από ειδικούς του τομέα, μπορεί να είναι χρονοβόρα, υποκειμενική και επιρρεπής σε δια-παρατηρητική μεταβλητότητα [64]. Σε ερευνητικό πλαίσιο, η χειροκίνητη τμηματοποίηση συχνά θεωρείται σημείο αναφοράς για την ανάπτυξη ή την αξιολόγηση αυτοματοποιημένων μεθόδων [65].

Αυτοματοποιημένη Τμηματοποίηση: Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί υπολογιστικούς αλγόριθμους για τον εντοπισμό και την τμηματοποίηση δομών εντός των ιατρικών εικόνων. Οι προσεγγίσεις κυμαίνονται από απλές μεθόδους οριοθέτησης ή ανάπτυξης περιοχών έως προηγμένα μοντέλα μηχανικής μάθησης ή βαθιάς μάθησης [66]. Η αυτοματοποιημένη τμηματοποίηση εξοικονομεί χρόνο και μειώνει τη μεροληψία του χειριστή, αλλά μπορεί να απαιτεί μεγάλα σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης για βέλτιστη απόδοση [66].

Ημι-αυτοματοποιημένες Μέθοδοι: Πρόκειται για υβριδικές προσεγγίσεις όπου ο χρήστης παρέχει αρχικά σημεία εκκίνησης ή χειροκίνητες διορθώσεις, συνδυάζοντας την αποτελεσματικότητα των αλγορίθμων με την ανθρώπινη επίβλεψη [65].

Η τμηματοποίηση αποτελεί ένα κρίσιμο σημείο συμφόρησης και βασική πηγή μεταβλητότητας στη ροή εργασίας της Ραδιομικής. Η ακρίβεια και η συνέπεια της τμηματοποίησης επηρεάζουν άμεσα την ποιότητα της επακόλουθης εξαγωγής

χαρακτηριστικών [56]. Η χειροκίνητη τμηματοποίηση εισάγει υποκειμενική μεροληψία και δια-παρατηρητική μεταβλητότητα [65]. Αυτό σημαίνει ότι ακόμη και με τέλεια απόκτηση εικόνας, σφάλματα ή ασυνέπειες στο στάδιο της τμηματοποίησης μπορούν να διαδοθούν και να ακυρώσουν τα μεταγενέστερα αποτελέσματα.

Η λογική είναι ότι η αναξιόπιστη τμηματοποίηση οδηγεί σε αναξιόπιστα ραδιομικά χαρακτηριστικά. Συνεπώς, η ώθηση προς αυτοματοποιημένες και ημι-αυτοματοποιημένες μεθόδους [48] είναι κρίσιμη για την επεκτασιμότητα και την αναπαραγωγιμότητα, αντιμετωπίζοντας ένα θεμελιώδες σημείο συμφόρησης στη ροή εργασίας της Ραδιομικής.

Η αλληλεπίδραση ανθρώπινης εμπειρίας και Τεχνητής Νοημοσύνης (AI) είναι εμφανής στην τμηματοποίηση. Ενώ οι αυτοματοποιημένες μέθοδοι είναι αποτελεσματικές, η χειροκίνητη τμηματοποίηση από ειδικούς θεωρείται συχνά το "χρυσό πρότυπο" για την εκπαίδευση και αξιολόγηση αυτών των αλγορίθμων [66]. Αυτό υποδηλώνει μια συμβιωτική σχέση: η ανθρώπινη εμπειρία καθορίζει το "χρυσό πρότυπο", ενώ η Τεχνητή Νοημοσύνη κλιμακώνει και τυποποιεί τη διαδικασία. Η ευρύτερη επίπτωση είναι ότι το μέλλον της τμηματοποίησης πιθανότατα περιλαμβάνει υβριδικές προσεγγίσεις [56], όπου η Τεχνητή Νοημοσύνη χειρίζεται εργασίες υψηλής απόδοσης, αλλά η ανθρώπινη επίβλεψη και επικύρωση παραμένουν κρίσιμες, ειδικά για πολύπλοκες ή αμφίβολες περιπτώσεις, διασφαλίζοντας την κλινική συνάφεια και την εμπιστοσύνη στα αποτελέσματα.

3.7 Εξαγωγή χαρακτηριστικών ραδιομικής (τύποι χαρακτηριστικών: Σχήμα, Πρώτης Τάξης, Δεύτερης Τάξης, Ανώτερης Τάξης)

Σε αυτή τη φάση, ποσοτικοί δείκτες υπολογίζονται από την τμηματοποιημένη Περιοχή Ενδιαφέροντος (ROI) [56]. Αυτά τα "ραδιομικά χαρακτηριστικά" έχουν την ικανότητα να αποτυπώνουν μοτίβα που μπορεί να είναι αόρατα με γυμνό οφθαλμό, επιτρέποντας μια πιο ακριβή διάγνωση, πρόγνωση ή πρόβλεψη ανταπόκρισης στη θεραπεία [56]. Τα χαρακτηριστικά κατηγοριοποιούνται γενικά σε διάφορους τύπους:

Χαρακτηριστικά Βασισμένα στο Σχήμα: Όπως υποδηλώνει το όνομα, αυτά τα χαρακτηριστικά περιγράφουν τη μορφολογία της οριοθετημένης ROI. Αποτυπώνουν ιδιότητες όπως ο όγκος, η μέγιστη διάμετρος, η μέγιστη επιφάνεια του όγκου και η σφαιρικότητα [48].

Χαρακτηριστικά Πρώτης Τάξης: Πρόκειται ουσιαστικά για συνοπτικά στατιστικά των τιμών των εικονοστοιχείων εντός της ROI. Περιλαμβάνουν τον μέσο όρο, τη διάμεσο, την ελάχιστη και μέγιστη τιμή, την ασυμμετρία, την κύρτωση, την ομοιομορφία και την εντροπία [59].

Χαρακτηριστικά Δεύτερης Τάξης (Υφής): Αυτά προέρχονται από τις σχέσεις μεταξύ γειτονικών εικονοστοιχείων. Παραδείγματα είναι τα χαρακτηριστικά από τον Πίνακα Συνύπαρξης Γκριζών Επιπέδων (GLCM) και τον Πίνακα Μήκους Διαδρομής Γκριζών Επιπέδων (GLRLM) [48].

Χαρακτηριστικά Ανώτερης Τάξης: Πρόκειται για χαρακτηριστικά που υπολογίζονται αφού πρώτα εφαρμοστούν μαθηματικοί μετασχηματισμοί, όπως wavelet, Gaussian Laplacian ή ανάλυση φράκταλ, για την ανάδειξη σημαντικών λεπτομερειών ή την καταστολή θορύβου [59].

Ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο λογισμικού για την εξαγωγή ραδιομικών χαρακτηριστικών είναι το PyRadiomics, μια ανοιχτού κώδικα βιβλιοθήκη Python που εφαρμόζει τυποποιημένους ορισμούς χαρακτηριστικών, συμβάλλοντας στη μείωση της μεταβλητότητας και επιτρέποντας την αναπαραγωγίμη έρευνα [56].

Η πολυ-κλιμακωτή φύση της ετερογένειας του όγκου αποτυπώνεται αποτελεσματικά από τους διαφορετικούς τύπους χαρακτηριστικών. Η ύπαρξη πολλαπλών τύπων χαρακτηριστικών υποδηλώνει ότι η ετερογένεια του όγκου είναι πολυδιάστατο φαινόμενο που δεν μπορεί να αποτυπωθεί με μία μόνο μέτρηση [58]. Τα χαρακτηριστικά σχήματος περιγράφουν τη μακροσκοπική μορφολογία, τα χαρακτηριστικά πρώτης τάξης περιγράφουν την κατανομή έντασης, ενώ τα δεύτερης και ανώτερης τάξης εμβαθύνουν σε μικροσκοπικά μοτίβα υφής [59]. Έτσι, η Ραδιομική προσφέρει μια ιεραρχική κατανόηση της πολυπλοκότητας του όγκου, δημιουργώντας συλλογικά ένα πιο ολοκληρωμένο "ψηφιακό αποτύπωμα" [53].

Παρά τον πλούτο πληροφοριών, η πρόκληση του πλεονασμού χαρακτηριστικών και της αναπαραγωγιμότητας είναι σημαντική. Από μία ROI μπορούν να εξαχθούν εκατοντάδες ή και χιλιάδες χαρακτηριστικά [58]. Αυτή η υψηλή διαστατικότητα, αν και πλούσια σε πληροφορίες, εισάγει πλεονασμό και τον κίνδυνο υπερπροσαρμογής, ειδικά όταν ο αριθμός των χαρακτηριστικών υπερβαίνει τον αριθμό των δειγμάτων [59]. Επιπλέον, τα ραδιομικά χαρακτηριστικά δεν είναι πλήρως τυποποιημένα μεταξύ εργαλείων λογισμικού, κάτι που ενισχύει την ανάγκη για συμβατότητα με πρωτοβουλίες όπως η IBSI [53]. Αυτό δείχνει ότι η απλή εξαγωγή χαρακτηριστικών δεν αρκεί· κρίσιμα μεταγενέστερα βήματα, όπως η επιλογή χαρακτηριστικών και η τυποποίηση, είναι απαραίτητα για να διασφαλιστεί η ουσιαστικότητα και η αναπαραγωγιμότητά τους [48].

Πίνακας 3.7: Τύποι Χαρακτηριστικών Ραδιομικής και η Κλινική τους Σημασία

| Κατηγορία Χαρακτηριστικού | Περιγραφή | Παραδείγματα | Κλινική Σημασία/Αντιπροσωπεύουν |
|--|---|--|--|
| Χαρακτηριστικά Σχήματος | Περιγράφουν τη μακροσκοπική μορφολογία της Περιοχής Ενδιαφέροντος (ROI). | Όγκος, Μέγιστη διάμετρος, Συμπαγές, Σφαιρικότητα, Επιφάνεια. | Μορφολογία όγκου, διηθητικότητα, επιθετικότητα (π.χ. ακανόνιστο σχήμα). |
| Χαρακτηριστικά Πρώτης Τάξης | Συνοπτικά στατιστικά των τιμών των εικονοστοιχείων εντός της ROI, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η χωρική σχέση. | Μέσος όρος, Διάμεσος, Ελάχιστο/Μέγιστο, Ασυμμετρία, Κύρτωση, Εντροπία, Ομοιομορφία. | Ομοιογένεια/ετερογένεια έντασης, νέκρωση, κυτταρικότητα, αγγείωση. |
| Χαρακτηριστικά Δεύτερης Τάξης (Χαρακτηριστικά Υφής) | Περιγράφουν τις χωρικές σχέσεις μεταξύ γειτονικών εικονοστοιχείων, παρέχοντας πληροφορίες για την ένταση και τη γεωμετρία. | Grey Level Co-occurrence Matrix (GLCM), Grey-level Run-Length Matrix (GLRLM), Grey-level Size Zone Matrix (GLSZM), Neighborhood Gray Tone Difference Matrix (NGTDM). | Μικρο-αρχιτεκτονική, ετερογένεια υφής, δομική πολυπλοκότητα, πρότυπα διήθησης. |
| Χαρακτηριστικά Ανώτερης Τάξης | Προέρχονται από μαθηματικά μετασχηματισμένες ή φιλτραρισμένες εικόνες για την καταστολή του θορύβου ή την αποκάλυψη σύνθετων μοτίβων. | Ανάλυση φράκταλ, Wavelet μετασχηματισμοί, Gaussian Laplacian μετασχηματισμοί, Minkowski functional. | Σύνθετα μοτίβα, καταστολή θορύβου, αποκάλυψη λεπτών δομών, πολυ-κλιμακωτή ανάλυση. |

3.8 Επιλογή χαρακτηριστικών και μείωση διαστατικότητας

Μετά την εξαγωγή ενός δυνητικά μεγάλου αριθμού χαρακτηριστικών, η μείωση της διαστατικότητας και η επιλογή μόνο των πιο ενημερωτικών μεταβλητών είναι ένα κρίσιμο και απαραίτητο βήμα. Αυτό το στάδιο είναι ζωτικής σημασίας για την ενίσχυση της απόδοσης του μοντέλου, τον μετριασμό της υπερπροσαρμογής (overfitting) και τη βελτίωση της ερμηνευσιμότητας των αποτελεσμάτων [56]. Τα ασταθή και μη αναπαραγώγιμα χαρακτηριστικά πρέπει να εντοπίζονται και να εξαλείφονται, καθώς μπορούν να οδηγήσουν σε ψευδή ευρήματα και μη επαναλήψιμα μοντέλα.

Οι τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών γενικά κατηγοριοποιούνται σε τρεις τύπους:

Μέθοδοι Φίλτρου (Filter Methods): Αξιολογούν τα χαρακτηριστικά με βάση τις εγγενείς στατιστικές τους ιδιότητες ή τις σχέσεις τους με τη μεταβλητή στόχο, χωρίς

να εμπλέκουν ένα συγκεκριμένο προγνωστικό μοντέλο. Είναι απλές και γρήγορες, αλλά μπορεί να παραβλέψουν μη γραμμικές ή εξαρτώμενες από το πλαίσιο σχέσεις [56].

Μέθοδοι Περιτυλίγματος (Wrapper Methods): Βελτιστοποιούνται άμεσα για την προγνωστική εργασία και μπορούν να αποδώσουν υποσύνολα χαρακτηριστικών υψηλής απόδοσης. Ωστόσο, μπορεί να είναι υπολογιστικά δαπανηρές, ειδικά με πολύ μεγάλα σύνολα χαρακτηριστικών, καθώς κάθε επανάληψη περιλαμβάνει εκπαίδευση μοντέλου[67].

Ενσωματωμένες Μέθοδοι (Embedded Methods): Ενσωματώνουν την επιλογή χαρακτηριστικών στη διαδικασία εκπαίδευσης του προγνωστικού μοντέλου. Παραδείγματα περιλαμβάνουν μοντέλα βασισμένα σε δέντρα (π.χ. random forest, gradient boosting), καθώς και την παλινδρόμηση LASSO [68]. Οι ενσωματωμένες μέθοδοι προσφέρουν μια καλή ισορροπία μεταξύ απόδοσης και υπολογιστικού κόστους.

Η επιλογή χαρακτηριστικών επιδιώκει την ισορροπία μεταξύ του πλούτου πληροφοριών και της ευρωστίας του μοντέλου. Η υψηλή διαστατικότητα των ραδιομικών δεδομένων (εκατοντάδες έως χιλιάδες χαρακτηριστικά) είναι δίκοπο μαχαίρι: προσφέρει πλούσιες πληροφορίες αλλά φέρει επίσης υψηλό κίνδυνο υπερπροσαρμογής, ειδικά με σχετικά μικρά μεγέθη δείγματος [59]. Η επιλογή χαρακτηριστικών είναι επομένως κρίσιμο βήμα για την αποτροπή των μοντέλων από το να "απομνημονεύουν" τον θόρυβο αντί να μαθαίνουν γενικεύσιμα μοτίβα [67]. Αυτό υποδηλώνει μια λεπτή ισορροπία μεταξύ της διατήρησης ενημερωτικών χαρακτηριστικών και της απόρριψης πλεοναζόντων ή ασταθών. Η λογική είναι ότι η αποτελεσματική επιλογή χαρακτηριστικών συμβάλλει άμεσα στη γενικευσιμότητα και την κλινική χρησιμότητα του τελικού μοντέλου.

Ο ρόλος της μηχανικής μάθησης στη βελτιστοποίηση χαρακτηριστικών είναι επίσης σημαντικός. Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης δεν χρησιμοποιούνται μόνο για τη δημιουργία μοντέλων αλλά και μέσα στη διαδικασία επιλογής χαρακτηριστικών, όπως στις ενσωματωμένες μεθόδους [68]. Αυτό υποδεικνύει μια επαναληπτική και ολοκληρωμένη προσέγγιση όπου η μηχανική μάθηση χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των δεδομένων εισόδου για τα ίδια τα μοντέλα μηχανικής μάθησης.

3.9 Δημιουργία και επικύρωση προγνωστικών μοντέλων

Αφού επιλεγεί ένα ισχυρό σύνολο ραδιομικών χαρακτηριστικών, το επόμενο ουσιαστικό βήμα είναι η επιλογή και η εκπαίδευση ενός προγνωστικού μοντέλου. Η επιλογή του αλγορίθμου εξαρτάται από παράγοντες όπως το μέγεθος του συνόλου δεδομένων, τη διαστατικότητα των χαρακτηριστικών και τη φύση της εργασίας πρόβλεψης (π.χ. ταξινόμηση έναντι παλινδρόμησης). Κοινοί αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν Random Forest, Support Vector

Machines και Deep Learning [56, 69]. Η φάση δημιουργίας μοντέλου περιλαμβάνει την τροφοδοσία των επιλεγμένων χαρακτηριστικών (συχνά σε συνδυασμό με κλινικά ή δημογραφικά δεδομένα) στον αλγόριθμο και την προσαρμογή των υπερπαραμέτρων για τη μεγιστοποίηση της απόδοσης.

Η επικύρωση είναι κρίσιμη για την αξιολόγηση του πόσο καλά γενικεύεται το μοντέλο σε άορατα δεδομένα). Αυτό επιτυγχάνεται με διαχωρισμό σε training/test sets ή πιο προηγμένες μεθόδους όπως cross-validation Η ανεπάρκεια επικύρωσης οδηγεί σε υπερπροσαρμογή, με αποτέλεσμα μοντέλα που “απομνημονεύουν” τα δεδομένα εκπαίδευσης αντί να μαθαίνουν γενικεύσιμα μοτίβα [70]. Η εξωτερική επικύρωση είναι απαραίτητη για την κλινική γενίκευση. Τέλος, η ενσωμάτωση πολυτροπικών δεδομένων (απεικονιστικών, κλινικών, γονιδιακών) ενισχύει την προγνωστική ισχύ. Η Ραδιομική δεν λειτουργεί αυτόνομα, αλλά σε συνδυασμό με κλινικά και δημογραφικά δεδομένα μπορεί να οδηγήσει σε πιο ακριβείς προβλέψεις [58]. Αυτό ευθυγραμμίζεται με τον στόχο της ιατρικής ακριβείας, όπου τα δεδομένα πολλαπλών πηγών συνδυάζονται για τη βελτιστοποίηση διάγνωσης και θεραπείας.

3.10 Εφαρμογές της ραδιομικής στη νευροαπεικόνιση εγκεφαλικών όγκων

Η Ραδιομική εφαρμόζεται στη νευρο-ογκολογία με στόχο την ενίσχυση της κατανόησης της βιολογίας και της θεραπείας των όγκων του εγκεφάλου, μέσω της εξαγωγής ποσοτικών χαρακτηριστικών από κλινικές απεικονιστικές συστοιχίες. Αυτή η προσέγγιση λειτουργεί ως "εικονική βιοψία", παρέχοντας λεπτομερείς πληροφορίες για την ετερογένεια και τη συμπεριφορά του όγκου με μη-επεμβατικό τρόπο.[71]

Πίνακας 3.10: Εφαρμογές της Ραδιομικής στο Γλοιοβλάστωμα

| Εφαρμογή | Πώς η Ραδιομική Συνεισφέρει | Βασικά Ευρήματα/Παραδείγματα |
|--|--|--|
| Χαρακτηρισμός Ετερογένειας | Παρέχει μια "εικονική βιοψία" ολόκληρου του όγκου, εντοπίζοντας υποπεριοχές κινδύνου και μικροπεριβάλλοντα. | Υψηλή συσχέτιση με ετερογένεια σε κυτταρικό επίπεδο. Ανάλυση "υπο-περιοχών" όγκου.[72] |
| Διάγνωση/Ταξινόμηση | Αυτόματη ανίχνευση και ταξινόμηση όγκων, μη-επεμβατική μοριακή υποτύπωση. | Υψηλή ακρίβεια στην ταξινόμηση γλοιωμάτων (π.χ., 90% για υψηλού/χαμηλού βαθμού) [64]Πρόβλεψη μοριακών υποτύπων (π.χ., IDH, MGMT)[73] |
| Πρόγνωση Επιβίωσης | Πρόβλεψη συνολικής επιβίωσης (OS) και επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS), συσχέτιση με ανοσολογικό μικροπεριβάλλον. | Μοντέλα πρόβλεψης OS/PFS με βάση T2-MRI [74] Συσχέτιση με διήθηση μακροφάγων. |
| Διάκριση Ψευδοπροόδου/Πραγματικής Πρόόδου | Ανάλυση λεπτών αλλαγών στην υφή/ένταση της εικόνας για διάκριση θεραπευτικών | Διάκριση Ψευδοπροόδου (PsP) από Πραγματική Πρόοδο (TP) με ~80% ευαισθησία [75] |

| | | |
|--|---|---|
| | επιδράσεων από την εξέλιξη της νόσου. | |
| Πρόβλεψη Ανταπόκρισης Θεραπείας | Πρόβλεψη της ευαισθησίας σε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και ανοσοθεραπεία, βάσει χαρακτηριστικών όγκου. | Πρόβλεψη κατάστασης μεθυσίωσης MGMT [75]. Πρόβλεψη αποτελεσματικότητας bevacizumab/durvalumab [72] |
| Προεγχειρητικός Σχεδιασμός | Χαρτογράφηση της διήθησης του όγκου, καθοδήγηση βιοψίας και εκτομής, βελτιστοποίηση πεδίων ακτινοθεραπείας. | Χαρτογράφηση κυτταρικότητας για καθοδήγηση βιοψίας/εκτομής. Εντοπισμός υποξικών περιοχών [75] |

3.11 Χαρακτηρισμός της ετερογένειας των όγκων

Η Ραδιομική στοχεύει στον λεπτομερή χαρακτηρισμό της ενδοογκικής ετερογένειας, η οποία αποτελεί μια σημαντική θεραπευτική πρόκληση λόγω των ποικίλων αποκρίσεων των διαφορετικών περιοχών του όγκου στη θεραπεία [58]. Σε αντίθεση με τις βιοψίες που αποτυπώνουν την ετερογένεια μόνο σε ένα μικρό τμήμα, η Ραδιομική μπορεί να καταγράψει την ετερογένεια σε ολόκληρο τον όγκο, παρέχοντας μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα [48]. Στους όγκους του εγκεφάλου, και ειδικότερα στα γλοιώματα όπως το Γλοιοβλάστωμα (GBM), η ετερογένεια είναι ιδιαίτερα σημαντική και συμβάλλει στην επιθετική τους συμπεριφορά [57].

Η Ραδιομική χαρακτηρίζει αυτή την ετερογένεια μέσω διαφόρων τύπων χαρακτηριστικών. Τα **χαρακτηριστικά που βασίζονται στο σχήμα** ποσοτικοποιούν τις κανονικές ή ακανόνιστες αλλαγές των ορίων του όγκου με βάση την τρισδιάστατη τοπολογία τους. Ένας μεγαλύτερος λόγος επιφάνειας προς όγκο μπορεί να υποδηλώνει έναν πιο ακανόνιστο όγκο με υψηλότερο κακοήθες δυναμικό. Η υψηλή ακανόνιστη μορφολογία της ενισχυόμενης βλάβης έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με GBM [57]. Τα χαρακτηριστικά υφής μετρούν την ενδοογκική ετερογένεια διερευνώντας τις διαφορές υφής σε επίπεδο εικονοστοιχείου για να χαρακτηρίσουν πόσο ετερογενής είναι ένας όγκος. Κοινά χαρακτηριστικά υφής περιλαμβάνουν τον Πίνακα Συνύπαρξης Γκριζών Επιπέδων (GLCM) ή τα χαρακτηριστικά Haralick, τα οποία συλλαμβάνουν διακυμάνσεις μέσω στατιστικών δεύτερης τάξης. Ομοίως, ο Πίνακας Μήκους Διαδρομής Γκριζών Επιπέδων (GLRLM) διερευνά τις διαδρομές εικονοστοιχείων, ενώ τα χαρακτηριστικά Co-occurrence of Local Anisotropic Gradient Orientations (CoLIAGe) μετρούν την εντροπία των συνυπάρξεων προσανατολισμών κλίσης. Τα Χαρακτηριστικά που βασίζονται σε Wavelet αναγνωρίζουν μοτίβα υφής σε πολλαπλές κλίμακες με χρήση μετασχηματισμών wavelet, αποκαλύπτοντας πολυεπίπεδη πληροφορία για την ετερογένεια [71, 76]. Η Ραδιομική έχει επίσης στραφεί στην ανάλυση των "υποτμημάτων" του όγκου, δηλαδή συγκεκριμένων υποπεριοχών εντός του GBM, όπως η περιοχή που ενισχύεται με σκιαγραφικό, το συμπαγές μη εμπλουτιζόμενο τμήμα, το περι-ογκικό οίδημα και η νέκρωση. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει μια πιο

λεπτομερή κατανόηση της χωρικής ετερογένειας. Μελέτες έχουν εντοπίσει "υποπεριοχές υψηλού κινδύνου", με τις μη-ενισχυόμενες περιοχές στην MRI να αποτελούν τις πιο κρίσιμες για την επιθετικότητα του όγκου και την επιβίωση [52, 77].

3.12 Διάγνωση και ταξινόμηση

Η Ραδιομική βελτιώνει σημαντικά τη διαγνωστική ακρίβεια και την ταξινόμηση στους όγκους του εγκεφάλου. Μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων βλαβών και στον εντοπισμό συγκεκριμένων υποτύπων όγκων [64]. Μοντέλα ραδιομικής που βασίζονται σε μηχανική μάθηση μπορούν να προβλέψουν τους τύπους των εγκεφαλικών μεταστάσεων, ενώ ποσοτικά χαρακτηριστικά από πολυπαραμετρικές εικόνες MR μπορούν να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες για την ταξινόμηση όγκων [78]. Ο συνδυασμός κλινικών χαρακτηριστικών με μοντέλα ραδιομικής ενισχύει περαιτέρω τη διαγνωστική απόδοση [78].

Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της Ραδιομικής είναι η δυνατότητά της να μειώσει την ανάγκη για επεμβατικές βιοψίες, επιτρέποντας την αυτόματη ανίχνευση και ταξινόμηση των όγκων του εγκεφάλου. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι πλήρως αυτοματοποιημένα μοντέλα ραδιομικής, βασισμένα σε MRI, πέτυχαν διαγνωστική ακρίβεια έως και 0.90 στη διάκριση μεταξύ γλοιωμάτων χαμηλού και υψηλού βαθμού [79, 80]. Παράλληλα, νεότερες προσεγγίσεις που συνδυάζουν ραδιομική με ευφυή μοντέλα, όπως τα neuro-fuzzy frameworks, πέτυχαν ακρίβεια ~95% [81], γεγονός που υπογραμμίζει τη δυνατότητα της Ραδιομικής να μειώσει την εξάρτηση από χειρουργικές βιοψίες και να περιορίσει τη μεροληψία του παρατηρητή.

Επιπλέον, η Ραδιομική έχει δείξει ικανότητα πρόβλεψης κλινικά σημαντικών μοριακών υπογραφών, όπως η κατάσταση μετάλλαξης του IDH και η μεθυλίωση του υποκινητή MGMT, χωρίς την ανάγκη βιοψίας. Για παράδειγμα, υπάρχουν εργαλεία βαθιάς ραδιομικής που χρησιμοποιούν MRI (συμβατική + DTI) για να προβλέψουν την κατάσταση IDH, επιτυγχάνοντας AUC \approx 0.846 και ευαισθησία \approx 0.925 [82]. Παράλληλα, το μοντέλο ComRad βασισμένο σε πολυπεριοχικά χαρακτηριστικά από MRI κατάφερε AUC \sim 0.84–0.74 στην πρόβλεψη της μεθυλίωσης MGMT [74]. Επιπλέον, συνδυασμένα μοντέλα IDH + MGMT έχουν αναπτυχθεί, δείχνοντας ότι η Ραδιομική μπορεί να αποτυπώσει συνολικά τη μοριακή κατάσταση όγκων [83]. Τέλος, μετα-ανάλυση τονίζει ότι τα radiomics αποδίδουν με καλή ακρίβεια στη διάκριση κατάστασης IDH σε γλοιώματα [84].

Η κατάσταση μεθυλίωσης του MGMT αποτελεί κρίσιμο προγνωστικό βιοδείκτη στο νεοδιαγνωσμένο Γλοιοβλάστωμα (GBM), καθώς συσχετίζεται με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με temozolomide (TMZ) και παρατεταμένη επιβίωση [85]. Με την ακρίβεια που προσφέρει η Ραδιομική, είναι πλέον εφικτό να προβλεφθεί η

κατάσταση μεθυσίας του MGMT μέσω πολυτροπικών MRI radiomics μοντέλων, τα οποία επιτυγχάνουν υψηλή προγνωστική ισχύ [74, 83]. Αυτό επιτρέπει τον έγκαιρο εντοπισμό ασθενών με ευνοϊκό γενετικό υπόστρωμα, μειώνοντας την ανάγκη για επεμβατικές βιοψίες και καθοδηγώντας πιο στοχευμένες θεραπευτικές επιλογές στο πλαίσιο της εξατομικευμένης ιατρικής.

3.13 Πρόγνωση επιβίωσης και ανταπόκρισης στη θεραπεία

Η Ραδιομική έχει αναδειχθεί ως ένα ισχυρό εργαλείο για την πρόβλεψη της πρόγνωσης και της θεραπευτικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με όγκους εγκεφάλου. Μπορεί να προβλέψει τη συνολική επιβίωση (OS) και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) σε ασθενείς με γλοίωμα, συμπεριλαμβανομένου του γλοιοβλαστώματος. Για παράδειγμα, ένα μοντέλο ραδιομικής βασισμένο σε T2-σταθμισμένες εικόνες MRI, χρησιμοποιώντας 14 ραδιομικά χαρακτηριστικά, επέδειξε ισχυρή προγνωστική ικανότητα για τη συνολική επιβίωση σε ανεξάρτητες και προοπτικές κοόρτες επικύρωσης. Οι ασθενείς μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε υποομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου με βάση τα ραδιομικά τους σκορ, με την ομάδα υψηλού κινδύνου να εμφανίζει σταθερά μικρότερη συνολική επιβίωση. Αυτό το μοντέλο προσφέρει ένα μη-επεμβατικό και οικονομικό προγνωστικό εργαλείο [74].

Τα ραδιομικά χαρακτηριστικά που περιλαμβάνονται στα προγνωστικά μοντέλα έχουν συσχετιστεί με την ανοσολογική απόκριση, και ειδικότερα με τη διήθηση μακροφάγων στον όγκο. Η λειτουργική ανάλυση των ραδιομικών χαρακτηριστικών έχει αποκαλύψει μια σημαντική συσχέτιση με τις διεργασίες του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτή η σχέση έχει επικυρωθεί περαιτέρω μέσω ανάλυσης RNA μονοκυττάρων και ανοσοϊστοχημικής χρώσης, επιβεβαιώνοντας ότι οι ασθενείς με υψηλότερα ραδιομικά σκορ είχαν περισσότερα διηθητικά μακροφάγα στον όγκο, και η αυξημένη έκφραση μακροφάγων-ειδικών δεικτών συσχετίστηκε με χειρότερη πρόγνωση [74]. Αυτό υποδηλώνει ότι το μοντέλο ραδιομικής μπορεί να αξιολογήσει προεγχειρητικά την έκταση της διήθησης μακροφάγων σε γλοιώματα.

Τέλος, η Ραδιομική μπορεί να προβλέψει τη θεραπευτική ευαισθησία, επιτρέποντας την αναγνώριση ασθενών που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν από συγκεκριμένες θεραπείες. Έχει βρεθεί πως η ραδιομική μπορεί να εντοπίσει υποξικές περιοχές εντός του όγκου, οι οποίες είναι γνωστές ότι μειώνουν την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας, παρέχοντας έτσι πληροφορίες για στρατηγικές αύξησης της δόσης [86].

3.14. Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές

Η Ραδιομική έχει αναδειχθεί ως ένα μετασχηματιστικό πεδίο στην ιατρική απεικόνιση, προσφέροντας μια ποσοτική προσέγγιση που υπερβαίνει τους περιορισμούς της

παραδοσιακής, ποιοτικής ερμηνείας. Μέσω της εξαγωγής εκατοντάδων ποσοτικών χαρακτηριστικών από ιατρικές εικόνες, η Ραδιομική αποκαλύπτει λεπτές πληροφορίες για την ετερογένεια, τη μορφολογία και την υφή των ιστών, οι οποίες είναι άρατες με γυμνό οφθαλμό. Αυτή η ικανότητα επιτρέπει τη δημιουργία ενός "ψηφιακού αποτυπώματος ασθένειας", παρέχοντας μια μη-επεμβατική "εικονική βιοψία" που προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της βιολογίας του όγκου σε σχέση με τις παραδοσιακές βιοψίες.

Στον τομέα της νευρο-ογκολογίας, και ειδικότερα στο γλοιοβλάστωμα, η Ραδιομική έχει επιδείξει σημαντικές εφαρμογές. Συμβάλλει στον λεπτομερή χαρακτηρισμό της ενδοογκικής ετερογένειας, η οποία είναι κρίσιμη για την κατανόηση της επιθετικότητας του όγκου και την ανταπόκρισή του στη θεραπεία. Έχει βελτιώσει τη διαγνωστική ακρίβεια και την ταξινόμηση των όγκων, επιτρέποντας την μη-επεμβατική πρόβλεψη μοριακών υποτύπων. Επιπλέον, η Ραδιομική έχει αποδειχθεί ένα ισχυρό εργαλείο για την πρόγνωση της επιβίωσης, την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία αλλά και στη καθοδήγηση της βιοψίας και της εκτομής.

Οι μελλοντικές προοπτικές της Ραδιομικής είναι ιδιαίτερα υποσχόμενες, με την περαιτέρω ενσωμάτωση της Τεχνητής Νοημοσύνης (ΑΙ) και της Βαθιάς Μάθησης (Deep Learning) να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο. Αυτές οι τεχνολογίες θα αυτοματοποιήσουν και θα βελτιστοποιήσουν τα βήματα της ροής εργασίας της Ραδιομικής, από την τμηματοποίηση έως την εξαγωγή χαρακτηριστικών, οδηγώντας σε πιο ακριβή και αποτελεσματικά προγνωστικά μοντέλα. Η συνέργεια μεταξύ Ραδιομικής και ΑΙ θα ενισχύσει την ικανότητα για μη-επεμβατική μοριακή υποτύπωση και εξατομικευμένο σχεδιασμό θεραπείας.

Ένας άλλος κρίσιμος τομέας ανάπτυξης είναι η ενσωμάτωση δεδομένων πολλαπλών "omics" (multi-omics integration). Ο συνδυασμός της Ραδιομικής με τη Γονιδιωματική (Ραδιο-γονιδιωματική) και άλλες "omics" πλατφόρμες θα παρέχει μια ολιστική κατανόηση της βιολογίας της νόσου, γεφυρώνοντας το χάσμα μεταξύ της απεικόνισης και των μοριακών διεργασιών. Αυτή η ολοκληρωμένη προσέγγιση θα οδηγήσει σε πιο ακριβείς προβλέψεις για τις γενετικές μεταλλάξεις, την πρόγνωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία, προωθώντας την ιατρική ακριβείας σε νέα επίπεδα.

Ωστόσο, για να επιτευχθεί η πλήρης κλινική μετάφραση της Ραδιομικής, πρέπει να αντιμετωπιστούν αρκετές προκλήσεις. Η έλλειψη τυποποίησης στα πρωτόκολλα απόκτησης εικόνων, η μεταβλητότητα στις μεθοδολογίες τμηματοποίησης και η ανάγκη για τυποποιημένη εξαγωγή χαρακτηριστικών παραμένουν σημαντικά εμπόδια. Η διασφάλιση της αναπαραγωγιμότητας και της γενικευσιμότητας των μοντέλων μέσω αυστηρής εξωτερικής επικύρωσης σε πολυκεντρικές ομάδες ασθενών είναι απαραίτητη. Επιπλέον, η βελτίωση της ερμηνευσιμότητας των μοντέλων ΑΙ και η αντιμετώπιση των ηθικών και κανονιστικών ζητημάτων, όπως η προστασία της ιδιωτικότητας των δεδομένων και η αλγοριθμική αμεροληψία, είναι κρίσιμη για την αποδοχή και την εμπιστοσύνη στην κλινική πράξη.

Συνολικά, η Ραδιομική βρίσκεται σε μια φάση ταχείας εξέλιξης, με το δυναμικό της να φέρει επανάσταση στη διάγνωση, την πρόγνωση και τη διαχείριση των εγκεφαλικών όγκων, ιδίως του γλοιοβλαστώματος. Η συνεχής έρευνα, η ανάπτυξη τυποποιημένων πρωτοκόλλων, η αυστηρή επικύρωση και η συνεργασία μεταξύ κλινικών ιατρών, επιστημόνων δεδομένων και μηχανικών είναι απαραίτητες για να αξιοποιηθεί πλήρως αυτό το δυναμικό και να ενσωματωθεί η Ραδιομική στην καθημερινή κλινική πρακτική, οδηγώντας σε πιο εξατομικευμένες και αποτελεσματικές θεραπείες για τους ασθενείς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Εισαγωγή στην ογκομέτρηση εγκεφάλου στη νευροαπεικόνιση

Η νευροαπεικόνιση έχει εξελιχθεί σημαντικά, παρέχοντας ολοένα και πιο λεπτομερείς πληροφορίες για τη δομή και τη λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου [87, 88]. Σε αυτό το πλαίσιο, η ογκομέτρηση του εγκεφάλου αναδεικνύεται ως θεμελιώδης και ισχυρή μέθοδος, αξιοποιώντας τα δεδομένα της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) για την ποσοτική αξιολόγηση εγκεφαλικών δομών [89, 90]. Η ικανότητα αυτής της τεχνικής να ανιχνεύει και να ποσοτικοποιεί ανεπαίσθητες αλλαγές στην εγκεφαλική μορφολογία έχει μετασχηματίσει την κατανόηση και τη διαχείριση πλήθους νευρολογικών παθήσεων [91, 92].

4.1.1 Ορισμός και βασικές αρχές της ογκομέτρησης με μαγνητική τομογραφία

Η ογκομετρική απεικόνιση του εγκεφάλου, μέσω της τρισδιάστατης μετα-επεξεργασίας δεδομένων MRI, επιτρέπει την ποσοτική αποτίμηση της εγκεφαλικής μορφολογίας και την έγκαιρη ανίχνευση νευροεκφυλιστικών μεταβολών. Κεντρικά στη διαδικασία είναι η τμηματοποίηση (segmentation) και η μέτρηση των όγκων βασικών δομών, όπως ο ιππόκαμπος και το κοιλιακό σύστημα, με αυτοματοποιημένα εργαλεία που έχουν καθιερωθεί στην κλινική έρευνα και πρακτική (π.χ. FreeSurfer, volBrain, NeuroQuant) [93].

Οι μετρήσεις συγκρίνονται με τυποποιημένα πρότυπα (normative data), προσαρμοσμένα για την ηλικία, το φύλο και το συνολικό ενδοκρανιακό όγκο (ICV), ώστε να προκύπτουν percentiles και z-scores για κάθε άτομο. Η διόρθωση ως προς το ICV είναι καίρια για την κανονικοποίηση διαφορών μεγέθους κρανίου και τη δίκαιη σύγκριση μεταξύ πληθυσμιακών ομάδων, ενώ ειδικές αναφορές περιλαμβάνουν δείκτες ασυμμετρίας του ιππόκαμπου και ηλικιακά πρότυπα ατροφίας [91, 94, 95].

Η MRI παραμένει η προτιμώμενη μέθοδος για την αξιολόγηση του εγκεφαλικού παρεγχύματος λόγω της ανώτερης αντίθεσης μαλακών μορίων σε σχέση με την CT και αποτελεί εξέταση εκλογής σε πλήθος νευρολογικών σεναρίων. Για αξιόπιστη ογκομετρία απαιτούνται υψηλής ποιότητας δομικές λήψεις 3D T1-weighted με ιστροπική ανάλυση ~1 mm και ελαχιστοποίηση των τεχνικών σφαλμάτων κίνησης. Τα μεγάλα ερευνητικά πρωτόκολλα (ADNI) και οι οδηγίες εργαλείων τονίζουν ρητά αυτές τις προδιαγραφές [96].

4.1.2 Σημασία της ογκομέτρησης στην ανίχνευση νευροεκφυλιστικών και νευρολογικών παθήσεων

Η ογκομετρική ανάλυση αποτελεί βασικό εργαλείο για διάγνωση και παρακολούθηση σε ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών/νευροεκφυλιστικών παθήσεων—όπως η νόσος Alzheimer, η επιληψία κροταφικού λοβού με υποκαμπική σκλήρυνση, η τραυματική εγκεφαλική βλάβη (TBI), η πολλαπλή σκλήρυνση και, πιο διερευνητικά, χρόνια τραυματική εγκεφαλοπάθεια (CTE). Σε επίπεδο κλινικής χρησιμότητας, η ογκομετρία μπορεί να αναδείξει χαρακτηριστικά πρότυπα ατροφίας που δεν είναι πάντα εμφανή με καθαρά οπτική, «ποιοτική» ανάγνωση, βελτιώνοντας τη διαφορική διάγνωση μεταξύ διαταραχών με επικαλυπτόμενα συμπτώματα [87, 90]. Στην TBI εντοπίζει λεπτές, περιφερειακές απώλειες του όγκου και ασυμμετρίες που συσχετίζονται με γνωστικά/νευρολογικά συμπτώματα, ιδίως όταν η συμβατική MRI φαίνεται «αρνητική» [97]. Στην πολλαπλή σκλήρυνση, το εγκεφαλικό (και νωτιαίο) «shrinkage» έχει συστηματικά συσχετιστεί με την αναπηρία και προτείνεται ως συμπληρωματικός δείκτης πρόγνωσης/παρακολούθησης στη ρουτίνα [98]. Στην επιληψία, η αυτοματοποιημένη υποκαμπική ογκομετρία ενισχύει την ανίχνευση υποκαμπικής σκλήρυνσης και υποστηρίζει την τυποποίηση αναφοράς έναντι της καθαρής οπτικής εκτίμησης [99, 100]. Για την CTE, η βιβλιογραφία δείχνει ότι δεν υπάρχει ακόμη μοναδικός, έγκυρος απεικονιστικός βιοδείκτης *in vivo*. Οι ογκομετρικές μεταβολές (π.χ. μετωποκροταφική ατροφία) αναφέρονται ως πιθανές, αλλά απαιτείται προσοχή στην ερμηνεία και ισχυρή επικύρωση [101]. Γενικότερα, η μετάβαση από την «απλή» οπτική αναγνώριση σε αντικειμενική, ποσοτική μέτρηση (με σύγκριση σε κανονιστικά δεδομένα) επιτρέπει έγκαιρη ανίχνευση, ακριβέστερη παρακολούθηση και καλύτερη εξατομίκευση θεραπευτικών στρατηγικών. Ωστόσο, η ενσωμάτωση χρειάζεται τυποποίηση και προσοχή σε θέματα μεθοδολογικής μεταβλητότητας [91, 102, 103].

4.2 Μορφομέτρηση βασισμένη σε ογκοστοιχεία (Voxel-Based Morphometry – VBM)

4.2.1 Γενική περιγραφή και αρχές

Η VBM αποτελεί υπολογιστική προσέγγιση για τη διερεύνηση *in vivo* της εγκεφαλικής δομής, με στατιστική ανάλυση ολόκληρου του εγκεφάλου ανά ογκοστοιχείο (voxel-wise), συγκρίνοντας τον όγκο ή/και τη «συγκέντρωση» φαιάς ουσίας (GM) μεταξύ ομάδων [104, 105]. Θεμελιώδης αρχή είναι η διαίρεση του εγκεφάλου σε voxels και η στατιστική σύγκριση σε κάθε voxel, ώστε να εντοπίζονται περιοχές με σημαντικές διαφορές [104].

Για την εφαρμογή της VBM απαιτούνται υψηλής ανάλυσης 3D T1-weighted MRI και τυπικά ακολουθούνται βήματα προ-επεξεργασίας: διόρθωση ανομοιομορφίας έντασης (bias correction), αφαίρεση μη εγκεφαλικού ιστού (skull stripping), τμηματοποίηση (GM/WM/CSF) και χωρική κανονικοποίηση σε πρότυπο χώρο (π.χ. MNI). Η

«Ενοποιημένη Τμηματοποίηση» (Unified Segmentation) ενσωματώνει τμηματοποίηση, κανονικοποίηση και bias correction σε ενιαίο γενετικό μοντέλο [106, 107].

Κρίσιμο βήμα είναι η διατήρηση/διόρθωση τοπικού όγκου (modulation) με χρήση της Ιακωβιανής ορίζουσας του πεδίου παραμόρφωσης κατά την κανονικοποίηση, ώστε οι χάρτες να αναπαριστούν «όγκο» και όχι μόνο «πυκνότητα» GM [108]. Τα αποτελέσματα προβάλλονται ως στατιστικοί παραμετρικοί χάρτες (SPMs), που οπτικοποιούν τις περιοχές με στατιστικά σημαντικές διαφορές [106]. Για βελτιστοποιημένη μη γραμμική στοίχιση συχνά χρησιμοποιείται το DARTEL (diffeomorphic registration) [109].

4.2.2 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της VBM

Η VBM προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα που εξηγούν την ευρεία δημοτικότητά της στην κοινότητα της νευροαπεικόνισης. Είναι μια αυτοματοποιημένη, σχετικά εύχρηστη και χρονοαποδοτική μέθοδος ανάλυσης ολόκληρου του εγκεφάλου. [105, 110]. Επιτρέπει την ολοκληρωμένη μέτρηση διαφορών σε όλο τον εγκέφαλο, χωρίς την ανάγκη εκ των προτέρων υποθέσεων σχετικά με το ποιες συγκεκριμένες περιοχές πρέπει να αξιολογηθούν. Επιπλέον, μπορεί να ανιχνεύσει εστιακές μικροδομικές διαφορές στην ανατομία του εγκεφάλου *in vivo* μεταξύ ομάδων [111]. Η VBM έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει συγκρίσιμη ακρίβεια με τη χειροκίνητη ογκομέτρηση, με αρκετές μελέτες να επιβεβαιώνουν την καλή αντιστοιχία μεταξύ των δύο τεχνικών, ενισχύοντας την εμπιστοσύνη στην βιολογική εγκυρότητα της προσέγγισης VBM. [111]. Τέλος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξέταση νευροανατομικών διαφορών μεταξύ των ημισφαιρίων, επιτρέποντας την ανίχνευση εγκεφαλικής ασυμμετρίας [111].

Παρά τα πλεονεκτήματά της, η VBM παρουσιάζει και ορισμένους περιορισμούς. Η μέθοδος μπορεί να είναι ευαίσθητη σε διάφορα τεχνικά σφάλματα, όπως η κακή ευθυγράμμιση των εγκεφαλικών δομών, η λανθασμένη ταξινόμηση των τύπων των ιστών και οι διαφορές στα πρότυπα αναδίπλωσης του φλοιού ή στο πάχος του. [104] Για παράδειγμα, στον εγκεφαλικό φλοιό, οι διαφορές όγκου που εντοπίζονται με την VBM ενδέχεται να αντικατοπτρίζουν κυρίως διαφορές στην επιφάνεια του φλοιού, παρά διαφορές στο πάχος του [104, 107, 109]. Επιπλέον, ο όγκος φαιάς ουσίας (GMV) που λαμβάνεται από την VBM μπορεί να έχει ασαφή νευροβιολογική σημασία, καθώς αποτελεί αντανάκλαση πολλών παραγόντων, όπως το μέγεθος ή η πυκνότητα των κυττάρων, η γένεση νευρικών ή γλοιακών κυττάρων, οι αλλαγές στην αιματική ροή ή στο διάμεσο υγρό. [110, 112]. Αυτό καθιστά την ερμηνεία της λιγότερο ευθύγραμμη σε σύγκριση με τις μετρήσεις μορφομέτρησης βασισμένες σε επιφάνειες (SBM), όπως το πάχος του φλοιού [110, 112]. Η ανάλυση VBM περιλαμβάνει την εκτέλεση πολλαπλών στατιστικών ελέγχων σε όλο τον εγκέφαλο, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος, είναι απαραίτητη η εφαρμογή διορθώσεων για πολλαπλές συγκρίσεις, όπως η διόρθωση Family-wise error (FWE). [113, 114]. Επιπλέον, η παρουσία μιας βλάβης

στο εγκεφαλικό παρέγχυμα ή η μετατόπιση της μέσης γραμμής αποτελούν σημαντικές προκλήσεις για την VBM, αν και έχουν αναπτυχθεί τεχνικές όπως το DARTEL ή το Virtual Brain Grafting (VBG) για την αντιμετώπισή τους. [113, 114]. Τέλος, πρόσφατες αξιολογήσεις έχουν αναδείξει ασυνέπειες μεταξύ διαφόρων αλγορίθμων και λογισμικών μορφομέτρησης, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για συστηματική και ποσοτική επικύρωση του πεδίου [115].

Η δύναμη της VBM έγκειται στον διερευνητικό, χωρίς εκ των προτέρων υποθέσεις χαρακτήρα της για την ανίχνευση διαφορών σε όλο τον εγκέφαλο. Ωστόσο, αυτή η ευρύτητα συνοδεύεται από μια πρόκληση στην ακριβή βιολογική ερμηνεία για συγκεκριμένα φλοιικά χαρακτηριστικά. Η "ασαφής νευροβιολογική σημασία" του όγκου φαιάς ουσίας υποδηλώνει ότι ενώ η VBM μπορεί να ανιχνεύσει διαφορές, δυσκολεύεται να εξηγήσει τις συγκεκριμένες κυτταρικές ή αρχιτεκτονικές αλλαγές που συμβάλλουν σε αυτές, ειδικά στον φλοιό όπου το πάχος και η επιφάνεια αποτελούν διακριτές παραμέτρους [116]. Για έναν ιατρό, αυτό σημαίνει ότι η VBM είναι εξαιρετική για αρχικό έλεγχο ή τον εντοπισμό νέων περιοχών ενδιαφέροντος σε μεγάλους πληθυσμούς. Ωστόσο, για την κατανόηση της συγκεκριμένης παθοφυσιολογίας, όπως η απώλεια νευρώνων έναντι της αλλοιωμένης αναδίπλωσης, είναι απαραίτητες πιο εξειδικευμένες μέθοδοι, όπως η μορφομέτρηση βασισμένη σε επιφάνειες (SBM). Αυτή η διάκριση καθοδηγεί την επιλογή της μεθόδου με βάση το ερευνητικό ερώτημα: εξερεύνηση έναντι μηχανιστικής κατανόησης [117, 118]. Επιπλέον, η VBM αντιμετωπίζει προκλήσεις με την "παρουσία μιας βλάβης στο εγκεφαλικό παρέγχυμα ή τη μετατόπιση της μέσης γραμμής" [116]. Ωστόσο, η αναγνώριση αυτής της ευαισθησίας έχει οδηγήσει σε συνεχή μεθοδολογική πρόοδο για την υπέρβαση των εγγενών περιορισμών, ιδιαίτερα για κλινικούς πληθυσμούς με εστιακές εγκεφαλικές παθολογίες όπως οι όγκοι. Η ανάπτυξη τεχνικών όπως το DARTEL και ειδικά το Virtual Brain Grafting (VBG), το οποίο "υπερτερεί της μη-VBG προσέγγισης στην προ-επεξεργασία εγκεφάλων με βλάβες", αντιμετωπίζει ειδικά τις παραμορφώσεις που εισάγουν οι βλάβες στην κανονικοποίηση και τον διαχωρισμό, κρίσιμα στάδια προ-επεξεργασίας της VBM. Αυτή η εξέλιξη σημαίνει ότι η VBM, παρά τους γενικούς περιορισμούς της στην παρουσία βλαβών, γίνεται όλο και πιο ισχυρή για τη μελέτη των εγκεφαλικών αλλαγών σε ασθενείς με όγκους, επιτρέποντας ακριβέστερη αξιολόγηση τόσο των επιπτώσεων που σχετίζονται με τον όγκο όσο και των αντισταθμιστικών αλλαγών στον περιβάλλοντα ή απομακρυσμένο εγκέφαλο. [105, 110].

4.3 Μεθοδολογίες μορφομέτρησης του φλοιού

4.3.1 Εισαγωγή στη μορφομέτρηση του φλοιού

Η μορφομέτρηση του φλοιού στοχεύει στην ποσοτική περιγραφή των ανατομικών χαρακτηριστικών του εγκεφαλικού φλοιού, με κύριες μεταβλητές το πάχος (cortical thickness), την επιφάνεια (surface area) και δείκτες αναδίπλωσης/κυρτότητας (gyrification). Οι μεταβλητές αυτές χαρτογραφούν ιδιότητες που σχετίζονται με το

σχήμα, την τοπολογία και τη μικροαρχιτεκτονική του φλοιού, ο οποίος εμφανίζει αυξημένη επιφάνεια λόγω των ελίκων και αυλάκων (gyri–sulci). Ιδιαίτερα, η διάκριση μεταξύ πάχους και επιφάνειας έχει βιολογική και γενετική θεμελίωση: το συνολικό «μέγεθος» του φλοιού δεν εξαντλείται στον όγκο, καθώς το πάχος και η επιφάνεια επηρεάζονται από εν μέρει διακριτούς μηχανισμούς και συνεπώς αποτελούν συμπληρωματικούς φαινότυπους με διαφορετική ευαισθησία στην ανάπτυξη, τη γήρανση και τη νόσο [119]. Η προσέγγιση αυτή υποστηρίζεται από κλασικές και νεότερες εργασίες που καταδεικνύουν διαφορετικά πρότυπα γενετικής επίδρασης σε πάχος και επιφάνεια, ενισχύοντας την ανάγκη ταυτόχρονης ή διακριτής ανάλυσής τους [120, 121].

4.3.2 FreeSurfer: μια ολοκληρωμένη προσέγγιση

Το FreeSurfer αποτελεί την πλέον διαδεδομένη σουίτα ανοικτού κώδικα για την ανακατασκευή των επιφανειών του φλοιού και την εξαγωγή μορφομετρικών δεικτών από τρισδιάστατες T1-σταθμισμένες MRI [122]. Η τυπική επεξεργασία ξεκινά από την εντολή recon-all, η οποία εκτελεί αλληλουχία σταδίων (διόρθωση ανομοιομορφίας έντασης, αφαίρεση κρανίου, τμηματοποίηση υποφλοιωδών δομών, ανακατασκευή επιφανειών λευκής και pial, τοπολογική διόρθωση) και καταλήγει σε παράγωγα αρχεία όπως aseg.stats, aparc.mgz και επιφανειακές αναπαραστάσεις για κάθε ημισφαίριο. Η τμηματοποίηση (parcellation) του φλοιού πραγματοποιείται κατά κανόνα με τους άτλαντες Desikan–Killiany και Destrieux, διασφαλίζοντας συγκρίσιμη ορολογία ανατομικών περιοχών μεταξύ μελετών [123, 124]. Επιπλέον, οι παγκόσμιες μετρικές όγκου/επιφάνειας που εξάγονται από τα στατιστικά αρχεία του FreeSurfer αξιοποιούν διορθώσεις με βάση επιφάνειες και μερικούς όγκους (partial volume), ώστε να βελτιώνεται η ακρίβεια έναντι απλών μετρήσεων ογκοστοιχείων.

4.3.3 Επισκόπηση της μεθοδολογίας του FreeSurfer

Κεντρική ιδέα της μεθοδολογίας είναι η άμεση μοντελοποίηση της διασύνδεσης φαιάς/λευκής ουσίας (white surface) και της επιφάνειας προς το ENY (pial surface), με αυστηρή τοπολογική ορθότητα και αντιστοίχιση κορυφών μεταξύ των δύο επιφανειών [125]. Η μέτρηση του πάχους υλοποιείται ως μέσος όρος δύο συντομότερων αποστάσεων: από κάθε σημείο της pial προς τη white και αντιστρόφως από τη white προς την pial, προσέγγιση που έχει καθιερωθεί ως πρότυπη στον χώρο [122]. Τυπικές τιμές πάχους στον υγιή ενήλικο κυμαίνονται περίπου μεταξύ 1–4,5 mm (μέσος $\approx 2,5$ mm), εύρος που έχει επιβεβαιωθεί σε αυτοματοποιημένες και ιστοπαθολογικές μετρήσεις [126]. Η επιλογή επιφανειοκεντρικών μεθόδων, η τοπολογική διόρθωση και η χρήση αναγνωρισμένων ατλάντων συνιστούν πρακτικές βιολογικού ρεαλισμού και αυξημένης αναπαραγωγιμότητας.

4.3.4 Μέτρηση του πάχους του φλοιού

Το πάχος του φλοιού (cortical thickness) στο FreeSurfer ορίζεται γεωμετρικά ως η παραπάνω διπλή, κατ' ελάχιστη απόσταση, μέτρηση μεταξύ των δύο φλοιικών επιφανειών (λευκής και pial επιφάνειας) και υπολογίζεται σημειακά σε όλη την έκταση του εγκεφαλικού φλοιού. Η μέθοδος αυτή είναι ιδιαίτερα ανθεκτική σε τοπικές ιδιομορφίες της αναδίπλωσης και αποδίδει βιολογικά εύλογες τιμές ακόμη και σε έντονα ελικοειδείς περιοχές. Σε κλινικό επίπεδο, η φλοιική λέπτυνση απαντά σε πλήθος νοσολογικών οντοτήτων: στη νόσο Alzheimer αποτυπώνονται χαρακτηριστικά πρότυπα λέπτυνσης (με κυρίαρχη εμπλοκή κροταφοβρεγματικών περιοχών), με διαπιστωμένη ετερογένεια υποτύπων ατροφίας και σύνθετες σχέσεις με τους βιοδείκτες Αβ και tau [127, 128]. Αντίστοιχα στη σχιζοφρένεια, τα πολυκεντρικά μετα-αναλυτικά δεδομένα του ENIGMA καταδεικνύουν διάχυτη μείωση πάχους και μικρότερη επιφάνεια σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [129]. Συνολικά, το πάχος παρέχει άμεση νευροβιολογική ερμηνεία και αυξημένη ειδικότητα για την παρακολούθηση εξελικτικών αλλαγών, ιδίως όταν συνδυάζεται με κατάλληλη εναρμόνιση πολυκεντρικών δεδομένων [88].

4.3.5 Μέτρηση της επιφάνειας του φλοιού

Η φλοιική επιφάνεια (surface area) είναι διακριτός μορφομετρικός φαινότυπος με διαφορετική νευροβιολογική προέλευση από το πάχος και εμφανίζει ιδιαίτερη ευαισθησία σε νευροαναπτυξιακούς παράγοντες. Στο πλαίσιο του FreeSurfer, η επιφάνεια υπολογίζεται πάνω στα τριγωνικά πλέγματα των επιφανειών και οι όγκοι «με βάση την επιφάνεια» (surface-based volumes) χρησιμοποιούνται για βελτιωμένη ακρίβεια έναντι των αμιγώς voxel-based εκτιμήσεων [119]. Σε πληθυσμούς προώρων νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, η επιφάνεια έχει αναφερθεί μειωμένη και συνδεδεμένη με γνωστικές εκβάσεις στην ενήλικη ζωή. Νεότερες εργασίες καταδεικνύουν ότι η επιφάνεια μεσολαβεί εν μέρει στην επίδραση της προωρότητας στη νοητική επίδοση, ενώ η από κοινού ανάλυση πάχους-επιφάνειας αυξάνει τη διαγνωστική ισχύ [119, 130, 131].

4.3.6 Μέτρηση της κυρτότητας/γυροποίησης

Η αναδίπλωση του φλοιού ποσοτικοποιείται με δείκτες κυρτότητας, με δημοφιλέστερο τον Δείκτη Γυροποίησης (Gyrification Index, GI). Η «τοπική» εκδοχή του (local GI, IGI) υλοποιείται στο FreeSurfer ως λόγος επιφάνειας μεταξύ μιας εξομαλυμένης εξωτερικής επιφάνειας και της pial σε περιοχικές «μάσκες», επιτρέποντας χωρικά λεπτομερή χαρτογράφηση της αναδίπλωσης [132]. Από βιολογική σκοπιά, η γυροποίηση επιτρέπει την αύξηση της φλοιικής επιφάνειας εντός πεπερασμένου κρανιακού όγκου και συνδέεται με αναπτυξιακούς, γενετικούς και μηχανικούς παράγοντες. Γονιδιακά/σηματοδοτικά μονοπάτια όπως το TRNP1, οι FGFs και το Sonic Hedgehog (SHH) έχουν αποδειχθεί σε ζωικά πρότυπα ότι ρυθμίζουν την

επέκταση προγονικών κυττάρων και την ανάδυση πτυχώσεων, παρέχοντας μηχανιστική βάση για τις διακυμάνσεις της γυροποίησης [133–135]. Κλινικά, η απουσία πτυχώσεων στη λισσεγκεφαλία αντανακλά παθολογία νευρωνικής μετανάστευσης και συνοδεύεται από παχύ, ολιγοστρωματικό φλοιό, ενώ στην πολυμικρογυρία παρατηρείται υπερβολική πτύχωση με λεπτό φλοιό και ανώμαλη στοιβάδωση. Οι εικόνες MRI απεικονίζουν τα αντίστοιχα μορφολογικά πρότυπα [136]. Στο φάσμα του αυτισμού έχουν περιγραφεί αυξημένοι δείκτες τοπικής γυροποίησης σε ορισμένες περιοχές, ενώ στη σχιζοφρένεια συναντώνται διαταραχές γυροποίησης με ποικίλα πρόσημα ανά μελέτη, συμβατές με νευροαναπτυξιακή παθοφυσιολογία [134, 137].

4.4 Εφαρμογές των τεχνικών μορφομέτρησης στην κλινική απεικόνιση εγκεφάλου

4.4.1 Γενικές κλινικές εφαρμογές

Πέρα από τις νευροεκφυλιστικές παθήσεις, η μορφομέτρηση έχει ευρύ φάσμα εφαρμογών στη νευροψυχιατρική και στη νευροανάπτυξη. Στα πρόωρα νεογνά, μετρικές αναδίπλωσης όπως ο τοπικός δείκτης γυροποίησης και οι καμπυλότητες του φλοιού προβλέπουν λειτουργικές εκβάσεις σε ηλικία ισοδύναμη με τον τελικό τοκετό, αναδεικνύοντας τη διαγνωστική/προγνωστική αξία των μορφομετρικών βιοδεικτών ήδη από το νεογνικό στάδιο [138]. Παράλληλα, η ανάπτυξη τετραδιάστατων (4D) ατλάντων του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου επέτρεψε τη χάραξη «καμπυλών ανάπτυξης» από ~28 έως 44 εβδομάδες μετα-εμμηνορροϊκής ηλικίας και την ποσοτικοποίηση της διαφορικής ωρίμανσης φαιάς/λευκής ουσίας και των φαινομένων «κλαδέματος» (synaptic/axonal pruning) κατά τους ύστερους εμβρυϊκούς–νεογνικούς μήνες [139, 140].

Στη φυσιολογική γήρανση, οι μορφομετρικές μετρήσεις αναδεικνύουν προοδευτική ατροφία με απώλεια όγκου φαιάς και λευκής ουσίας, λέπτυνση του φλοιού και διεύρυνση αυλάκων, με ρυθμούς που επιταχύνονται στη μέση–προχωρημένη ενήλικη ζωή. Οι αλλαγές αυτές έχουν αποδοθεί μεταξύ άλλων μηχανισμών και σε απώλεια νευρώνων/συναπτικής πυκνότητας [141, 142].

4.4.2 Εστίαση στους όγκους εγκεφάλου, ιδιαίτερα τα γλοιοβλαστώματα

Στη νευρο-ογκολογία, η μαγνητική τομογραφία αποτελεί τη βασική μέθοδο για διάγνωση, σταδιοποίηση και παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες υπογραμμίζουν τη σημασία προχωρημένων τεχνικών (διάχυση, αιμάτωση, φασματοσκοπία) όπου είναι διαθέσιμες [143, 144]. Η ογκομετρική ανάλυση του «ενισχυόμενου» όγκου, του νεκρωτικού πυρήνα και του περιβληματικού οιδήματος έχει σαφή προγνωστική αξία: μεγαλύτεροι όγκοι, εκτεταμένη νέκρωση και ευρύ οίδημα σχετίζονται με χειρότερη επιβίωση [145]. Ιδιαίτερη ερευνητική έμφαση έχει δοθεί στη μη ενισχυόμενη περινεοπλασματική (non-

enhancing peritumoral area, NEPA) που απεικονίζεται σε T2/FLAIR και αντανακλά μίγμα αγγειογόνου και διηθητικού οιδήματος, με δυνητικό ρόλο στη διαφορική διάγνωση και την πρόγνωση [146].

Πέραν της εστιακής βλάβης, τα γλοιώματα προκαλούν ευρείες νευρωνικές ανακατατάξεις. Μελέτες μορφομετρίας και «ανατομικών δικτύων» τεκμηριώνουν τόσο αντισταθμιστικές αυξήσεις GMV/πάχους σε ετερόπλευρες ομόλογες ή απομακρυσμένες περιοχές όσο και ατροφία σε άλλες περιοχές —ακόμη και πριν από θεραπεία— με πρότυπα που υπαγορεύονται από τη συνδεσμική αρχιτεκτονική [147, 148]. Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την εκ διεγέρσεως τοξικότητας από γλουταμινικό οξύ που απελευθερώνεται από καρκινικά κύτταρα, φλεγμονή και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, οδηγώντας σε απομακρυσμένες νευρωνικές απώλειες [149, 150]. Μεθοδολογικά, η παρουσία βλαβών/μετατόπισης μέσης γραμμής δυσχεραίνει την κανονικοποίηση και την τμηματοποίηση. Τεχνικές όπως το DARTTEL και ειδικότερα το Virtual Brain Grafting (VBG) βελτιώνουν τη γεωμετρική αντιστοίχιση και την αξιοπιστία των μετέπειτα μορφομετρικών αναλύσεων σε ασθενείς με μεγάλες βλάβες [117].

4.5. Πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα και προοπτικές της ογκομετρικής νευροαπεικόνισης

Πλεονεκτήματα

Η ογκομετρική νευροαπεικόνιση, ιδίως με MRI, υπερέχει στη διακριτική ικανότητα μαλακών ιστών και στην τρισδιάστατη απεικόνιση, επιτρέποντας αντικειμενική ποσοτικοποίηση ανεπαίσθητων μορφολογικών μεταβολών που διαφεύγουν της καθαρής οπτικής εκτίμησης. Η VBM παρέχει διερεύνηση ολόκληρου του εγκεφάλου χωρίς προϋποθέσεις περί συγκεκριμένων περιοχών ενδιαφέροντος [104], ενώ οι επιφανειακές μετρήσεις μέσω FreeSurfer παράγουν βιολογικά εύλογους δείκτες φλοιού, όπως πάχος, επιφάνεια και δείκτες αναδίπλωσης [125]. Στην κλινική πράξη, τα κανονιστικά ογκομετρικά αναφοράς και οι διαχρονικές μετρήσεις μπορούν να ενισχύσουν την έγκαιρη διάγνωση και την παρακολούθηση νευροεκφυλιστικών και άλλων νευρολογικών νοσημάτων [151]. Η υπεροχή της MRI στη σύγκριση με την CT ως προς την αντίθεση μαλακών ιστών αποτελεί καθιερωμένη γνώση και εξηγεί γιατί οι ογκομετρικοί δείκτες συνδέονται με την πρόγνωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία και λειτουργούν ως πυλώνες μιας περισσότερο εξατομικευμένης ιατρικής [152]

Μειονεκτήματα

Παρά τα πλεονεκτήματά τους, οι τεχνικές ογκομετρικής νευροαπεικόνισης αντιμετωπίζουν ορισμένους περιορισμούς. Η επεξεργασία δεδομένων μπορεί να είναι υπολογιστικά απαιτητική, καθιστώντας την εφαρμογή τους χρονοβόρα στην κλινική ρουτίνα [153]. Η VBM, ειδικότερα, είναι ευαίσθητη σε τεχνικά σφάλματα όπως η κακή ευθυγράμμιση και η λανθασμένη ταξινόμηση ιστών. Ο όγκος της φαιάς ουσίας που προκύπτει από την VBM μπορεί να έχει ασαφή νευροβιολογική σημασία, καθώς

αντικατοπτρίζει πολλαπλούς παράγοντες [154]. Έχει επίσης παρατηρηθεί ασυνέπεια μεταξύ διαφορετικών αλγορίθμων και λογισμικών μορφομέτρησης. Η παρουσία βλαβών ή μετατοπίσεων της μέσης γραμμής στον εγκέφαλο θέτει προκλήσεις στην προ-επεξεργασία [154].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1 Εισαγωγή στην έννοια της συνδεσιμότητας και του Connectomics στη νευροαπεικόνιση με δεδομένα μαγνητικής τομογραφίας

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος λειτουργεί ως ένα πολύπλοκο, διασυνδεδεμένο σύστημα, όπου οι περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ χωρικά διακριτών περιοχών αποτελούν τη βάση όλων των γνωστικών διεργασιών, των συναισθημάτων και των συμπεριφορών. Η συνδεσιμότητα του εγκεφάλου αναφέρεται σε αυτή τη θεμελιώδη οργανωτική αρχή, περιγράφοντας τα πρότυπα των ανατομικών συνδέσεων, των στατιστικών εξαρτήσεων ή των αιτιωδών επιρροών μεταξύ νευρικών στοιχείων.

Το connectomics είναι ένα αναδυόμενο υποπεδίο της νευροανατομίας που είναι ρητά αφιερωμένο στην ποσοτική αποσαφήνιση της καλωδίωσης των εγκεφαλικών δικτύων, με στόχο την αυξανόμενη κυτταρική ανάλυση και την ποσοτικοποιημένη ακρίβεια [155]. Περιλαμβάνει την παραγωγή και τη συστηματική μελέτη των συνδεσιωμάτων (connectomes), τα οποία αποτελούν ολοκληρωμένους χάρτες των συνδέσεων εντός του νευρικού συστήματος ενός οργανισμού. Σε μακροκλίμακα, το connectomics επικεντρώνεται στη χαρτογράφηση μεγάλων δεσμίδων ινών και λειτουργικών περιοχών φαιάς ουσίας, συνήθως σε ανθρώπους, χρησιμοποιώντας μη επεμβατικές τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας (MRI). Ένας πρωταρχικός στόχος της συστημικής νευροεπιστήμης είναι η ανάπτυξη ενός ισχυρού μοντέλου οργάνωσης του νευρικού συστήματος που να συνδέει δομή και λειτουργία. Αυτό το μοντέλο θα επέτρεπε τη μηχανιστική σύνδεση του εγκεφάλου και της συμπεριφοράς, με έναν πλήρη πίνακα δομικών συνδέσεων (ένα συνδεσιόγραμμα) να χρησιμεύει ως απαραίτητη, αν και όχι επαρκής, βάση [156]. Η κατανόηση των συνδέσεων δεν αφορά μόνο τη δημιουργία στατικών χαρτών, αλλά το πώς αυτή η δομική υποδομή οδηγεί σε δυναμικές λειτουργικές διεργασίες. Η πρόκληση έγκειται στην εξαγωγή γνώσης και κατανόησης από τεράστιες ποσότητες δεδομένων για την αρχιτεκτονική δομής-λειτουργίας του νευρικού συστήματος [156]. Αυτό υποδηλώνει μια αιτιώδη ή περιοριστική σχέση, όπου η δομική ακεραιότητα και οργάνωση υπαγορεύουν τις δυνατότητες και τους περιορισμούς για τη λειτουργική δυναμική. Επομένως, οι διαταραχές στη δομική συνδεσιμότητα, όπως αυτές που παρατηρούνται σε παθολογίες όπως το γλοιοβλάστωμα, αναμένεται να έχουν άμεσες και μηχανιστικές συνέπειες στη λειτουργία και τη συμπεριφορά του εγκεφάλου, υπερβαίνοντας τις απλές συσχέτιστικές παρατηρήσεις.

5.1.1 Είδη συνδεσιμότητας: Δομική, Λειτουργική και Αποτελεσματική

Στην ανάλυση των νευρωνικών δικτύων, χρησιμοποιούνται τρεις κύριοι τύποι συνδεσιμότητας για τον χαρακτηρισμό των αλληλεπιδράσεων:

Δομική (Structural/Anatomical) Συνδεσιμότητα: Αυτή αναφέρεται στη φυσική

παρουσία και ακεραιότητα των νευρικών οδών, ειδικότερα των δεσμίδων λευκής ουσίας που συνδέουν διακριτές περιοχές του εγκεφάλου (π.χ., φλοιώδεις περιοχές ή υποφλοιώδεις πυρήνες). Αντιπροσωπεύει το ανατομικό "διάγραμμα καλωδίωσης" του εγκεφάλου [157]. Τα δομικά γραφήματα που προέρχονται από αυτή τη συνδεσιμότητα είναι γενικά αραιά, πράγμα που σημαίνει ότι δεν υπάρχουν όλες οι πιθανές συνδέσεις, και θεωρούνται σχετικά σταθερά με την πάροδο του χρόνου, αν και υπόκεινται σε πλαστικότητα και ανάπτυξη. Η απεικόνιση του τανυστή διάχυσης (DWI) και οι μέθοδοι βασισμένες σε T1 χρησιμοποιούνται συνήθως για την εξαγωγή δομικής συνδεσιμότητας, με το DWI να επικεντρώνεται στις συνδέσεις λευκής ουσίας και τις μεθόδους βασισμένες σε T1 στις συσχετίσεις στο μέγεθος των περιοχών.

Λειτουργική (Functional) Συνδεσιμότητα: Αυτή περιγράφει τις στατιστικές εξαρτήσεις ή τις χρονικές συσχετίσεις μεταξύ νευροφυσιολογικών σημάτων από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου [158, 159]. Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) είναι μια βασική μέθοδος για αυτό, μετρώντας αλλαγές στη ροή αίματος και την οξυγόνωση για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη νευρική δραστηριότητα και τη χαρτογράφηση λειτουργικών δικτύων μέσω της ανάλυσης χρονικών συσχετίσεων [158, 160]. Είναι σημαντικό ότι η λειτουργική συνδεσιμότητα δεν συνεπάγεται απαραίτητα άμεση ανατομική σύνδεση ή αιτιώδη επίδραση. Τα λειτουργικά γραφήματα είναι συχνά πυκνά και μπορεί να είναι εξαιρετικά μεταβλητά με την πάροδο του χρόνου [161, 162].

Αποτελεσματική (Effective) Συνδεσιμότητα: Αυτός ο τύπος συνδεσιμότητας υπερβαίνει τη στατιστική συσχέτιση για να περιγράψει άμεσες αιτιώδεις επιδράσεις ή κατευθυνόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ περιοχών του εγκεφάλου. Επιδιώκει να προσδιορίσει πώς η δραστηριότητα σε μια περιοχή του εγκεφάλου προκαλεί άμεσα μια αλλαγή (ενεργοποίηση ή καταστολή) σε μια άλλη [163]. Τεχνικές όπως η μοντελοποίηση δομικών εξισώσεων (SEM) χρησιμοποιούνται για αυτό, απαιτώντας ένα περιορισμένο σύνολο πιθανών επιρροών που συχνά ενημερώνονται από γνωστές νευροανατομικές πληροφορίες. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να είναι ιδιαίτερα πολύτιμη σε ασθενείς όπου η παθολογία μπορεί να εκδηλώνεται ως μη φυσιολογική συνδεσιμότητα.

Η λειτουργική και η αποτελεσματική συνδεσιμότητα μπορούν να παρατηρηθούν μεταξύ περιοχών που ενδέχεται να μην είναι δομικά συνδεδεμένες. Ωστόσο, η χρήση δεδομένων DTI (δομικών πληροφοριών) για την ενημέρωση της μοντελοποίησης δομικών εξισώσεων για την αποτελεσματική συνδεσιμότητα, ιδιαίτερα σε παθολογικά πλαίσια, υπογραμμίζει μια ιεραρχική σχέση. Η δομική συνδεσιμότητα παρέχει το θεμελιώδες ανατομικό υπόστρωμα πάνω στο οποίο συμβαίνουν οι λειτουργικές και αποτελεσματικές αλληλεπιδράσεις. Ενώ οι λειτουργικές συσχετίσεις μπορούν να προκύψουν από έμμεσες οδούς ή κοινές εισόδους χωρίς άμεσους δομικούς δεσμούς, η αποτελεσματική συνδεσιμότητα, στοχεύοντας στην αιτιότητα, συχνά αξιοποιεί τη δομική γνώση για να περιορίσει τα μοντέλα της. Συνεπώς, αυτοί οι τρεις τύποι δεν είναι αμοιβαία αποκλειόμενοι, αλλά μάλλον συμπληρωματικοί, προσφέροντας διαφορετικά

παράθυρα στην οργάνωση του εγκεφάλου. Μια ολοκληρωμένη κατανόηση των εγκεφαλικών διαταραχών, ιδίως εκείνων που επηρεάζουν τη λευκή ουσία όπως το γλοιοβλάστωμα, απαιτεί μια ολοκληρωμένη πολυτροπική προσέγγιση. Η δομική συνδεσιμότητα (π.χ., DTI) παρέχει το απαραίτητο ανατομικό πλαίσιο για την ερμηνεία και την επικύρωση των αλλαγών στη λειτουργική και αποτελεσματική συνδεσιμότητα, προσφέροντας μια πληρέστερη εικόνα της επίδρασης της νόσου [158].

5.1.2 Ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) στη μελέτη της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη μη επεμβατική νευροαπεικόνιση, χρησιμοποιώντας ισχυρά μαγνητικά πεδία και ραδιοκύματα για την παραγωγή εξαιρετικά λεπτομερών εικόνων της δομής του εγκεφάλου [164]. Η ευελιξία της την καθιστά απαραίτητη για τη μελέτη διαφόρων πτυχών της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας:

Δομική MRI (sMRI): Πέρα από τη βασική ανατομική απεικόνιση, η sMRI μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της δομικής συνδεσιμότητας μέσω της ανάλυσης των δεσμίδων λευκής ουσίας και της μορφολογίας της φαιάς ουσίας [165, 166]. Οι ακμές στους πίνακες συνδεσιμότητας μπορούν να προκύψουν από διαπεριφερειακές συσχετίσεις στο πάχος του φλοιού που λαμβάνονται από δεδομένα sMRI [167, 168].

Λειτουργική MRI (fMRI): Αυτή η μέθοδος μετρά τις αλλαγές στα σήματα εξαρτώμενα από το επίπεδο οξυγόνωσης του αίματος (BOLD), τα οποία συνδέονται έμμεσα με τη νευρική δραστηριότητα [169, 170]. Αναλύοντας τις χρονικές συσχετίσεις των σημάτων BOLD μεταξύ διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου, οι ερευνητές μπορούν να χαρτογραφήσουν λειτουργικά δίκτυα συνδεσιμότητας [163]. Η fMRI σε κατάσταση ηρεμίας (RS-fMRI) είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για την ποσοτικοποίηση του συγχρονισμού των κυμαινόμενων σημάτων BOLD μεταξύ χωρικά διαχωρισμένων περιοχών του εγκεφάλου σε κατάσταση ηρεμίας [171, 172].

Απεικόνιση του Τανυστή Διάχυσης (DTI): Μια εξειδικευμένη τεχνική MRI που έχει φέρει επανάσταση στον τομέα, επιτρέποντας τη μη επεμβατική μέτρηση της διάχυσης του νερού στους ιστούς [173, 174]. Η DTI είναι εξαιρετικά χρήσιμη για τη μελέτη των δεσμίδων λευκής ουσίας του εγκεφάλου, παρέχοντας κρίσιμες πληροφορίες για τη δομική ακεραιότητα και συνδεσιμότητα του εγκεφάλου [174]. Οι πιθανότητες σύνδεσης που προκύπτουν από δεδομένα DTI αποτελούν μια κύρια μέθοδο για την κατασκευή ακμών σε πίνακες δομικής συνδεσιμότητας [175].

Η MRI είναι κεντρικής σημασίας για το connectomics μακροκλίμακας, διευκολύνοντας τη χαρτογράφηση μεγάλων δεσμίδων ινών και λειτουργικών περιοχών φαιάς ουσίας στον ανθρώπινο εγκέφαλο [176]. Παραδείγματα περιλαμβάνουν μεγάλες πρωτοβουλίες όπως το Human Connectome Project [176]. Η ικανότητα της MRI να αποκτά δεδομένα για όλους τους τρεις τύπους συνδεσιμότητας – δομική (sMRI, DTI), λειτουργική (fMRI) και, έμμεσα, αποτελεσματική– την καθιστά την πρωταρχική και

ενοποιητική πλατφόρμα απεικόνισης για ολοκληρωμένο connectomics [163, 177]. Η συνεχής εξέλιξη της τεχνολογίας MRI, συμπεριλαμβανομένων των βελτιώσεων στο σχεδιασμό των πηνίων βαθμίδας, στην ανάπτυξη ακολουθιών παλμών και στους αλγόριθμους επεξεργασίας εικόνας, ενισχύει περαιτέρω την ικανότητά της να συλλαμβάνει όλο και πιο λεπτομερείς και ακριβείς πληροφορίες σχετικά με τα εγκεφαλικά δίκτυα [157, 178, 179]. Αυτή η πολυτροπική ικανότητα από μία μόνο πλατφόρμα επιτρέπει ολοκληρωμένες αναλύσεις που μπορούν να αποκαλύψουν πιο πολύπλοκες δυναμικές του εγκεφάλου από ό,τι οποιαδήποτε μεμονωμένη μέθοδος από μόνη της. Συνεπώς, η συνεχής πρόοδος στις ακολουθίες MRI, ιδίως εκείνες που είναι ευαίσθητες σε μικροδομικές και δυναμικές αλλαγές, θα είναι καθοριστική για την επέκταση των ορίων του connectomics [180, 181]. Αυτό θα επιτρέψει την πιο ακριβή και ολοκληρωμένη χαρτογράφηση των εγκεφαλικών δικτύων, κάτι που είναι ιδιαίτερα κρίσιμο για την κατανόηση και τη διαχείριση πολύπλοκων παθολογιών όπως το γλοιοβλάστωμα, όπου επηρεάζονται τόσο η δομική ακεραιότητα όσο και η λειτουργική αναδιοργάνωση [182, 183].

5.1.3 Σημασία της μελέτης της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου

Η μελέτη της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας είναι υψίστης σημασίας για μια βαθιά κατανόηση της λειτουργίας και δυσλειτουργίας του εγκεφάλου. Μετατοπίζει την οπτική από μια τοπική θεώρηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας σε μια προοπτική σε επίπεδο συστήματος [159, 184]. Η κατανόηση του πώς τα κύτταρα του νευρικού συστήματος συνδέονται και επικοινωνούν είναι θεμελιώδης για την προώθηση της γνώσης μας σχετικά με την ψυχική υγεία και τη γνωστική λειτουργία [168, 185]. Δεδομένα connectomics θεωρούνται απαραίτητα για την ανάπτυξη ρεαλιστικών μοντέλων εγκεφαλικών κυκλωμάτων και λειτουργίας [161, 176]. Οι πληροφορίες συνδεσιμότητας προσφέρουν κρίσιμες γνώσεις για το πώς αλληλεπιδρούν και επικοινωνούν διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια γνωστικών δραστηριοτήτων, παρέχοντας συχνά μια πιο βαθιά κατανόηση από την απλή αναγνώριση των ενεργών περιοχών κατά τη διάρκεια μιας εργασίας [158, 163].

Επιπλέον, οι μελέτες εγκεφαλικής συνδεσιμότητας είναι ζωτικής σημασίας για την αποκάλυψη θεμελιωδών αρχών της εγκεφαλικής οργάνωσης και λειτουργίας, εντοπίζοντας διατηρημένα και αποκλίνοντα πρότυπα στη νευρωνική κυκλωματική διάταξη σε διαφορετικά είδη, αναπτυξιακά στάδια ή παθολογικές καταστάσεις [159, 184, 186]. Η συγκριτική προσέγγιση παρέχει γνώσεις για τις εξελικτικές διεργασίες που διαμορφώνουν το νευρικό σύστημα, καθώς και για τη νευρική βάση της συμπεριφοράς και της γνωστικής λειτουργίας [159, 186]. Από κλινική άποψη, η ανάλυση της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας βοηθά στην αποκάλυψη θεμελιωδών πτυχών της φυσιολογικής εγκεφαλικής οργάνωσης και αναδεικνύει σημαντικά χαρακτηριστικά της υποκείμενης εγκεφαλικής παθολογίας σε ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η επιληψία, η σχιζοφρένεια και η σκλήρυνση κατά πλάκας [185, 187]. Η μετατόπιση από την απλή αναγνώριση ενεργών περιοχών του εγκεφάλου (όπως στην fMRI χαρτογράφηση εργασιών) στην κατανόηση του πώς αυτές οι περιοχές

επικοινωνούν, σηματοδοτεί μια θεμελιώδη αλλαγή παραδείγματος στη νευροεπιστήμη [159, 163]. Αυτό μετακινεί την οπτική από μια αμιγώς τοπική, μονομερή θεώρηση της εγκεφαλικής λειτουργίας προς μια ολοκληρωμένη δικτυακή προοπτική, όπου οι πολύπλοκες λειτουργίες αναδύονται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κατανεμημένων περιοχών. Η αναγκαιότητα των δεδομένων connectomics για "ρεαλιστική μοντελοποίηση" και την κατανόηση της "ψυχικής υγείας και γνωστικής λειτουργίας" υπογραμμίζει περαιτέρω ότι οι πολύπλοκες συμπεριφορές και διαταραχές είναι θεμελιωδώς φαινόμενα δικτύου [161, 185]. Αυτή η αλλαγή παραδείγματος σημαίνει ότι οι διαγνωστικές, προγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές για νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές θα επικεντρώνονται όλο και περισσότερο στη διαμόρφωση των εγκεφαλικών δικτύων αντί στην στόχευση απομονωμένων περιοχών του εγκεφάλου, ανοίγοντας το δρόμο για βιοδείκτες και παρεμβάσεις βασισμένες σε δίκτυα [188, 189].

5.2. Βασικές αρχές και μεθοδολογίες της θεωρίας των γράφων στην ανάλυση εγκεφαλικών δικτύων

5.2.1 Βασικές Έννοιες: Κόμβοι (Nodes) και Ακμές (Edges)

Η θεωρία γράφων, ένας ισχυρός κλάδος των μαθηματικών, παρέχει ένα ευέλικτο πλαίσιο για την ποσοτικοποίηση των πολύπλοκων προτύπων συνδεσιμότητας και αρχιτεκτονικής δικτύων που είναι εγγενή σε βιολογικά και άλλα συστήματα [190]. Μοντελοποιεί οποιοδήποτε σύστημα ως μια συλλογή στοιχείων, που ονομάζονται κόμβοι (ή κορυφές), διασυνδεδεμένα με ακμές (ή συνδέσεις). Στο πλαίσιο των εγκεφαλικών δικτύων, ο ανθρώπινος εγκέφαλος θεωρείται και μοντελοποιείται ως ένα δίκτυο, συχνά αναφερόμενο ως το "ανθρώπινο συνδεσιόγραμμα"[190].

Κόμβοι (Nodes): Σε αυτό το μοντέλο, οι περιοχές του εγκεφάλου θεωρούνται συνήθως οι κόμβοι [161]. Ο ορισμός αυτών των κόμβων μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το επίπεδο ανάλυσης και το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα. Μπορεί να είναι μεμονωμένοι νευρώνες, συγκροτήματα νευρώνων ή ολόκληρες περιοχές του εγκεφάλου[161]. Οι περιοχές του εγκεφάλου μπορούν να οριοθετηθούν χρησιμοποιώντας διάφορα σχήματα διαμερισματοποίησης, συμπεριλαμβανομένων ανατομικών, λειτουργικών ή ιστολογικών ατλάντων, ή από τη χωρική εντόπιση των ηλεκτροδίων [190].

Ακμές (Edges): Αυτές αντιπροσωπεύουν τις συνδέσεις ή τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου (κόμβων). Οι ακμές λαμβάνονται ως μέτρα συσχέτισης μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου, τα οποία εξαρτώνται από την χρησιμοποιούμενη νευροαπεικονιστική μέθοδο. Παραδείγματα περιλαμβάνουν πιθανότητες σύνδεσης που προκύπτουν από την απεικόνιση του τανυστή διάχυσης (DTI), διαπεριφερειακές συσχετίσεις στο πάχος του φλοιού από την μαγνητική τομογραφία (MRI), ηλεκτροφυσιολογικά σήματα από την ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG) ή την

μαγνητοεγκεφαλογραφία (MEG), ή στατιστικές εξαρτήσεις σε χρονοσειρές από την λειτουργική MRI (fMRI) [190].

Η δύναμη της θεωρίας γράφων έγκειται στην ικανότητά της να μοντελοποιεί πολύπλοκα βιολογικά συστήματα, όπως ο εγκέφαλος, σε ένα καθολικό μαθηματικό πλαίσιο κόμβων και ακμών [161]. Αυτή η νοητική αφαίρεση επιτρέπει την εφαρμογή ενός πλούσιου συνόλου μαθηματικών εργαλείων σε διάφορες βιολογικές κλίμακες (από μεμονωμένους νευρώνες έως ολόκληρες περιοχές του εγκεφάλου) και μεθόδους (δομικές, λειτουργικές), αποκαλύπτοντας υποκείμενες οργανωτικές αρχές. Η ευελιξία στον ορισμό των κόμβων και των ακμών [190] είναι καθοριστική για την ευρεία εφαρμογή της. Αυτή η ικανότητα αφαίρεσης καθιστά τη θεωρία γράφων ένα ανεκτίμητο εργαλείο για τη συγκριτική συνδεσιμότητα, επιτρέποντας στους ερευνητές να εντοπίσουν διατηρημένα και αποκλίνοντα πρότυπα οργάνωσης του εγκεφάλου σε διάφορα είδη, αναπτυξιακά στάδια και παθολογικές καταστάσεις, αποκαλύπτοντας έτσι θεμελιώδεις αρχές της νευρωνικής κυκλωματικής διάταξης.

5.2.2 Αναπαράσταση εγκεφαλικών δικτύων σε πίνακες συνδεσιμότητας

Για υπολογιστική αποδοτικότητα και ευκολία ανάλυσης, ιδίως με βελτιστοποιημένους αλγόριθμους βασισμένους στη γραμμική άλγεβρα, ένας γράφος αναπαρίσταται πιο βολικά ως πίνακας συνδεσιμότητας (επίσης γνωστός ως πίνακας γειτνίασης). Σε αυτόν τον πίνακα, τόσο οι γραμμές όσο και οι στήλες αντιστοιχούν στις καθορισμένες περιοχές του εγκεφάλου, ή κόμβους. Τα μεμονωμένα στοιχεία εντός του πίνακα, που συμβολίζονται ως (j, k) , αντιπροσωπεύουν την ακμή ή τη σύνδεση μεταξύ του κόμβου j και του κόμβου k [190]. Συγκεκριμένα, μια γραμμή (π.χ., γραμμή j) αντιπροσωπεύει ακμές που προέρχονται από τον κόμβο j , ενώ μια στήλη (π.χ., στήλη k) αντιπροσωπεύει ακμές που καταλήγουν στον κόμβο k [190]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη σειρά των κόμβων στον πίνακα δεν επηρεάζει τον υπολογισμό των μέτρων της θεωρίας γράφων, παρά μόνο την γραφική τους απεικόνιση. Συνήθως, οι αυτο-συνδέσεις (συνδέσεις ενός κόμβου με τον εαυτό του) εξαλείφονται θέτοντας τα διαγώνια στοιχεία του πίνακα συνδεσιμότητας στο μηδέν [190]. Η αναπαράσταση των εγκεφαλικών δικτύων ως πινάκων δεν είναι απλώς μια θεωρητική ευκολία, αλλά μια πρακτική αναγκαιότητα για την υπολογιστική αποδοτικότητα. Αυτή η άμεση σύνδεση με τη γραμμική άλγεβρα επιτρέπει την εφαρμογή ισχυρών αλγορίθμων για τον υπολογισμό των ιδιοτήτων του δικτύου, κάτι που θα ήταν ανέφικτο με αμιγώς γραφικές αναπαραστάσεις για μεγάλης κλίμακας εγκεφαλικά δίκτυα. Η υπολογιστική αποδοτικότητα που παρέχεται από την αναπαράσταση πινάκων είναι ένας βασικός παράγοντας για την ευρεία υιοθέτηση και εφαρμογή της θεωρίας γράφων σε μεγάλα νευροαπεικονιστικά σύνολα δεδομένων, επιτρέποντας γρήγορες και πολύπλοκες αναλύσεις που είναι απαραίτητες τόσο για τη βασική έρευνα στη νευροεπιστήμη όσο και για τις κλινικές εφαρμογές.

5.2.3 Είδη γράφων: Δυαδικοί, Σταθμισμένοι, Κατευθυνόμενοι και Μη Κατευθυνόμενοι

Η φύση των ακμών σε ένα εγκεφαλικό γράφημα, ειδικότερα το βάρος και η κατεύθυνσή τους, καθορίζει τον τύπο του γραφήματος και επηρεάζει τις κατάλληλες αναλυτικές μεθόδους. Τέσσερις θεμελιώδεις τύποι γράφων ορίζονται συνήθως [161]:

Σταθμισμένοι Κατευθυνόμενοι (Weighted Directed - WD) Γράφοι: Σε αυτούς τους γράφους, κάθε ακμή αντιστοιχεί σε έναν πραγματικό αριθμό που ποσοτικοποιεί την ισχύ ή την ένταση της σύνδεσης. Καθοριστικά, αυτές οι συνδέσεις είναι κατευθυνόμενες, πράγμα που σημαίνει ότι μια σύνδεση από τον κόμβο j στον κόμβο k δεν συνεπάγεται αυτόματα μια αμοιβαία σύνδεση από τον κόμβο k στον κόμβο j . Μια ιδανική ανάλυση θεωρίας γράφων, ειδικά για λειτουργική συνδεσιμότητα, συχνά επιδιώκει να εξερευνήσει ακμές που είναι σταθμισμένες, κατευθυνόμενες και μπορούν ακόμη και να είναι ετερογενείς (π.χ., θετικές ή αρνητικές συσχετίσεις) [191].

Σταθμισμένοι Μη Κατευθυνόμενοι (Weighted Undirected - WU) Γράφοι: Παρόμοια με τους WD γράφους, οι ακμές εδώ συνδέονται με έναν πραγματικό αριθμό που υποδεικνύει την ισχύ σύνδεσης. Ωστόσο, αυτές οι συνδέσεις είναι μη κατευθυνόμενες, υποδηλώνοντας συμμετρία: εάν ο κόμβος j συνδέεται με τον κόμβο k , τότε ο κόμβος k συνδέεται επίσης με τον κόμβο j . Αυτό έχει ως αποτέλεσμα έναν συμμετρικό πίνακα συνδεσιμότητας [190].

Δυαδικοί Κατευθυνόμενοι (Binary Directed - BD) Γράφοι: Σε αυτόν τον τύπο, οι ακμές είναι κατευθυνόμενες, αλλά οι τιμές τους περιορίζονται σε 0 (υποδηλώνοντας την απουσία σύνδεσης) ή 1 (υποδηλώνοντας την παρουσία σύνδεσης). Η ισχύς της σύνδεσης δεν αναπαρίσταται ρητά [190].

Δυαδικοί Μη Κατευθυνόμενοι (Binary Undirected - BU) Γράφοι: Αυτοί οι γράφοι διαθέτουν ακμές που είναι είτε 0 είτε 1, υποδηλώνοντας παρουσία ή απουσία, και δεν έχουν κατεύθυνση.

Η επιλογή του κατάλληλου τύπου γραφήματος είναι μια κρίσιμη μεθοδολογική απόφαση, καθώς πρέπει να ευθυγραμμίζεται με τη βιολογική φύση των αλληλεπιδράσεων που μελετώνται και το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα. Δεν είναι όλες οι μέθοδοι θεωρίας γράφων κατάλληλες για όλους τους σκοπούς [161]. Η ύπαρξη τεσσάρων διακριτών τύπων γράφων, βασισμένων στο βάρος και την κατεύθυνση, δεν είναι απλώς μια ταξινόμηση, αλλά μια αντανάκλαση των διαφορετικών τρόπων με τους οποίους μπορούν να αναπαρασταθούν οι βιολογικές συνδέσεις. Η δήλωση ότι "δεν ταιριάζουν όλες οι μέθοδοι θεωρίας γράφων σε όλους τους σκοπούς". [161] και η έμφαση σε μια "ιδανική" ανάλυση που εξερευνά σταθμισμένες, κατευθυνόμενες και ετερογενείς ακμές [191] υπογραμμίζουν ότι οι μεθοδολογικές επιλογές έχουν άμεσες επιπτώσεις στη βιολογική πιστότητα του μοντέλου. Για παράδειγμα, οι δομικές δεσμίδες λευκής ουσίας συχνά θεωρούνται μη κατευθυνόμενες, ενώ η νευρωνική σηματοδότηση είναι εγγενώς κατευθυνόμενη. Η διατήρηση πληροφοριών βάρους

(σταθμισμένοι γράφοι) διατηρεί περισσότερες βιολογικές λεπτομέρειες σχετικά με την ισχύ της σύνδεσης σε σύγκριση με τους δυαδικούς γράφους, οι οποίοι απλοποιούν το δίκτυο σε παρουσία/απουσία. Συνεπώς, οι ερευνητές πρέπει να εξετάσουν σχολαστικά το βιολογικό ερώτημα, τις ιδιότητες των δεδομένων νευροαπεικόνισης και τους περιορισμούς κάθε τύπου γραφήματος κατά την κατασκευή εγκεφαλικών δικτύων. Οι ακατάλληλες επιλογές μπορούν να οδηγήσουν σε παρερμηνείες της τοπολογίας και της λειτουργίας του δικτύου, επηρεάζοντας τελικά την εγκυρότητα και τη γενικευσιμότητα των ευρημάτων τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς εγκεφάλους.

5.2.4 Μεθοδολογίες κατασκευής και μετασχηματισμού γράφων

Η διαδικασία κατασκευής και ανάλυσης εγκεφαλικών γράφων περιλαμβάνει διάφορα κρίσιμα βήματα:

Ορισμός Κόμβων: Το αρχικό βήμα περιλαμβάνει τον ορισμό των κόμβων, οι οποίοι συνήθως αντιστοιχούν σε συγκεκριμένες περιοχές εντός ενός εγκεφαλικού άτλαντα. Για δομικά δίκτυα (π.χ., που προέρχονται από δομική MRI), χρησιμοποιούνται συνήθως σχήματα ανατομικής διαμερισματοποίησης όπως οι άτλαντες Automated Anatomical Labeling (AAL), Desikan-Killiany ή Destrieux. Για λειτουργικά δίκτυα (π.χ., από fMRI), οι άτλαντες μπορεί να είναι ανατομικοί, βασισμένοι σε μετα-ανάλυση ή βασισμένοι σε ομαδοποίηση, όπως οι άτλαντες Dosenbach, Power ή Craddock. Οι ερευνητές έχουν επίσης την ευελιξία να ανεβάζουν εξωτερικούς άτλαντες ή να δημιουργούν νέους [190].

Ορισμός Ακμών: Οι ακμές αντιπροσωπεύουν τις σχέσεις μεταξύ των καθορισμένων κόμβων και υπολογίζονται ως στατιστικές συσχετίσεις μεταξύ των τιμών όλων των ζευγών περιοχών του εγκεφάλου. Μπορούν να επιλεγούν διάφοροι παραμετρικοί και μη παραμετρικοί τύποι συσχέτισης, συμπεριλαμβανομένων των συντελεστών συσχέτισης Pearson, Spearman, Kendall rank ή μερικής συσχέτισης. Μια κρίσιμη σκέψη είναι ο τρόπος χειρισμού των αρνητικών συντελεστών συσχέτισης: μπορούν να διατηρηθούν, να ληφθεί η απόλυτη τιμή τους, να αντικατασταθούν με μηδέν ή να εφαρμοστεί ένας s-μετασχηματισμός. Όπως σημειώθηκε προηγουμένως, οι αυτο-συνδέσεις συνήθως εξαλείφονται θέτοντας τα διαγώνια στοιχεία στο μηδέν [190].

Κατασκευή Δικτύου: Μόλις οριστούν οι κόμβοι και οι ακμές, το εγκεφαλικό δίκτυο κατασκευάζεται και αναπαρίσταται ως πίνακας συνδεσιμότητας για αποτελεσματικό υπολογισμό [190].

Μετασχηματισμοί μεταξύ Τύπων Γράφων:

Κατευθυνόμενο σε Μη Κατευθυνόμενο: Ένα κατευθυνόμενο γράφημα μπορεί να μετατραπεί σε μη κατευθυνόμενο μέσω συμμετρικοποίησης του πίνακα

συνδεσιμότητας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει την άθροιση του πίνακα με τον ανάστροφό του, τη λήψη της διαφοράς ή τη σύγκριση των στοιχείων και την επιλογή της μικρότερης ή μεγαλύτερης τιμής. Αυτή η διαδικασία αφαιρεί εγγενώς πληροφορίες σχετικά με τις κατευθύνσεις των ακμών [190].

Σταθμισμένο σε Δυαδικό: Ένα σταθμισμένο γράφημα μπορεί να μετατραπεί σε δυαδικό εφαρμόζοντας ένα όριο. Αυτό περιλαμβάνει την ανάθεση τιμής 1 σε ακμές των οποίων τα βάρη είναι πάνω από ένα δεδομένο όριο και 0 σε εκείνες κάτω από αυτό. Υπάρχουν δύο κύριες προσεγγίσεις οριοθέτησης:

Δυαδικό Μη Κατευθυνόμενο Όριο (Binary Undirected Threshold - BUT): Επιλογή ενός συγκεκριμένου συντελεστή συσχέτισης ως τιμής αποκοπής, κάτω από την οποία όλες οι συνδέσεις εξαιρούνται [190].

Δυαδική Μη Κατευθυνόμενη Πυκνότητα (Binary Undirected Density - BUD): Καθορισμός του κλάσματος των ακμών (μια συγκεκριμένη πυκνότητα δικτύου) που θα συνδεθούν. Η προσέγγιση της πυκνότητας προτιμάται συχνά στη βιβλιογραφία για συγκρίσεις ομάδων, καθώς ελέγχει για μεταβλητούς αριθμούς ακμών μεταξύ ατόμων ή ομάδων, εξασφαλίζοντας συγκρίσιμη αραιότητα δικτύου [190].

Εργαλεία Ανάλυσης Δικτύων: Εξειδικευμένο λογισμικό, όπως το BRAPH (BRain Analysis using grAPh theory), μια δωρεάν πλατφόρμα βασισμένη σε MatLab, διευκολύνει αυτές τις διαδικασίες. Το BRAPH επιτρέπει την κατασκευή πινάκων συνδεσιμότητας, τον υπολογισμό παγκόσμιων και τοπικών μέτρων δικτύου, την εκτέλεση μη παραμετρικών μεταθέσεων για συγκρίσεις ομάδων, την αξιολόγηση των modules στο δίκτυο και τη σύγκριση των αποτελεσμάτων με τυχαία δίκτυα. Υποστηρίζει επίσης διαχρονικές συγκρίσεις [190].

Η λεπτομερής περιγραφή των μεθοδολογιών για τον ορισμό των κόμβων (διάφοροι άτλαντες), τον ορισμό των ακμών (πολλαπλοί τύποι συσχέτισης, χειρισμός αρνητικών συσχετίσεων) και τον μετασχηματισμό των γράφων (διαφορετικές τεχνικές συμμετρικοποίησης και οριοθέτησης) αποκαλύπτει έναν υψηλό βαθμό μεθοδολογικής ευελιξίας. Ενώ αυτή η ευελιξία επιτρέπει προσαρμοσμένες αναλύσεις, εισάγει επίσης σημαντικές δυνατότητες μεταβλητότητας στα αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών μελετών. Για παράδειγμα, η επιλογή μεταξύ μιας τιμής αποκοπής συντελεστή συσχέτισης και μιας σταθερής πυκνότητας για δυαδικοποίηση μπορεί να αλλάξει βαθιά την τοπολογία του δικτύου [192]. Αυτή η μεταβλητότητα έχει σημειωθεί ρητά ως πρόκληση στο πλαίσιο της έρευνας για τους όγκους του εγκεφάλου. Η προτίμηση για οριοθέτηση βάσει πυκνότητας για συγκρίσεις ομάδων είναι μια λεπτή αλλά κρίσιμη μεθοδολογική λεπτομέρεια που αποσκοπεί στην ενίσχυση της συγκρισιμότητας ελέγχοντας για διαφορετικούς αριθμούς ακμών μεταξύ ατόμων ή ομάδων. Η αξιοπιστία και η συγκρισιμότητα των ευρημάτων της θεωρίας γράφων στη νευροαπεικόνιση, ιδίως σε κλινικούς πληθυσμούς όπου οι λεπτές διαφορές είναι κρίσιμες, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τυποποιημένες και διαφανείς μεθοδολογικές διαδικασίες. Η μελλοντική έρευνα πρέπει να αντιμετωπίσει αυτή τη μεθοδολογική ετερογένεια για να

βελτιώσει την αναπαραγωγικότητα, να διευκολύνει τις μετα-αναλύσεις και τελικά να μεταφράσει τα ευρήματα σε αξιόπιστους κλινικούς βιοδείκτες.

5.3. Μετρικές της θεωρίας των γράφων: οργάνωση, τοπολογία και μεταφορά πληροφορίας

Η θεωρία γράφων παρέχει ένα πλούσιο σύνολο ποσοτικών μετρικών που χαρακτηρίζουν την οργάνωση, την τοπολογία και την αποδοτικότητα μεταφοράς πληροφοριών εντός πολύπλοκων εγκεφαλικών δικτύων. Αυτά τα μέτρα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ευρέως σε τοπικές (κομβικές) και παγκόσμιες (δικτυακές) ιδιότητες [159, 193].

5.3.1 Τοπικές (Nodal) Μετρικές: Βαθμός (Degree), Ενδιάμεση κεντρικότητα (Betweenness Centrality), Συντελεστής Συμμετοχής (Participation Coefficient)

Οι κομβικές μετρήσεις ποσοτικοποιούν τη σημασία, την επιρροή ή τον ρόλο μεμονωμένων περιοχών του εγκεφάλου (κόμβων) εντός της συνολικής τοπολογίας του δικτύου [186, 193].

Βαθμός (Degree): Η απλούστερη και πιο θεμελιώδης κομβική μέτρηση, που αντιπροσωπεύει τον αριθμό των άμεσων συνδέσεων (ακμών) που διατηρεί ένας κόμβος με άλλους κόμβους στο δίκτυο. Σε σταθμισμένα γραφήματα, ένα σχετικό μέτρο είναι η κομβική ισχύς (nodal strength), η οποία είναι το άθροισμα των βαρών όλων των συνδέσεων που καταλήγουν σε έναν κόμβο. Τόσο ο βαθμός όσο και η ισχύς χρησιμεύουν ως ισχυροί δείκτες της επιρροής ή της κεντρικότητας ενός κόμβου εντός του δικτύου, συχνά χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό περιοχών "κόμβων" με υψηλή συνδεσιμότητα [186, 193].

Ενδιάμεση κεντρικότητα (Betweenness Centrality): Αυτή η μέτρηση ποσοτικοποιεί το βαθμό στον οποίο ένας κόμβος λειτουργεί ως "γέφυρα" ή "σημείο συμφόρησης" στις οδούς επικοινωνίας του δικτύου. Συγκεκριμένα, μετρά το κλάσμα όλων των συντομότερων διαδρομών μεταξύ οποιωνδήποτε δύο άλλων κόμβων στο δίκτυο που περνούν μέσω του δεδομένου κόμβου. Οι κόμβοι με υψηλή κεντρικότητα ενδιάμεσης θέσης είναι κρίσιμοι για τη ροή πληροφοριών, συχνά συνδέοντας κόμβους υψηλού βαθμού και συμμετέχοντας σε μεγάλο αριθμό συντομότερων διαδρομών σε όλο το δίκτυο. Αυτοί οι κόμβοι είναι βασικοί για τον εντοπισμό κεντρικών εγκεφαλικών κόμβων που διευκολύνουν την "παγκόσμια ολοκλήρωση" [193].

Συντελεστής Συμμετοχής (Participation Coefficient): Αυτή η μέτρηση αξιολογεί την ποικιλομορφία των συνδέσεων ενός κόμβου σε διαφορετικά modules ή κοινότητες εντός του δικτύου. Ένας υψηλός συντελεστής συμμετοχής υποδηλώνει ότι ένας κόμβος έχει πολλές συνδέσεις με κόμβους σε διαφορετικά modules, συνδέοντας

αποτελεσματικά δομικά και λειτουργικά διακριτές κοινότητες. Αυτή η μέτρηση είναι ιδιαίτερα πολύτιμη τόσο για δομικά όσο και για λειτουργικά δεδομένα εγκεφαλικού δικτύου, καθώς βοηθά στον εντοπισμό "κόμβων σύνδεσης" που ενσωματώνουν πληροφορίες μεταξύ εξειδικευμένων λειτουργικών μονάδων [193, 194].

Αυτές οι κομβικές μετρήσεις (βαθμός, ενδιάμεση θέση, συμμετοχή) παρέχουν συλλογικά ένα ποσοτικό πλαίσιο για την κατανόηση της "σημασίας" ή της "κεντρικότητας" των μεμονωμένων περιοχών του εγκεφάλου εντός του δικτύου. Οι κόμβοι με υψηλή κεντρικότητα, συχνά αναφερόμενοι ως "κόμβοι", είναι κρίσιμοι για την αποτελεσματική επεξεργασία και ολοκλήρωση πληροφοριών. Ωστόσο, αυτή η κρισιμότητα συνεπάγεται επίσης σημαντική ευπάθεια: η βλάβη σε αυτούς τους κόμβους μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη δυσλειτουργία του δικτύου και σοβαρές γνωστικές διαταραχές. Οι διαφορετικοί ορισμοί της κεντρικότητας υποδηλώνουν ότι διαφορετικές μετρήσεις συλλαμβάνουν διακριτές πτυχές της επιρροής ενός κόμβου, αναδεικνύοντας την πολυδιάστατη φύση της κομβικής σημασίας. Ο εντοπισμός και ο χαρακτηρισμός αυτών των κομβικών σημείων είναι υψίστης σημασίας για την κατανόηση της επίδρασης των εστιακών εγκεφαλικών παθολογιών, όπως οι όγκοι (γλοιοβλάστωμα), και για την καθοδήγηση στοχευμένων παρεμβάσεων που αποσκοπούν στη διατήρηση ή αποκατάσταση της λειτουργίας του εγκεφάλου. Οι αλλοιώσεις σε αυτές τις μετρήσεις μπορούν να χρησιμεύσουν ως ευαίσθητοι βιοδείκτες για την εξέλιξη της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία [186, 187, 195–197].

5.3.2 Γενικές (Global) μετρικές: Μήκος Διαδρομής (Path Length), Αποδοτικότητα (Efficiency), Συντελεστής Ομαδοποίησης (Clustering Coefficient), Αρθρωτότητα (Modularity), Small-worldness (Μικροκοσμικότητα)

Οι παγκόσμιες μετρήσεις χαρακτηρίζουν τη συνολική οργάνωση, τοπολογία και ιδιότητες επικοινωνίας ολόκληρου του εγκεφαλικού δικτύου [159, 193].

Μήκος Διαδρομής (Path Length): Αναφέρεται στον αριθμό των βημάτων κατά μήκος μιας σύνδεσης μεταξύ δύο κόμβων. Το μήκος της συντομότερης διαδρομής (shortest path length) είναι η ελάχιστη τοπολογική απόσταση μεταξύ δύο κόμβων, η οποία σε δυαδικά γραφήματα είναι ο ελάχιστος αριθμός ακμών, και σε σταθμισμένα γραφήματα είναι αντιστρόφως ανάλογη με το βάρος της ακμής [193, 198].

Χαρακτηριστικό Μήκος Διαδρομής (Characteristic Path Length): Ορίζεται ως ο μέσος όρος των μηκών των συντομότερων διαδρομών μεταξύ ενός δεδομένου κόμβου και όλων των άλλων κόμβων στο δίκτυο. Αυτή η μέτρηση παρέχει γνώση για το επίπεδο της "παγκόσμιας συνδεσιμότητας" και την αποδοτικότητα με την οποία οι πληροφορίες μπορούν να ενσωματωθούν σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου [198, 199].

Αποδοτικότητα (Efficiency):

Παγκόσμια Αποδοτικότητα (Global Efficiency): Αντιπροσωπεύει το αντίστροφο των μηκών των συντομότερων διαδρομών από έναν κόμβο προς όλους τους άλλους κόμβους στο δίκτυο. Ποσοτικοποιεί τη συνολική ικανότητα ολόκληρου του γραφήματος να μεταδίδει πληροφορίες μέσω σύντομων διαδρομών. Μια μείωση στην παγκόσμια αποδοτικότητα υποδηλώνει μειωμένη αποδοτικότητα μεταφοράς πληροφοριών για συνδέσεις μεγάλης εμβέλειας [159, 200].

Τοπική Αποδοτικότητα (Local Efficiency): Αξιολογεί την αποδοτικότητα επικοινωνίας μεταξύ ενός κόμβου και των άμεσων γειτόνων του. Μια χαμηλή τοπική αποδοτικότητα μπορεί να υποδηλώνει έλλειψη τοπικής συνδεσιμότητας, ενώ μια μείωση υποδηλώνει μειωμένη αποδοτικότητα μεταφοράς πληροφοριών για συνδέσεις μικρής εμβέλειας [193, 200].

Συντελεστής Ομαδοποίησης (Clustering Coefficient): Αυτή η μέτρηση ποσοτικοποιεί την τάση των κόμβων σε ένα δίκτυο να σχηματίζουν στενά συνδεδεμένες ομάδες ή "κλίκες". Για κάθε κόμβο, αντιπροσωπεύει το κλάσμα των γειτόνων του που είναι επίσης γείτονες μεταξύ τους. Ένας υψηλός συντελεστής ομαδοποίησης υποδηλώνει αποτελεσματική τοπική επεξεργασία και εξειδικευμένη λειτουργική διαχωρισμό εντός των περιοχών του εγκεφάλου [199].

Αρθρωτότητα (Modularity): Η αρθρωτότητα ποσοτικοποιεί πόσο καλά ένα δίκτυο μπορεί να χωριστεί σε διακριτές κοινότητες ή "modules", όπου οι κόμβοι εντός ενός module είναι πυκνά διασυνδεδεμένοι, αλλά οι συνδέσεις μεταξύ των modules είναι σχετικά αραιές. Υψηλή αρθρωτότητα υποδηλώνει μια σαφή διαίρεση σε εξειδικευμένες κοινότητες, που συχνά αντιστοιχούν σε γνωστά εγκεφαλικά συστήματα. Η αρθρωτή οργάνωση αντανακλά την λειτουργική εξειδίκευση του εγκεφάλου, διοχετεύει τη ροή πληροφοριών και περιορίζει την ανεξέλεγκτη εξάπλωση των διαταραχών. Το within-module z-score ποσοτικοποιεί πόσο καλά ένας κόμβος συνδέεται εντός του δικού του module [198, 201].

Small-worldness: Η μικροκοσμικότητα περιγράφει μια βέλτιστη αρχιτεκτονική δικτύου που ισορροπεί την υψηλή τοπική ομαδοποίηση (που επιτρέπει αποτελεσματική τοπική επεξεργασία) με μικρά χαρακτηριστικά μήκη διαδρομής (που διευκολύνουν την ταχεία επικοινωνία μεταξύ απομακρυσμένων περιοχών του εγκεφάλου). Οι υγιείς εγκεφαλοι συνήθως εμφανίζουν ιδιότητες δικτύου small-world, οι οποίες υποστηρίζουν τη βέλτιστη γνωστική λειτουργία. Η small-worldness υπολογίζεται ως ο λόγος μεταξύ του χαρακτηριστικού μήκους διαδρομής και του μέσου συντελεστή ομαδοποίησης, κανονικοποιημένος από τυχαία γραφήματα. Οι διαταραχές σε αυτή την οργάνωση συσχετίζονται με γνωστική έκπτωση [199, 202].

Ο συνδυασμός μετρικών όπως ο συντελεστής ομαδοποίησης (που αντανακλά τον τοπικό διαχωρισμό ή την εξειδικευμένη επεξεργασία) και το χαρακτηριστικό μήκος διαδρομής/αποδοτικότητα (που αντανακλά την "παγκόσμια ολοκλήρωση" ή την αποτελεσματική επικοινωνία) είναι κεντρικός στην έννοια της "small-worldness". Αυτό υποδηλώνει μια θεμελιώδη ανταλλαγή: τα εξαιρετικά εξειδικευμένα modules

είναι αποτελεσματικά τοπικά, αλλά η αποτελεσματική παγκόσμια επικοινωνία απαιτεί ορισμένες συνδέσεις μεγάλης εμβέλειας. Η αρχιτεκτονική small-world του εγκεφάλου αντιπροσωπεύει μια βέλτιστη ισορροπία μεταξύ αυτών των δύο φαινομενικά αντίθετων αρχών. Οι διαταραχές, όπως η "μειωμένη small-worldness" ή οι "μειώσεις στην παγκόσμια αποδοτικότητα και τους συντελεστές ομαδοποίησης", σηματοδοτούν άμεσα μια ανισορροπία σε αυτή την ανταλλαγή, οδηγώντας σε μειωμένη μεταφορά πληροφοριών και, κατά συνέπεια, σε γνωστικές ελλείψεις. Πολλές νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από διαταραχή αυτής της βέλτιστης ισορροπίας μεταξύ διαχωρισμού και ολοκλήρωσης. Η ποσοτικοποίηση αυτών των αλλαγών χρησιμοποιώντας μετρικές θεωρίας γράφων παρέχει ισχυρούς, αντικειμενικούς βιοδείκτες για την εξέλιξη της νόσου, τη σοβαρότητα και την ανταπόκριση στη θεραπεία, προσφέροντας γνώσεις για την υποκείμενη παθολογία σε επίπεδο δικτύου [159, 193, 200].

5.3.3 Οργάνωση "Rich-Club": Ορισμός, λειτουργία και σημασία στη μεταφορά πληροφορίας

Το φαινόμενο "rich-club" περιγράφει μια διακριτική οργανωτική ιδιότητα των εγκεφαλικών δικτύων, όπου οι εξαιρετικά κεντρικοί κόμβοι (π.χ., αυτοί με υψηλό βαθμό συνδεσιμότητας) τείνουν να διασυνδέονται πυκνά μεταξύ τους, σχηματίζοντας ένα κεντρικό υποδίκτυο. Αυτή η διασύνδεση μεταξύ κόμβων υψηλού βαθμού είναι σημαντικά πυκνότερη από ό,τι θα αναμενόταν τυχαία σε ένα τυχαιοποιημένο δίκτυο. [161, 186].

Η οργάνωση rich-club είναι ένα πανταχού παρόν χαρακτηριστικό, που παρατηρείται σε διάφορα είδη και κλίμακες έρευνας. Βρίσκεται ουσιαστικά σε όλα τα δεδομένα δομικής συνδεσιμότητας, υποδηλώνοντας ότι αποτελεί ένα θεμελιώδες και διακριτικό χαρακτηριστικό των βιολογικών συστημάτων με δυνατότητες επεξεργασίας πληροφοριών. Στον ανθρώπινο εγκέφαλο, οι περιοχές rich-club και οι συνδέσεις τους εντός των δομικών δικτύων υποτίθεται ότι χρησιμεύουν ως μια κρίσιμη ραχοκοκαλιά συνδεσιμότητας [195].

Λειτουργία και Σημασία για τη Μεταφορά Πληροφορίας:

- Κεντρικοποίηση της Κυκλοφορίας του Δικτύου: Ο πυκνός πυρήνας που σχηματίζεται από διασυνδεδεμένους κόμβους υψηλού βαθμού στο rich-club τείνει να κεντρικοποιεί την κυκλοφορία του δικτύου. Προσελκύει το μεγαλύτερο μέρος των σύντομων διαδρομών δικτύου που συνδέουν κόμβους χαμηλότερου βαθμού (περιφερειακούς) μεταξύ τους [186].
- Παγκόσμια Επικοινωνία και Ολοκλήρωση: Αυτή η οργάνωση διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην προώθηση της αποτελεσματικής παγκόσμιας επικοινωνίας και ολοκλήρωσης πληροφοριών σε ολόκληρο το εγκεφαλικό δίκτυο. Οι κόμβοι rich-club και οι αξονικές τους προβολές διευκολύνουν τις

σύντομες οδούς επικοινωνίας και μεσολαβούν στη συνδεσιμότητα μεταξύ κατά τα άλλα διαχωρισμένων λειτουργικών συστημάτων [195].

- Ανταλλαγή Αποδοτικότητας έναντι Κόστους: Το rich-club ενισχύει την επικοινωνία και την αποδοτικότητα του δικτύου. Ωστόσο, αυτή η λειτουργική αξία συνεπάγεται υψηλό βιοφυσικό κόστος, συμπεριλαμβανοντας της καλωδίωσης μεγάλης απόστασης που συνδέει χωρικά κατανεμημένες περιοχές κόμβων και της υψηλής μεταβολικής κατανάλωσης από αυτούς τους εγκεφαλικούς κόμβους [195].
- Ευπάθεια: Λόγω της υψηλής πυκνότητας συνδεσιμότητας και της σημαντικής μεταβολικής τους ζήτησης, οι περιοχές rich-club είναι εγγενώς πιο ευάλωτες σε παθογόνους παράγοντες και διαταραχές. Αυτό συνεπάγεται μια κρίσιμη ανταλλαγή μεταξύ λειτουργικής αξίας, βιοφυσικού κόστους και ευαισθησίας σε ασθένειες [187, 195, 203].

Η οργάνωση rich-club είναι κρίσιμη για την αποτελεσματική παγκόσμια επικοινωνία και ολοκλήρωση. Ωστόσο, οι ίδιες πηγές τονίζουν επίσης το υψηλό κόστος καλωδίωσης και τη μεταβολική της ζήτηση, καθιστώντας την "δαπανηρή" και "πιθανώς ευάλωτη σε παθογόνους παράγοντες". Αυτό δημιουργεί μια άμεση σχέση αιτίας-αποτελέσματος: οι ίδιες ιδιότητες που προσδίδουν βέλτιστη λειτουργική αποδοτικότητα καθιστούν αυτές τις περιοχές ευαίσθητες σε διαταραχές. Στο πλαίσιο ασθενειών που επηρεάζουν τη λευκή ουσία, όπως το γλοιοβλάστωμα, αυτό υποδηλώνει ότι το δίκτυο rich-club θα επηρεαζόταν δυσανάλογα, οδηγώντας σε εκτεταμένες λειτουργικές ελλείψεις ακόμα και αν ο όγκος είναι εντοπισμένος. Η οργάνωση rich-club μπορεί να χρησιμεύσει ως ένας κρίσιμος βιοδείκτης για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου και την πρόβλεψη της πρόγνωσης σε νευρολογικές διαταραχές που επηρεάζουν την ακεραιότητα της λευκής ουσίας. Η διαταραχή της θα μπορούσε να εξηγήσει τις εκτεταμένες γνωστικές διαταραχές που παρατηρούνται σε ασθενείς με φαινομενικά εστιακές βλάβες, υποδηλώνοντας ότι θα πρέπει να αποτελεί πρωταρχικό στόχο για έρευνα και θεραπευτική παρέμβαση [182, 187, 204].

5.3.4 Ερμηνεία των μετρικών σε σχέση με την οργάνωση, την τοπολογία και τη μεταφορά πληροφορίας του δικτύου

Η ερμηνεία των μετρικών γράφων στη νευροαπεικόνιση απαιτεί μια βαθιά κατανόηση των υποκείμενων εγκεφαλικών δικτύων και του συγκεκριμένου ερευνητικού ερωτήματος που τίθεται [184, 193]. Αυτές οι μετρικές παρέχουν συλλογικά μια ποσοτική γλώσσα για την περιγραφή της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης διαχωρισμού και ολοκλήρωσης στον εγκέφαλο: Ένας υψηλός βαθμός κεντρικότητας (degree centrality) ή ισχύς (strength) συνήθως υποδηλώνει μια περιοχή "κόμβου" που διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην επεξεργασία και διανομή πληροφοριών εντός του δικτύου [193]. Ένας χαμηλός συντελεστής ομαδοποίησης (clustering coefficient) μπορεί να υποδηλώνει έλλειψη τοπικής συνδεσιμότητας ή αναποτελεσματική τοπική επεξεργασία στην άμεση γειτονιά μιας περιοχής. Αντίθετα, υψηλή ομαδοποίηση αντανακλά αποτελεσματική τοπική επεξεργασία [193, 199]. Η αρθρωτότητα

(modularity) αντανακλά την οργάνωση του εγκεφάλου σε εξειδικευμένες, πυκνά διασυνδεδεμένες κοινότητες ή modules. Υψηλή αρθρωτότητα υποδηλώνει μια σαφή διαίρεση σε λειτουργικά εξειδικευμένες μονάδες, οι οποίες μπορούν να διοχετεύουν και να περιορίζουν τη ροή των νευρικών σημάτων [161, 198]. Η small-worldness περιγράφει μια βέλτιστη τοπολογία δικτύου που ισορροπεί αποτελεσματικά τη μικρής απόστασης (τοπική) και τη μεγάλης απόστασης (παγκόσμια) συνδεσιμότητα. Μια μείωση στην small-worldness, που συχνά χαρακτηρίζεται από μειωμένη παγκόσμια και τοπική αποδοτικότητα, υποδηλώνει μια ύπουλη ανισορροπία μεταξύ της ολοκλήρωσης και του διαχωρισμού του δικτύου, οδηγώντας σε μειωμένη αποδοτικότητα μεταφοράς πληροφοριών [199, 200, 205]. Αλλοιωμένες κομβικές μετρήσεις κεντρικότητας (nodal centrality measures) (π.χ., κεντρικότητα ενδιάμεσης θέσης) που αφορούν διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, κυρίως εκείνες που σχετίζονται με τον πόνο, τη γνωστική λειτουργία και το συναίσθημα, αποτελούν ενδεικτικές τοπολογικές αλλαγές σε ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο [206, 207]. Συνολικά, οι αλλαγές σε αυτές τις μετρικές γράφων συσχετίζονται σταθερά με νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές, αντανακλώνοντας αλλοιωμένη τοπολογία εγκεφαλικού δικτύου και μειωμένη μεταφορά πληροφοριών [184, 187]. Αυτές οι συγκεκριμένες εγκεφαλικές αλλαγές είναι εξαιρετικά πολύτιμες για την αποκάλυψη πιθανών μηχανισμών ασθενειών, την ανάπτυξη νέων στρατηγικών θεραπείας και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της πρόγνωσης της θεραπείας [180]. Η συνεπής αναφορά συγκεκριμένων αλλοιώσεων μετρικών σε διάφορες νευρολογικές διαταραχές υποδεικνύει άμεσα τη χρησιμότητά τους ως ποσοτικών βιοδεικτών. Αυτές οι μετρικές υπερβαίνουν τις ποιοτικές παρατηρήσεις για να παρέχουν αντικειμενικούς, μετρήσιμους δείκτες δυσλειτουργίας του δικτύου, οι οποίοι μπορούν να συσχετιστούν με κλινικά συμπτώματα, εξέλιξη της νόσου και αποτελέσματα θεραπείας. Σε αντίθεση με τις ποιοτικές παρατηρήσεις, αυτές οι ποσοτικές μετρήσεις επιτρέπουν στατιστικές συγκρίσεις και προγνωστική μοντελοποίηση, ενισχύοντας τις διαγνωστικές και προγνωστικές δυνατότητες. Η ρητή δήλωση ότι αυτές οι αλλαγές είναι "πολύ χρήσιμες στην αποκάλυψη των πιθανών μηχανισμών, στην ανάπτυξη νέων στρατηγικών θεραπείας και στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της πρόγνωσης" υπογραμμίζει το κλινικό τους δυναμικό [208].

Οι μετρικές θεωρίας γράφων προσφέρουν ένα ισχυρό, αντικειμενικό και ποσοτικό πλαίσιο για τον χαρακτηρισμό της υγείας και της παθολογίας του εγκεφαλικού δικτύου. Η εφαρμογή τους διευκολύνει μια βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών της νόσου και παρέχει εφαρμόσιμες γνώσεις για την κλινική πρακτική, προχωρώντας προς την ιατρική ακριβείας στη νευρολογία και την ψυχιατρική [184].

***Πίνακας 5.3.4:** Βασικές Μετρικές Θεωρίας Γράφων και η Νευροβιολογική τους Ερμηνεία*

| Μετρική (Ελληνικά) | Μετρική (English) | Τύπος (Τοπική/Παγκόσμια) | Σύντομος Ορισμός/Υπολογισμός | Νευροβιολογική Ερμηνεία (Οργάνωση, Τοπολογία, |
|-----------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|
| | | | | |

| | | | | |
|--------------------------------|----------------------------|----------------------|--|--|
| | | | | Μεταφορά Πληροφορίας) |
| Βαθμός | Degree | Τοπική (Κομβική) | Αριθμός συνδέσεων ενός κόμβου. | Δείκτης τοπικής συνδεσιμότητας και σημασίας κόμβου. Εντοπίζει κόμβους "κέντρα" (hubs). |
| Ισχύς | Strength | Τοπική (Κομβική) | Άθροισμα των βαρών των συνδέσεων ενός κόμβου. | Ποσοτικοποιεί την συνολική ισχύ των συνδέσεων ενός κόμβου, δείκτης επιρροής. |
| Συντελεστής Ομαδοποίησης | Clustering Coefficient | Τοπική (Κομβική) | Κλάσμα των γειτόνων ενός κόμβου που συνδέονται μεταξύ τους. | Μέτρο τοπικής αποτελεσματικότητας και εξειδικευμένης επεξεργασίας. Υψηλός δείχνει "κλίκες". |
| Χαρακτηριστικό Μήκος Διαδρομής | Characteristic Path Length | Παγκόσμια (Δικτυακή) | Μέσος όρος των συντομότερων διαδρομών μεταξύ όλων των ζευγών κόμβων. | Δείκτης παγκόσμιας ολοκλήρωσης και αποτελεσματικότητας επικοινωνίας σε όλο το δίκτυο. Μικρότερο μήκος = ταχύτερη επικοινωνία. |
| Παγκόσμια Αποδοτικότητα | Global Efficiency | Παγκόσμια (Δικτυακή) | Αντίστροφο του μέσου μήκους συντομότερης διαδρομής μεταξύ όλων των κόμβων. | Συνολική ικανότητα του δικτύου να μεταδίδει πληροφορίες αποτελεσματικά. Υψηλή δείχνει βέλτιστη ολοκλήρωση. |
| Τοπική Αποδοτικότητα | Local Efficiency | Τοπική (Κομβική) | Αποδοτικότητα επικοινωνίας μεταξύ ενός κόμβου και των άμεσων γειτόνων του. | Αξιολογεί πόσο αποτελεσματικά επικοινωνούν οι γείτονες ενός κόμβου μεταξύ τους. Μειωμένη δείχνει έλλειψη τοπικής συνδεσιμότητας. |

| | | | | |
|------------------------|---------------------------|----------------------|--|---|
| Ενδιάμεση Κεντρικότητα | Betweenness Centrality | Τοπική (Κομβική) | Κλάσμα όλων των συντομότερων διαδρομών που περνούν μέσω ενός κόμβου. | Αναδεικνύει κόμβους που λειτουργούν ως "γέφυρες" ή "σημεία συμφόρησης" στη ροή πληροφοριών. Υψηλή δείχνει κρίσιμο ρόλο στην παγκόσμια επικοινωνία. |
| Συντελεστής Συμμετοχής | Participation Coefficient | Τοπική (Κομβική) | Ποικιλομορφία των συνδέσεων ενός κόμβου σε διαφορετικά modules. | Εντοπίζει κόμβους που συνδέουν διαφορετικές λειτουργικές κοινότητες, διευκολύνοντας την ολοκλήρωση μεταξύ modules. |
| Αρθρωτότητα | Modularity | Παγκόσμια (Δικτυακή) | Βαθμός διαίρεσης του δικτύου σε πυκνά συνδεδεμένες κοινότητες (modules). | Αντικατοπτρίζει την λειτουργική εξειδίκευση του εγκεφάλου και την οργάνωση σε υποσυστήματα. Υψηλή δείχνει σαφή διαχωρισμό. |
| Small-worldness | Small-worldness | Παγκόσμια (Δικτυακή) | Ισορροπία μεταξύ υψηλής τοπικής ομαδοποίησης και μικρών μηκών διαδρομής. | Βέλτιστη αρχιτεκτονική δικτύου που επιτρέπει αποτελεσματική τοπική επεξεργασία και γρήγορη παγκόσμια επικοινωνία. Διαταραχή συσχετίζεται με γνωστική έκπτωση. |
| Συντελεστής Rich-Club | Rich-Club Coefficient | Παγκόσμια (Δικτυακή) | Τάση των κόμβων υψηλού βαθμού να συνδέονται πυκνά μεταξύ τους. | Αναδεικνύει έναν κεντρικό πυρήνα "κόμβων" που είναι κρίσιμος για την παγκόσμια επικοινωνία και ολοκλήρωση, αλλά είναι επίσης |

5.4 Ανατομική συνδεσιμότητα με δεδομένα απεικόνισης του τανυστή της διάχυσης (DTI)

5.4.1 Αρχές και Εξέλιξη της DTI

Η απεικόνιση τανυστή διάχυσης (DTI) είναι μια τεχνική μαγνητικής τομογραφίας (MRI) που επιτρέπει τη μέτρηση της διάχυσης του νερού στους ιστούς, και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη μελέτη των δεσμίδων λευκής ουσίας. Η αρχή της DTI βασίζεται στην ανισότροπη διάχυση των μορίων του νερού στη λευκή ουσία, η οποία οφείλεται στην παρουσία αξόνων και ελύτρων μυελίνης. Αυτή η ανισοτροπία ποσοτικοποιείται χρησιμοποιώντας τον τανυστή διάχυσης, μια μαθηματική κατασκευή που περιγράφει την τρισδιάστατη κατανομή της διάχυσης του νερού. Η DTI εισήχθη στα μέσα της δεκαετίας του 1990, βασισμένη σε προηγούμενες τεχνικές απεικόνισης σταθμισμένης διάχυσης (DWI). Η ανάπτυξη της DTI αποτέλεσε ένα σημαντικό ορόσημο στη νευροαπεικόνιση, καθώς επέτρεψε τη μη επεμβατική χαρτογράφηση των δεσμίδων λευκής ουσίας στον εγκέφαλο. Με την πάροδο των ετών, η DTI έχει εξελιχθεί με τις προόδους στην τεχνολογία MRI, συμπεριλαμβανομένων βελτιώσεων στο σχεδιασμό των πηνίων βαθμίδας, στην ανάπτυξη ακολουθιών παλμών (όπως single-shot EPI, multi-shot EPI, readout-segmented EPI, diffusion-weighted spin-echo sequence) και στους αλγόριθμους επεξεργασίας εικόνας [209].

Η ικανότητα της DTI να μετρά την ανισότροπη διάχυση του νερού αντανακλά άμεσα τη μικροδομική οργάνωση της λευκής ουσίας, συμπεριλαμβανομένων των αξόνων και της μυελίνης. Αυτό σημαίνει ότι η DTI δεν δείχνει απλώς πού βρίσκονται οι δεσμίδες, αλλά παρέχει επίσης ποσοτικές πληροφορίες για την ακεραιότητά τους, όπως η κλασματική ανισοτροπία (FA). Αυτή η μικροδομική ευαισθησία είναι κρίσιμη για τη χρησιμότητά της στην παθολογία. Συνεπώς, η DTI παρέχει ένα μη επεμβατικό μέσο για την αξιολόγηση λεπτών βλαβών ή αναδιοργανώσεων της λευκής ουσίας που ενδέχεται να μην είναι ορατές σε συμβατικές εικόνες MRI, καθιστώντας την ανεκτίμητη για την έγκαιρη ανίχνευση και παρακολούθηση νευρολογικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένων των όγκων του εγκεφάλου [209].

5.4.2 Δεματογραφία: Ανακατασκευή λευκής ουσίας

Η δεματογραφία είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται για την οπτικοποίηση και ανάλυση των δεσμίδων λευκής ουσίας με βάση δεδομένα DTI [209]. Ανακατασκευάζει τις τροχιές των νευρικών ιών ανιχνεύοντας τις οδούς που προκύπτουν από την ανισότροπη διάχυση του νερού. Η τεχνική βασίζεται στην ανάλυση των προτύπων διάχυσης για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τον προσανατολισμό και την τροχιά των νευρικών ιών, επιτρέποντας τη δημιουργία λεπτομερών χαρτών εγκεφαλικής συνδεσιμότητας [174].

Οι εφαρμογές της δεματογραφίας περιλαμβάνουν: Χαρτογράφηση της δομικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου. Σχεδιασμός νευροχειρουργικών επεμβάσεων με τον εντοπισμό κρίσιμων δεσμίδων λευκής ουσίας που πρέπει να διατηρηθούν. Μελέτη των αλλαγών στις δεσμίδες λευκής ουσίας που σχετίζονται με νευρολογικές διαταραχές [209].

Η δεματογραφία αποτελεί την ουσιαστική γέφυρα μεταξύ των ακατέργαστων δεδομένων DTI διάχυσης και των "ακμών" ενός δομικού εγκεφαλικού δικτύου. Μεταφράζει τα μικροσκοπικά πρότυπα διάχυσης του νερού σε μακροσκοπικές οδούς λευκής ουσίας, οι οποίες στη συνέχεια αποτελούν τη βάση για τον ορισμό των συνδέσεων μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου (κόμβων). Η ακρίβεια και η αξιοπιστία των αλγορίθμων δεματογραφίας επηρεάζουν άμεσα την ποιότητα και την εγκυρότητα του παραγόμενου δομικού συνδεσιώματος [210].

5.4.3 Κατασκευή πινάκων δομικής συνδεσιμότητας από δεδομένα DTI (Αριθμός Ινών, Μήκος, Κλασματική Ανισοτροπία)

Η δομική συνδεσιμότητα μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου μετράται συχνά από τον αριθμό των δεσμίδων ινών λευκής ουσίας που τις συνδέουν (αριθμός δεσμίδων) [211]. Άλλα χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της ισχύος της σύνδεσης περιλαμβάνουν το μήκος των δεσμίδων ή τις τιμές της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) [211].

Μέθοδοι ενσωμάτωσης αυτών των μετρικών σε πίνακες συνδεσιμότητας:

Αριθμός Ινών (Tract Count): Η απλούστερη μέθοδος, συχνά βασισμένη στην αριθμητική πρόσθεση των δεσμίδων [211].

Μήκος Ινών (Tract Length): Μπορεί να ενσωματωθεί χρησιμοποιώντας μια αναλογία μοντέλου ηλεκτρικού κυκλώματος, όπου η ισχύς της σύνδεσης είναι αντιστρόφως ανάλογη με την αντίσταση, και η αντίσταση σχετίζεται με το μήκος της δεσμίδας [211]. Μεγαλύτερες δεσμίδες μπορεί να υποδηλώνουν υψηλότερη αντίσταση ή χαμηλότερη ισχύ.

Κλασματική Ανισοτροπία (Fractional Anisotropy - FA): Η FA παρέχει πρόσθετες δομικές πληροφορίες. Υψηλότερες τιμές FA κατά μήκος ενός τμήματος δεσμίδας υποδηλώνουν πιο σταθερά εκτιμώμενα και δυνητικά πιο άθικτα τμήματα [211]. Η FA μπορεί να ενσωματωθεί μοντελοποιώντας την αντίσταση αντιστρόφως ανάλογη με την FA και ανάλογη με το μήκος του τμήματος [211].

Ορισμός Κόμβων: Τα κέντρα μάζας των διαμερισματοποιημένων περιοχών φαιάς ουσίας συχνά λαμβάνονται ως κόμβοι του δικτύου.

Η απλή καταμέτρηση των δεσμίδων παρέχει ένα δυαδικό ή απλό σταθμισμένο μέτρο παρουσίας/ισχύος σύνδεσης. Ωστόσο, η ενσωμάτωση του μήκους των δεσμίδων και

της FA προσθέτει κρίσιμη ποσοτική λεπτομέρεια. Το μήκος σχετίζεται με το κόστος καλωδίωσης και την καθυστέρηση επικοινωνίας, ενώ η FA αντανακλά τη μικροδομική ακεραιότητα. Η αναλογία του ηλεκτρικού κυκλώματος είναι ένας εξελιγμένος τρόπος συνδυασμού αυτών των ιδιοτήτων σε μια ενιαία μέτρηση "ισχύος", υπερβαίνοντας τις απλές μετρήσεις σε μια πιο βιολογικά ενημερωμένη αναπαράσταση της συνδεσιμότητας. Η επιλογή του σχήματος στάθμισης (αριθμός δεσμίδων, μήκος, FA ή συνδυασμοί) επηρεάζει σημαντικά την προκύπτουσα τοπολογία του δικτύου και τις επακόλουθες αναλύσεις θεωρίας γράφων. Για κλινικές εφαρμογές, η επιλογή της πιο βιολογικά σχετικής στάθμισης είναι πρωταρχικής σημασίας για τον ακριβή χαρακτηρισμό της νόσου [211].

5.5 Κλινική σημασία της ανατομικής συνδεσιμότητας στα Γλοιοβλαστώματα (Διάγνωση, Θεραπεία, Πρόγνωση)

Η ανατομική συνδεσιμότητα, όπως αξιολογείται μέσω της DTI και των μετρικών θεωρίας γράφων, έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις στη διαχείριση των γλοιοβλαστωμάτων. Όσον αφορά τη διάγνωση η ευαισθησία της DTI στην αξιολόγηση των μικροδομικών αλλαγών διευκολύνει τον εντοπισμό της εξέλιξης του GBM ακόμη και πριν γίνει ορατή σε συμβατική απεικόνιση [212]. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πιο έγκαιρη διάγνωση της υποτροπής. Οι μετρικές DTI είναι πολύτιμες για την καθοδήγηση του χειρουργικού σχεδιασμού, εντοπίζοντας κρίσιμες δεσμίδες λευκής ουσίας που πρέπει να διατηρηθούν. Αυτό ελαχιστοποιεί τις γνωστικές ελλείψεις μετά την επέμβαση [213]. Το DTI-based connectomics μπορεί να προβλέψει τις μεταναστευτικές οδούς του όγκου σε μια θέση υποτροπής, ενημερώνοντας τον ακτινοθεραπευτικό σχεδιασμό για τη στόχευση διηθητικών περιοχών [212]. Αυτό μετατοπίζει την προσέγγιση προς "στρατηγικές θεραπείας προσαρμοσμένες στον κίνδυνο και λαμβάνοντας υπόψη τις δεσμίδες". Οι μετρικές DTI μπορούν να είναι χρήσιμες για την πρόβλεψη της εξέλιξης του GBM και την ενημέρωση της μακροχρόνιας παρακολούθησης. Οι αλλοιώσεις στα δίκτυα γράφων συσχετίζονται με γνωστική έκπτωση και χειρότερη συνολική επιβίωση [213]. Η κλινική χρησιμότητα της DTI στο GBM δεν αφορά απλώς την εμφάνιση βλάβης, αλλά την πρόβλεψη της εξέλιξης και την καθοδήγηση των παρεμβάσεων. Η ικανότητα ανίχνευσης υποκλινικής διήθησης και πρόβλεψης των οδών υποτροπής μετατρέπει την DTI από ένα περιγραφικό εργαλείο σε ένα προγνωστικό [212]. Αυτό υποστηρίζει άμεσα την έννοια της "εξατομικευμένης νευρο-ογκολογίας", όπου η θεραπεία προσαρμόζεται στη μοναδική διαταραχή του δικτύου του ατόμου. Η DTI-based connectomics κινείται προς το να γίνει ένα τυπικό εργαλείο στην κλινική διαχείριση του GBM, επιτρέποντας πιο ακριβείς χειρουργικές εκτομές, στοχευμένα πεδία ακτινοβολίας και βελτιωμένες προγνωστικές αξιολογήσεις, με απώτερο στόχο τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών και της ποιότητας ζωής τους.

Κεφάλαιο 6: Σκοπός και Στόχοι της Διατριβής

Η παρούσα διδακτορική διατριβή επικεντρώνεται στη διερεύνηση του γλοιοβλαστώματος (GBM), του συχνότερου και πλέον επιθετικού πρωτοπαθούς κακοήθους όγκου του εγκεφάλου στους ενήλικες. Παρά τις προόδους στην χειρουργική αντιμετώπιση και στις συνδυασμένες θεραπείες χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, η πρόγνωση των ασθενών παραμένει φτωχή, με μέση επιβίωση που σπάνια υπερβαίνει τους 15 μήνες.

Υφιστάμενα ερευνητικά κενά

Η διεθνής βιβλιογραφία έχει επισημάνει ότι τα κύρια όρια της τρέχουσας κλινικής πρακτικής έγκεινται στην αδυναμία των τυπικών νευροαπεικονιστικών τεχνικών να ανιχνεύσουν μικροδομικές και συνδεσμικές αλλοιώσεις σε εγκεφαλικές περιοχές απομακρυσμένες από τον πρωτοπαθή όγκο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το φαινόμενο της διηθητικής εξάπλωσης των GBM μέσω λευκής ουσίας, το οποίο μπορεί να επηρεάσει το υγιές ημισφαίριο, διαφεύγοντας της ανίχνευσης με τις συμβατικές μεθόδους.

Επιπλέον, οι μέχρι σήμερα μελέτες είτε εστίαζαν μόνο στη λειτουργική συνδεσιμότητα είτε περιλάμβαναν ετερογενείς πληθυσμούς με διαφορετικούς βαθμούς γλοιωμάτων. Λείπουν συνδυαστικές προσεγγίσεις που να εξετάζουν ταυτόχρονα τη φλοιϊκή μορφολογία (πάχος, επιφάνεια) και τις μικροδομικές συνδέσεις του εγκεφάλου, συνδέοντας αυτά τα δεδομένα με μοριακούς δείκτες επιθετικότητας όπως ο Ki-67.

Ερευνητικά ερωτήματα

Η διατριβή επιχειρεί να απαντήσει στα εξής θεμελιώδη ερωτήματα:

1. Ποιες μικροδομικές και συνδεσμικές αλλαγές παρατηρούνται στο αντίπλευρο-''υγιές'' ημισφαίριο ασθενών με IDH-wildtype GBM;
2. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των απεικονιστικών αυτών δεικτών (π.χ. φλοιϊκή επιφάνεια, κεντρικότητα δικτύου) και της συνολικής επιβίωσης ή της έκφρασης του δείκτη Ki-67;
3. Πώς μπορούν τα πολυπαραμετρικά ραδιομικά χαρακτηριστικά (radiomics) από diffusion και perfusion MRI να βελτιώσουν τα προγνωστικά μοντέλα επιβίωσης σε σύγκριση με τα κλασικά χαρακτηριστικά απεικόνισης;

Θεωρητική σημασία

Η συμβολή της διατριβής έγκειται στη διεύρυνση της θεωρητικής γνώσης για τους μηχανισμούς νευροπλαστικότητας και την τοπολογική αναδιοργάνωση του εγκεφάλου υπό την επίδραση υψηλής επιθετικότητας νεοπλασματικών βλαβών. Η αποκάλυψη των τρόπων με τους οποίους ο εγκέφαλος επιχειρεί να αντισταθμίσει λειτουργικά την απώλεια μέσω δομικών και συνδεσμικών προσαρμογών μπορεί να ανοίξει νέους ορίζοντες κατανόησης της αλληλεπίδρασης μεταξύ όγκου και ξενιστή.

Πρακτική σημασία

Σε πρακτικό επίπεδο, τα αποτελέσματα της διατριβής ενδέχεται να θέσουν τις βάσεις για την εισαγωγή νέων βιοδεικτών βασισμένων σε προηγμένες τεχνικές MRI και radiomics. Αυτοί οι βιοδείκτες μπορούν να ενταχθούν σε προεγχειρητικά διαγνωστικά πρωτόκολλα, βελτιώνοντας την πρόγνωση και εξατομικεύοντας τον θεραπευτικό σχεδιασμό. Επιπλέον, η δυνατότητα μη επεμβατικής εκτίμησης της επιθετικότητας του όγκου περιορίζει την ανάγκη για επαναλαμβανόμενες βιοψίες, προσφέροντας ασφάλεια και ακρίβεια.

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΛΕΤΗ I : Πρόβλεψη επιβίωσης στο γλοιοβλάστωμα: Συμπεράσματα από MRI ραδιομικά χαρακτηριστικά

1. Εισαγωγή

Το γλοιοβλάστωμα (GBM) είναι ο συχνότερος και πιο επιθετικός πρωτοπαθής κακοήθης όγκος εγκεφάλου στους ενήλικες, αντιστοιχώντας στο 14,5% όλων των όγκων ΚΝΣ και στο 48,6% των κακοήθων όγκων ΚΝΣ. Σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση του ΠΟΥ, όλα τα GBM θεωρούνται τύπου wild-IDH. Παρά τις προόδους στην χειρουργική αντιμετώπιση και χημειο-ακτινοθεραπεία, η πρόγνωση παραμένει πτωχή: διάμεση επιβίωση ~15 μήνες, με ~40% επιβίωση στον πρώτο χρόνο από τη διάγνωση και 17% στον δεύτερο χρόνο [214, 215].

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναγνωρισθεί πολλοί πιθανοί προγνωστικοί μοριακοί δείκτες της επιβίωσης των ασθενών με GBM. Ωστόσο οι δείκτες αυτοί απαιτούν τη διενέργεια βιοψιών, που γίνονται συνήθως μόνο μία φορά και μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν όλη τη μάζα του όγκου, ιδιαίτερα δεδομένης της έντονης ετερογένειας και δυναμικής του GBM [216–218]. Για αυτό το λόγο απαιτούνται μη επεμβατικές μέθοδοι πρόγνωσης που να μπορούν αν χρειαστεί να επαναληφθούν και να χαρακτηρίσουν αξιόπιστα τον συνολικό όγκο.

Η τεχνική της μαγνητικής τομογραφίας αποτελεί την κατ' εξοχήν απεικονιστική μέθοδο του GBM. Με συμβατικές και εξειδικευμένες ακολουθίες παρέχει πληροφορίες για την εντόπιση, τη μορφολογία, το μέγεθος και για τις περιοχές που έχουν αυξημένη κυτταροβρίθεια και αυξημένη αγγείωση [219, 220]. Χρησιμοποιώντας αυτές τις ακολουθίες η ραδιομική ανάλυση, παρέχοντας εκτεταμένη ποσοτική ανάλυση των ιατρικών εικόνων, εξάγει πολλαπλούς δείκτες που περιγράφουν το μέγεθος, το σχήμα και την εσωτερική ετερογένεια του όγκου. Στη συνέχεια εφαρμόζονται στατιστικές μέθοδοι για να επιλεγούν οι κατάλληλοι ραδιομικοί δείκτες και τα κατάλληλα μαθηματικά μοντέλα, με τελικό σκοπό την ακριβή διάγνωση, το σχεδιασμό της θεραπείας και την παρακολούθηση με εξατομικευμένο τρόπο των ασθενών με GBM [221–223].

Στην πρόσφατη βιβλιογραφία, έχει υπάρξει σημαντική ερευνητική προσπάθεια που στοχεύει στον εντοπισμό δεικτών επιβίωσης που βασίζονται στην ποσοτική ανάλυση εικόνων μαγνητικής τομογραφίας. Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν ότι τα παραγόμενα προγνωστικά μοντέλα της επιβίωσης βελτιώνονται όταν οι ποσοτικοί δείκτες προέρχονται από εξειδικευμένες ακολουθίες που παρέχουν πολλαπλές παραμέτρους, όπως οι ακολουθίες διάχυσης και αιμάτωσης, αντί να προέρχονται μόνο από συμβατικές ακολουθίες όπως οι T2WI, FLAIR, T1WI και T1CE [224]. Ωστόσο, πολλές από αυτές τις μελέτες επιβίωσης είχαν σαφή μειονεκτήματα. Κάποιες εστίασαν σε μία μόνο περιοχή του όγκου (π.χ. εμπλουτιζόμενο τμήμα του όγκου) αγνοώντας άλλες

ενδιαφέρουσες περιοχές (π.χ. το μη εμπλουτιζόμενο τμήμα του όγκου ή το οίδημα). Άλλες εξέτασαν την επιβίωση σε ετερογενείς πληθυσμούς διαφορετικών βαθμών γλοιωμάτων εισάγοντας μεγάλη διασπορά στα δεδομένα τους [224–228].

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να υπερβεί τα μειονεκτήματα των προηγούμενων μελετών. Σκοπός της ήταν η αξιολόγηση ενός ομοιογενούς πληθυσμού νεοδιαγνωσθέντων GBM για την ανάδειξη ραδιομικών προγνωστικών δεικτών επιβίωσης χρησιμοποιώντας εξειδικευμένες ακολουθίες αιμάτωσης και διάχυσης. Επιπλέον αναλύθηκαν ξεχωριστά πολλαπλές υποπεριοχές των χαρτών διάχυσης/αιμάτωσης ώστε να διερευνηθεί ο ρόλος των λειτουργικών και μικροδομικών ιδιοτήτων τους στην επιβίωση.

2. Υλικά και Μέθοδοι

2.1 Συμμετέχοντες

Συνολικά στη μελέτη εντάχθηκαν αναδρομικά 155 ασθενείς με GBM οι οποίοι απεικονίστηκαν σε μαγνητικό τομογράφο τομογράφο 1,5T στο χρονικό διάστημα Μάρτιος 2005–Μάιος 2015. Οι 38 (μ.ό. ηλικίας $62,2 \pm 13,1$ έτη, 19 άνδρες/19 γυναίκες) αποτέλεσαν την ομάδα εκπαίδευσης του μοντέλου επιβίωσης, πληρώνοντας τα κάτωθι κριτήρια εισαγωγής: (α) ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένο GBM τύπου IDH-wild-type (σύμφωνα με τον ΠΟΥ για όγκους του ΚΝΣ), (β) απεικόνιση διάχυσης και αιμάτωσης ≥ 1 εβδομάδα πριν το χειρουργείο, (γ) καλή ποιότητα MRI χωρίς τεχνουργήματα (artefacts), (δ) χωρίς ιστορικό όγκων/χειρουργείου εγκεφάλου, (ε) με επικρατούσα μη-αιμορραγική αλλοίωση, (στ) χωρίς προηγηθείσα θεραπεία, (ζ) με πλήρη κλινικά δεδομένα, (η) με ηλικία >18 έτη. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν το ίδιο θεραπευτικό σχήμα: μακροσκοπικά ολική εκτομή + χημειοθεραπεία + ακτινοθεραπεία. Για εξωτερική επικύρωση επιλέχθηκαν 11 ασθενείς (μ.ό. $59,3 \pm 7,9$, 6 άνδρες/5 γυναίκες) με τα ίδια κριτήρια, νοσηλευθέντες 08/2017–01/2022 και απεικονισμένοι σε 3T. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (3944/8 Φεβρουαρίου 2024). Έγινε απαλλαγή από την απαίτηση λήψης ενημερωμένης συγκατάθεσης. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι.

2.2 Απεικόνιση

Τα απεικονιστικά δεδομένα εκπαίδευσης του μοντέλου επιβίωσης αποκτήθηκαν πριν τη θεραπεία σε τομογράφο 1,5T (Gyrosan Intera, Philips). Τα απεικονιστικά δεδομένα επικύρωσης του μοντέλου επιβίωσης αποκτήθηκαν σε τομογράφο 3T (Ingenia CX; Philips Medical Systems).

Πρωτόκολλα MRI

A. Πρωτόκολλο MRI για μονάδα 1.5T (Gyrosan Intera; Philips Medical Systems):

- Ακολουθία T2W turbo spin echo (TR/TE: 3,000/90, μήτρα: 250×250, πεδίο όρασης (FOV): 230×230 mm, πάχος τομής: 6 mm, διάκενο: 0,6 mm).
- Ακολουθία FLAIR (TR/TE: 6300/120, χρόνος αντιστροφής: 2150 ms, FOV: 250×250 mm, μήτρα: 250×250, πάχος τομής: 6 mm, διάκενο: 0,6 mm).
- Ακολουθία T1W υψηλής ανάλυσης (1×1×1 mm³) τρισδιάστατη spoiled gradient-echo (TR/TE: 25/4.6, μήτρα: 256×228, FOV: 220×220 mm) με και χωρίς ενδοφλέβια έγχυση γαδολινίου (Gd), η οποία χρησιμοποιήθηκε για δομική απεικόνιση.
- Ακολουθία T2* gradient-echo, multi-shot EPI (TR/TE: 702/30, FOV: 250×250 mm, μήτρα: 128×128, πάχος τομής: 7 mm, διάκενο: 0, δυναμικές λήψεις: 50, χρόνος απεικόνισης ανά δυναμική λήψη: 2,1 s). Τυπικά χορηγήθηκε 0,1 mmol/kg γαδολινίου μέσω ενδοφλέβιου καθετήρα διαμέτρου 18G με ρυθμό 5 cc/s. Η ακολουθία χρησιμοποιήθηκε για απεικόνιση αιμάτωσης (perfusion).
- Single-shot ακολουθία spin-echo echo-planar (TR/TE: 9807/131 ms, FOV: 230×230 mm, μήτρα: 128×128, πάχος τομής: 3 mm, μέγιστη τιμή b: 1000 s/mm², 16 μη ευθυγραμμισμένες κατευθύνσεις διάχυσης, διάκενο τομών: 0 mm), η οποία χρησιμοποιήθηκε για την απεικόνιση του τανυστή διάχυσης (DTI).

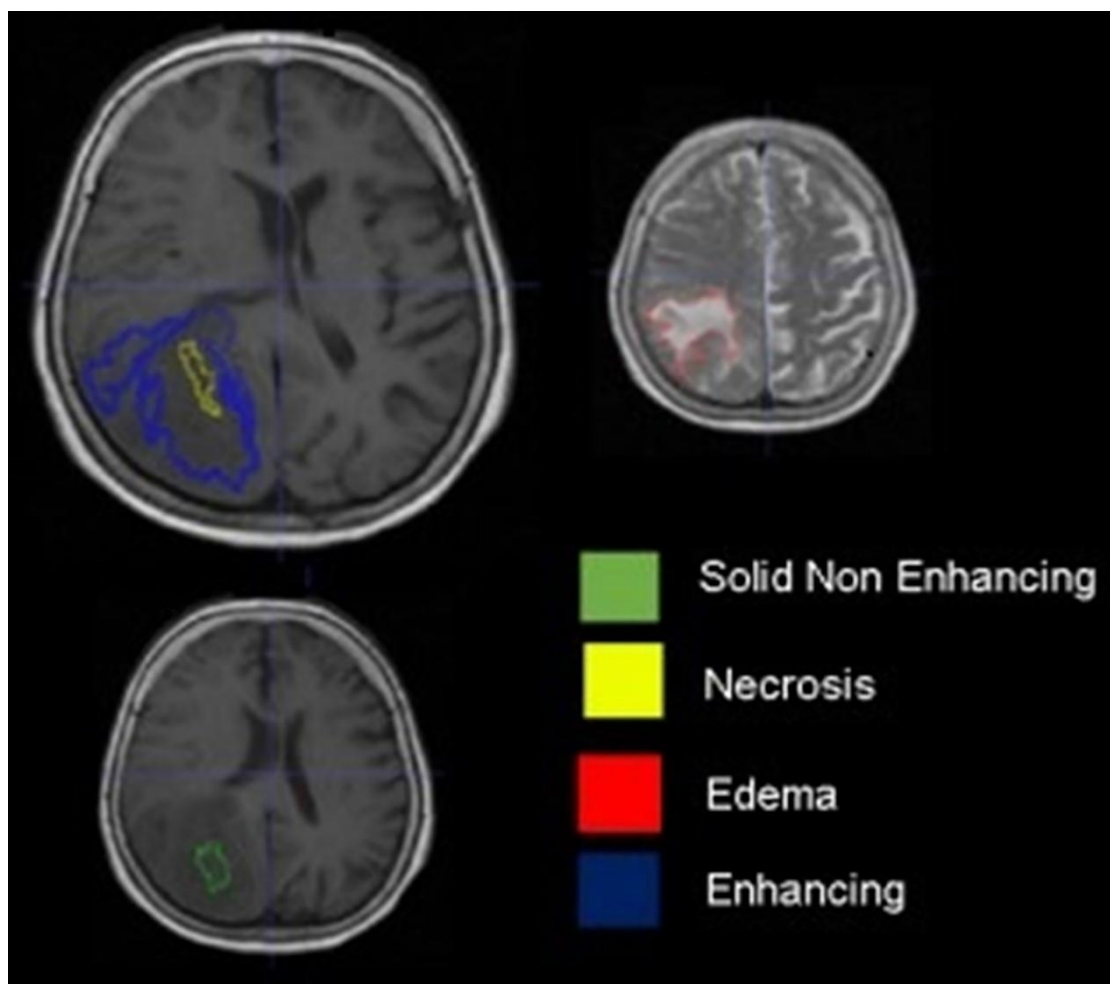
B. Πρωτόκολλο MRI για μονάδα 3T (Ingenia CX; Philips Medical Systems):

- Ακολουθία T2W turbo spin echo (TR/TE: 2.945/80, μήτρα: 576×576, FOV: 230×230 mm, πάχος τομής: 4 mm, διάκενο: 1 mm).
- Ακολουθία FLAIR (TR/TE: 4800/261, χρόνος αντιστροφής: 1650 ms, FOV: 251×251 mm, μήτρα: 248×248, πάχος τομής: 1 mm, διάκενο: -0,6 mm).
- Ακολουθία T1W υψηλής ανάλυσης (1×1×1 mm³) τρισδιάστατη spoiled gradient-echo (TR/TE: 7.9/3.5, μήτρα: 560×560, FOV: 240×240 mm) με και χωρίς ενδοφλέβια έγχυση Gd, η οποία χρησιμοποιήθηκε για δομική απεικόνιση.
- Ακολουθία T2* gradient-echo, multi-shot EPI (TR/TE: 1970/40, FOV: 224×224 mm, μήτρα: 128×128, πάχος τομής: 4 mm, διάκενο: 0, δυναμικές λήψεις: 50, χρόνος απεικόνισης ανά δυναμική λήψη: 2 s). Τυπικά χορηγήθηκε 0,1 mmol/kg γαδολίνιο μέσω ενδοφλέβιου καθετήρα 18G με ρυθμό 5 cc/s. Η ακολουθία χρησιμοποιήθηκε για την απεικόνιση της αιμάτωσης.
- Single-shot ακολουθία spin-echo echo-planar (TR/TE: 2812/80 ms, FOV: 204×204 mm, μήτρα: 128×128, πάχος τομής: 2,5 mm, μέγιστη τιμή b: 1000 s/mm², 16 μη ευθυγραμμισμένες κατευθύνσεις διάχυσης, διάκενο τομών: 0 mm), η οποία χρησιμοποιήθηκε για την απεικόνιση του τανυστή της διάχυσης (DTI).

2.3 Επεξεργασία εικόνας

Οι χάρτες αιμάτωσης rCBV, rCBF, MTT υπολογίσθηκαν με το πακέτο λογισμικού DSC-MRI [229]. Κατά τον υπολογισμό των χαρτών αιμάτωσης η συνάρτηση αρτηριακής εισόδου (AIF, Arterial Input Function) επιλέχθηκε ημι-αυτόματα και εφαρμόστηκε διόρθωση εξαγγείωσης του σκιαγραφικού [230]. Η ανάλυση της ακολουθίας DTI έγινε με το πακέτο FSL 6.0. Στο στάδιο της προ-επεξεργασίας έγινε: α) ευθυγράμμιση των εικόνων στις εικόνες με b=0, β) διόρθωση των γεωμετρικών

παραμορφώσεων και αλλοιώσεων του σήματος των εικόνων λόγω της παρουσίας δινορευμάτων (eddy currents), γ) αφαίρεση/απομόνωση του εγκεφαλικού ιστού από τις υπόλοιπες δομές του κεφαλιού (κυρίως το κρανίο, το δέρμα και τον εξωτερικό ιστό). Στο επόμενο βήμα εφαρμόστηκε το μοντέλο του ταυστή στα δεδομένα της διάχυσης και υπολογίστηκαν οι χάρτες MD, FA, AD, RD. Κατόπιν τμηματοποιήθηκαν ημι-αυτόματα τέσσερις υποπεριοχές (συμπαγής μη-εμπλουτιζόμενη, εμπλουτιζόμενη, νεκρωτική, οίδημα) στις ακολουθίες T1W, T1CE, T2W, FLAIR από ένα νευροακτινολόγο (4 έτη εμπειρίας) με το εργαλείο ITK-SNAP. Για κάθε υποπεριοχή παρήχθησαν 3D μάσκες ευθυγραμμισμένες στην T1W. Έπειτα, οι T1W ευθυγραμμίστηκαν στις εικόνες διάχυσης με $b=0$ και στις εικόνες του πρώτου δυναμικού της αιμάτωσης χρησιμοποιώντας ομοπαράλληλους (affine) μετασχηματισμούς του λογισμικού πακέτου SPM. Οι μετασχηματισμοί αυτοί εφαρμόστηκαν στις μάσκες των 4 υποπεριοχών που ήταν ευθυγραμμισμένες στην T1W, παράγοντας τις αντίστοιχες μάσκες αιμάτωσης και διάχυσης που καθόρισαν τις τελικές περιοχές ενδιαφέροντος για τη ραδιομική ανάλυση.



Σχήμα 1. Τμηματοποίηση GBM σε 4 υποπεριοχές χρησιμοποιώντας T1W (αριστερά) και T2W (δεξιά).

2.4 Ραδιομική ανάλυση

Για κάθε τύπο ιστού και για κάθε χάρτη διάχυσης και αιμάτωσης εξήχθησαν ραδιομικοί δείκτες με το πακέτο λογισμικού PyRadiomics [231]. Από τις εικόνες T1W (υψηλής ανάλυσης) εξήχθησαν 14 δείκτες σχήματος. Για τους τρεις ιστούς (συμπαγής, εμπλουτιζόμενος, οίδημα) και για κάθε χάρτη (MD, FA, AD, RD, rCBV, rCBF, MTT) εξήχθησαν 18 δείκτες πρώτης τάξης και 68 δείκτες υφής δεύτερης τάξης (GLCM 22, GLRLM 16, GLSZM 16, GLDM 14). Η νεκρωτική περιοχή, αν και ορατή, δεν συμπεριλήφθηκε στη «δεύτερη στάθμη» λόγω συχνής εμφάνισης αναξιόπιστων τιμών στους χάρτες διάχυσης/αιμάτωσης. Συνολικά εξήχθησαν ανά εξεταζόμενο 1862 ραδιομικοί δείκτες.

2.5 Στατιστική ανάλυση

Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού R (έκδοση 4.2.1, R Core Team, Βιέννη, Αυστρία) και των αντίστοιχων πακέτων του. Το φύλο δεν συμπεριελήφθη ως παράμετρος στην ανάλυση, καθώς δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις καμπύλες επιβίωσης Kaplan–Meier μεταξύ ανδρών και γυναικών (έλεγχος log-rank, $p = 0,295$). Για την επιλογή των κατάλληλων δεικτών πριν από την πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης εφαρμόστηκαν δύο διαδοχικά βήματα.

Στο πρώτο βήμα, αφαιρέθηκαν οι δείκτες που εμφάνιζαν υψηλή μεταξύ τους συσχέτιση. Αυτή η διαδικασία στόχευε στην αποφυγή της συγγραμμικότητας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ασταθείς εκτιμήσεις στα μοντέλα παλινδρόμησης. Ορίστηκε ως όριο ισχυρής συσχέτισης ο συντελεστής Pearson $r = 0,7$, δηλαδή, εάν ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ δύο χαρακτηριστικών υπερέβαινε το 0,7, τότε ένα από τα δύο αφαιρούνταν, διατηρώντας μόνο έναν αντιπροσωπευτικό δείκτη από κάθε ομάδα ισχυρά συσχετισμένων δεικτών. Για τον εντοπισμό αυτών των περιπτώσεων χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση `findCorrelation` από το πακέτο `caret` του λογισμικού R. Μετά την απομάκρυνση των έντονα συσχετισμένων δεικτών, παρέμειναν 66 μη συσχετισμένοι (ανεξάρτητοι) ραδιομικοί δείκτες.

Στο δεύτερο βήμα, στους εναπομείναντες μη συσχετιζόμενους δείκτες πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης τύπου Cox. Το μοντέλο αναλογικών πιθανοτήτων κινδύνου κατά Cox (Cox proportional-hazards model) είναι μια συνήθης μέθοδος στην ανάλυση επιβίωσης, που εκτιμά τη σχέση μεταξύ διαφόρων παραγόντων (μεταβλητών) και του χρόνου επιβίωσης, λαμβάνοντας υπόψη τη λογοκριμένη πληροφορία (censoring), δηλαδή τις περιπτώσεις όπου ο ακριβής χρόνος του θανάτου δεν είναι γνωστός (π.χ. όταν ο θάνατος δεν έχει συμβεί μέχρι το τέλος της παρακολούθησης ή όταν το άτομο αποχωρεί από τη μελέτη). Για τις μονοπαραγοντικές αναλύσεις με το μοντέλο Cox χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση `coxph` από το πακέτο `Survival` του R. Κάθε δείκτης αξιολογήθηκε ξεχωριστά ως προς τη στατιστική σημαντικότητά του στην πρόγνωση της επιβίωσης. Διατηρήθηκαν για περαιτέρω ανάλυση μόνο οι δείκτες που αναδείχθηκαν ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης ($p < 0,05$ στη μονοπαραγοντική Cox). Μέσω αυτής της διαδικασίας εντοπίστηκαν 25 στατιστικά σημαντικοί ραδιομικοί δείκτες. Η τελική

πολυπαραγοντική ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε εντάσσοντας ως συν-μεταβλητές (covariates) την ηλικία του ασθενούς καθώς και τους 25 επιλεγμένους ραδιομικοί δείκτες σε ένα πολυπαραμετρικό μοντέλο Cox με κανονικοποίηση LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator). Η προσέγγιση LASSO στο μοντέλο Cox εισάγει μια ποινή (penalty) που εξαναγκάζει τους μη σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες να έχουν μηδενικούς συντελεστές, οδηγώντας έτσι σε ένα πιο λιτό και ακριβές μοντέλο. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία έχει αναφερθεί ότι προβλέπει αξιόπιστα την επιβίωση σε περιπτώσεις γλοιώματος. Η ένταση της ποινής καθορίζεται a priori από μια παράμετρο λ (regularization parameter). Για τον προσδιορισμό της βέλτιστης τιμής του παραμέτρου λ στο τελικό μοντέλο, ακολουθήθηκε μια συστηματική και αναπαραγώγιμη διαδικασία διασταυρούμενης επικύρωσης. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε 10-πλή διασταυρούμενη επικύρωση (10-fold cross-validation) μέσω της συνάρτησης `cv.glmnet` από το πακέτο `glmnet` του R. Λόγω της πιθανής τυχαιότητας στην κατανομή των δεδομένων σε κάθε επανάληψη της διασταυρούμενης επικύρωσης, η παραπάνω διαδικασία επαναλήφθηκε 100 φορές, ώστε να ενισχυθεί η αξιοπιστία της εκτίμησης του βέλτιστου λ . Το κριτήριο αξιολόγησης για την επιλογή του λ ήταν ο δείκτης συμφωνίας του Harrell (C-Index), ένας ευρέως αποδεκτός δείκτης απόδοσης για μοντέλα πρόγνωσης επιβίωσης. Από όλες τις επαναλήψεις της διασταυρούμενης επικύρωσης επιλέχθηκε η τιμή του λ που παρουσίασε τον υψηλότερο μέσο C-Index, διασφαλίζοντας έτσι ότι η ρύθμιση της κανονικοποίησης βελτιστοποιήθηκε ως προς την προγνωστική ακρίβεια του μοντέλου και παράλληλα αποφεύχθηκε η υπερ-προσαρμογή (overfitting). Η απόδοση του τελικού μοντέλου ελέγχθηκε με τα δεδομένα εκπαίδευσης (εσωτερική επικύρωση) και με εξωτερικά δεδομένα (εξωτερική επικύρωση) ως προς την ικανότητά του να προβλέπει την επιβίωση. Εσωτερικά, διενεργήθηκε επικύρωση με τη χρήση του πακέτου `hdnom` (συνάρτηση `validate`), όπου υπολογίστηκε ο χρόνος-εξαρτώμενος δείκτης AUC (Area Under the ROC Curve) του μοντέλου ανά εξάμηνο, για χρονικό ορίζοντα από 6 έως 30 μήνες, μέσω αναδειγματοληψίας (1000 επαναλήψεις). Στη συνέχεια, η απόδοση του μοντέλου αξιολογήθηκε εξωτερικά σε ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων επικύρωσης (με τη χρήση της συνάρτησης `validate_external` του πακέτου `hdnom`), επιβεβαιώνοντας την ικανότητα γενίκευσης του μοντέλου. Επιπλέον, δημιουργήθηκε ένα νομογράφημα (nomogram) ως ένα εύχρηστο εργαλείο κλινικής πρόγνωσης της επιβίωσης, βασισμένο στο συγκεκριμένο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Για όλες τις στατιστικές δοκιμασίες που πραγματοποιήθηκαν, η τιμή $p < 0,05$ τέθηκε ως το όριο της στατιστικά σημαντικής διαφοράς.

3. Αποτελέσματα

Μεταξύ των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση του μοντέλου (training cohort) υπήρχαν τρεις επιζώντες ενώ μεταξύ εκείνων που χρησιμοποιήθηκαν για την επικύρωση του μοντέλου (validation cohort) δύο επιζώντες. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης και η μέση επιβίωση ήταν 12 μήνες στο σύνολο των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση του μοντέλου και 15 μήνες στο σύνολο των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν για την επικύρωση του μοντέλου. Το τελικό μοντέλο

επιβίωσης του Cox περιελάμβανε την ηλικία και έξι ραδιομικούς δείκτες με μη μηδενικούς συντελεστές (Πίνακας 1). Το τελικό μοντέλο περιείχε δείκτες μορφολογίας, καθώς και ραδιομικούς δείκτες πρώτης και δεύτερης τάξης, προερχόμενους από τις ακολουθίες T1W, καθώς και από τους χάρτες διάχυσης και αιμάτωσης. Ο C-Index του μοντέλου ήταν 0,66 (95% C.I. 0,54–0,80).

Πίνακας 1. Δείκτες με μη μηδενικούς συντελεστές στο τελικό μοντέλο επιβίωσης LASSO-Cox

| Αναλυτής (Σημαντικός Προγνωστικός) | Υποπεριοχή ιστού | Εικόνα | Συντελεστής |
|--|------------------|--------|-------------|
| shape_Maximum2DDiameterSlice | Νέκρωση | T1 | -1,56 |
| glszm_ZoneVariance | Μη-ενισχυόμενη | rCBF | +2,81 |
| glcm_Idn (Inverse Difference Normalized) | Οίδημα | MTT | -7,23 |
| firstorder_Minimum | Ενισχυόμενη | MD | +2,32 |
| glcm_ClusterShade | Οίδημα | FA | +2,78 |
| glcm_Correlation | Ενισχυόμενη | FA | +1,87 |
| Ηλικία | — | — | +4,62 |

Οι ραδιομικοί δείκτες στο τελικό μοντέλο (Πίνακας 1) αντανακλούν διαφορετικές ιδιότητες του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, συμπεριλαμβανομένης της μορφολογίας, της υφής και της ετερογένειάς του, οι οποίες είναι γνωστό ότι αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για την ανάπτυξη και εξέλιξη του όγκου [222]

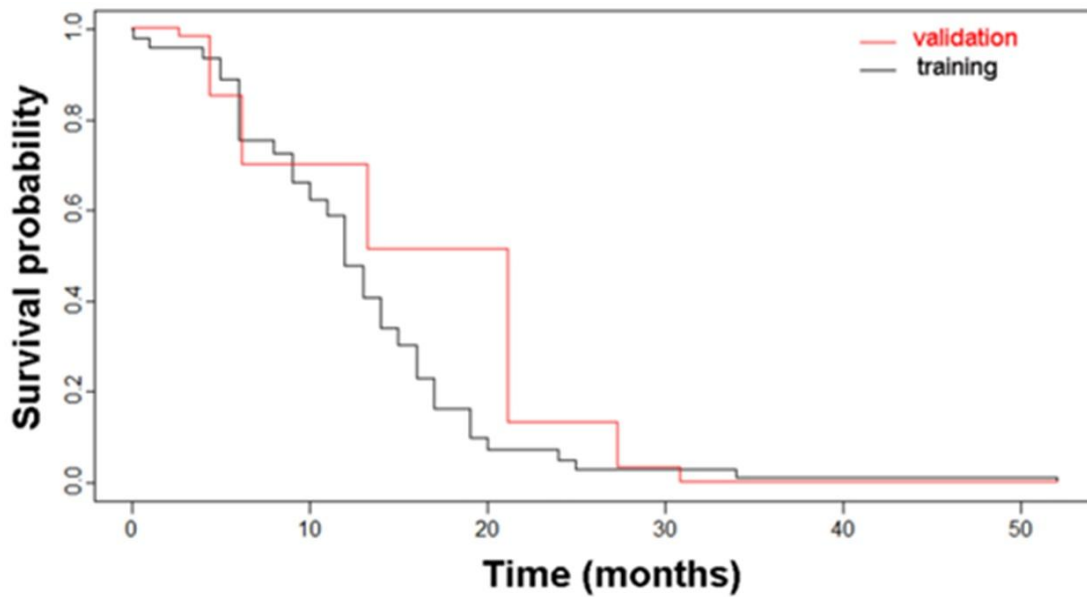
Στον πίνακα 2 δίνεται ο ορισμός του κάθε ραδιομικού δείκτη.

Πίνακας 2. Ορισμοί και ερμηνευτική σημασία των 6 ραδιομικών δεικτών

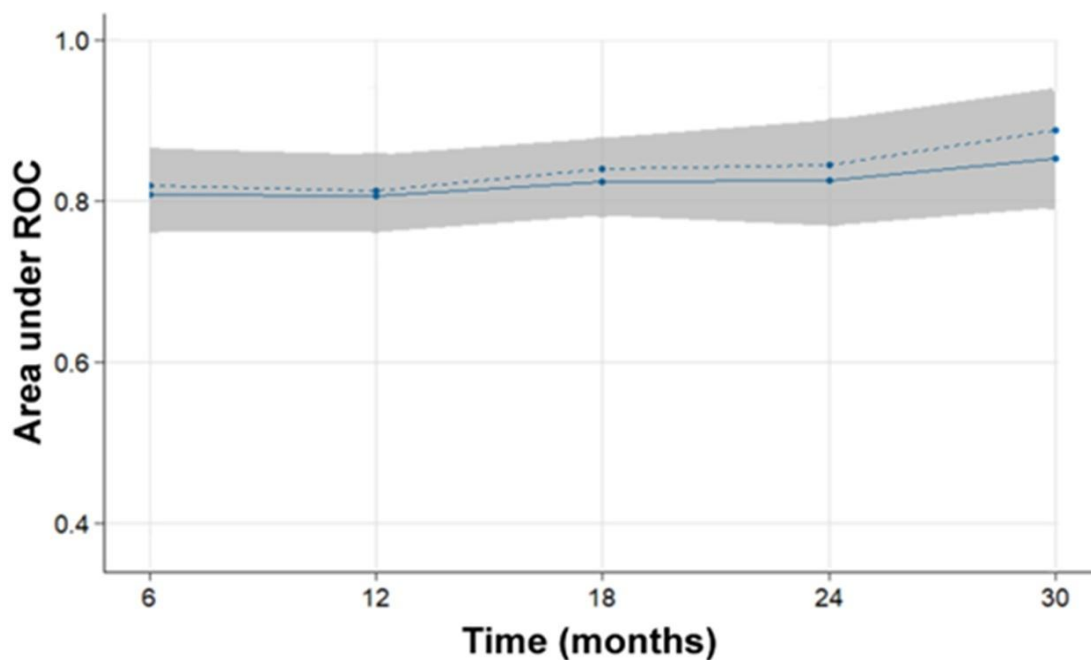
| Χαρακτηριστικό (αγγλ. όρος) | Ορισμός / Τι μετρά | Ερμηνευτική σημείωση |
|------------------------------|--|---|
| shape_Maximum2DDiameterSlice | Μετρά τη μέγιστη διάμετρο του όγκου όπως παρατηρείται σε μία δισδιάστατη τομή της εικόνας. | Παρέχει πληροφορίες για το συνολικό μέγεθος και την έκταση του όγκου σε συγκεκριμένο επίπεδο. |
| glszm_ZoneVariance | Ποσοτικοποιεί τη μεταβλητότητα των ζωνών | Αντανακλά την ενδοογκική ετερογένεια· υψηλότερες τιμές υποδηλώνουν |

| | | |
|---------------------------|---|--|
| | αποχρώσεων γκρι (Gray Level Size Zone Matrix—GLSZM) εντός του όγκου. | μεγαλύτερη ποικιλία προτύπων έντασης. |
| gldm_Idn | Αξιολογεί την ομοιογένεια της μήτρας συνεμφάνιση επιπέδων γκρι (Gray Level Co-occurrence Matrix—GLCM), Inverse Difference Normalized. | Υψηλότερες τιμές υποδηλώνουν πιο ομοιογενή κατανομή επιπέδων γκρι στον όγκο. |
| firstorder_Minimum | Μετρά την ελάχιστη τιμή έντασης εντός του όγκου (δείκτης πρώτης τάξης). | Μπορεί να υποδηλώνει βαθμό ιστικής βλάβης με τις χαμηλότερες τιμές σχετίζονται δυνητικά με πιο εκτεταμένες νεκρωτικές/καταστραμμένες περιοχές. |
| gldm_ClusterShade | Χαρακτηρίζει την ασυμμετρία (skewness) στη GLCM, σχετική με τη «σκίαση συστάδων». | Υψηλότερες τιμές υποδηλώνουν αυξημένη ετερογένεια και χωρική οργάνωση υφής. |
| gldm_Correlation | Ποσοτικοποιεί τον βαθμό συσχέτισης μεταξύ στοιχείων της GLCM (χωρικές σχέσεις γειτονικών εικονοστοιχείων). | Υψηλότερες τιμές αντανακλούν ισχυρότερες χωρικές συσχετίσεις και πιο έντονη υφή εντός του όγκου. |

Οι καμπύλες επιβίωσης που παρήγαγε το μοντέλο για τα σύνολα ασθενών που συμμετείχαν στην εκπαίδευση και επικύρωση του μοντέλου επιβίωσης παρουσιάζονται στο σχήμα 2.

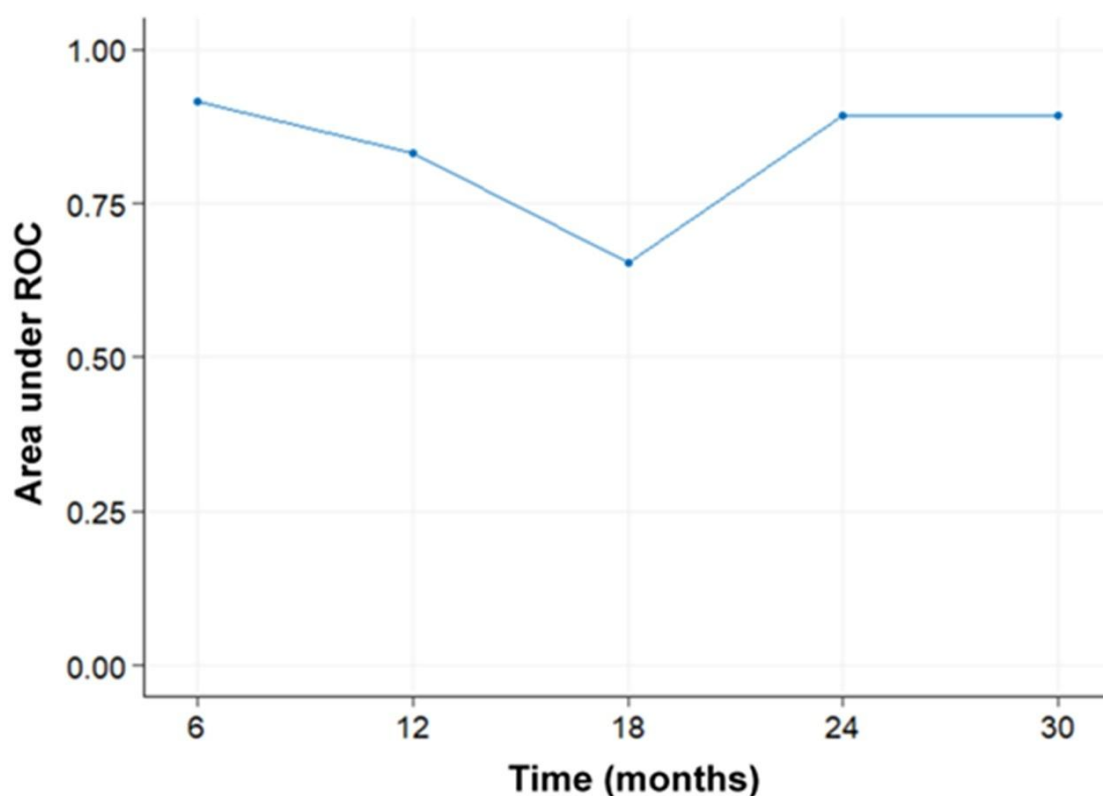


Σχήμα 2. Καμπύλες επιβίωσης (εκπαίδευση/επικύρωση) βάσει του τελικού πολυπαραμετρικού μοντέλου επιβίωσης Cox.



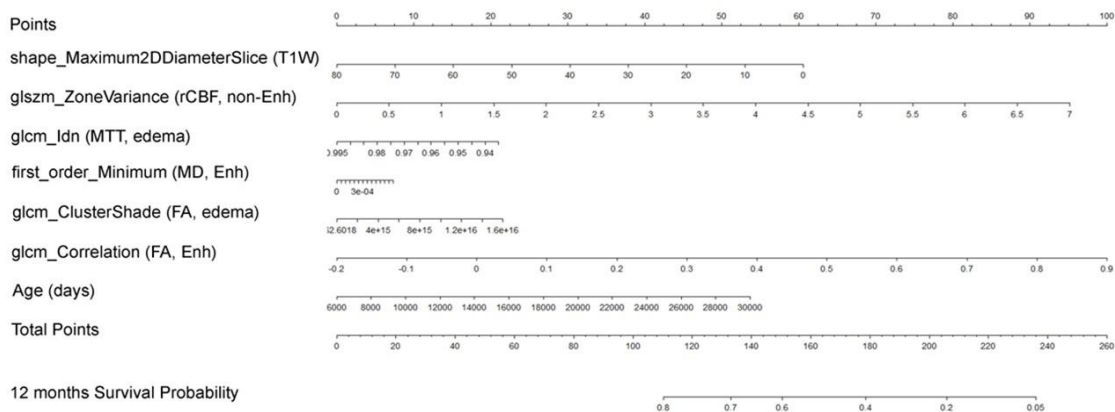
Σχήμα 3 Η μέση τιμή (συνεχής γραμμή), η διάμεση τιμή (διακεκομμένη γραμμή) και το εύρος μεταξύ του 25ου και 75ου ποσοστημορίου (γκρίζα περιοχή) του εμβαδού κάτω από την καμπύλη ROC παρουσιάζονται σε πέντε χρονικές στιγμές, με βάση 1000 προβλέψεις αναδειγματοληψίας (bootstrap), γεγονός που υποδηλώνει την εσωτερική επικύρωση του μοντέλου επιβίωσης. Οι υψηλές τιμές του εμβαδού κάτω από την καμπύλη ROC, περίπου 0,8, καταδεικνύουν ότι οι πιθανότητες επιβίωσης που προβλέπει το μοντέλο συμφωνούν

σε μεγάλο βαθμό με τα πραγματικά αποτελέσματα επιβίωσης σε διαφορετικά χρονικά σημεία.



Σχήμα 4. Τα αποτελέσματα της εξωτερικής επικύρωσης του μοντέλου επιβίωσης υποδεικνύουν ακριβή πρόβλεψη της επιβίωσης στο σύνολο των εξωτερικών ασθενών, όπως αξιολογήθηκε μέσω του εμβαδού κάτω από την καμπύλη ROC σε πέντε χρονικές στιγμές. Η σχετικά χαμηλότερη επίδοση γύρω στους 18 μήνες μπορεί να αποδοθεί στην περιορισμένη εκπροσώπηση αυτού του συγκεκριμένου χρονικού σημείου στο σύνολο των ασθενών επικύρωσης.

Με βάση το μοντέλο επιβίωσης, αναπτύχθηκε νομογράφημα ως οπτικό εργαλείο για τον υπολογισμό της πιθανότητας μονοετούς επιβίωσης ασθενών με γλοιοβλάστωμα (GBM) (σχήμα 5).



Σχήμα 5. Γραφικό εργαλείο (νομογράφημα) για την πρόβλεψη της πιθανότητας 12μηνιας επιβίωσης σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα. Για την αποτελεσματική χρήση του νομογραφήματος, αρχικά εντοπίζεται η τιμή κάθε προγνωστικού παράγοντα στην αντίστοιχη κλίμακα. Στη συνέχεια χαράσσεται κάθετη γραμμή από κάθε τιμή προς την κλίμακα των βαθμών (πρώτη γραμμή), ώστε να προσδιοριστεί ο αριθμός των βαθμών για κάθε παράγοντα. Αφού επαναληφθεί η διαδικασία για όλους τους παράγοντες, οι βαθμοί αθροίζονται για να προκύψει η συνολική βαθμολογία. Έπειτα, η συνολική αυτή βαθμολογία εντοπίζεται στην κλίμακα «Συνολικοί Βαθμοί» και χαράσσεται κάθετη γραμμή από αυτήν την τιμή προς την κλίμακα «Πιθανότητα Επιβίωσης στους 12 Μήνες» (τελευταία γραμμή). Το σημείο τομής παρέχει την εκτιμώμενη πιθανότητα 12μηνιας επιβίωσης για τον ασθενή, βάσει των δοθέντων τιμών των προγνωστικών παραγόντων.

4. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη απεικόνισε ασθενών με γλοιοβλάστωμα με μαγνητική τομογραφία, βασισμένη σε ραδιομική ανάλυση χαρτών αιμάτωσης και διάχυσης, ανέδειξε ραδιομικούς δείκτες με προγνωστική αξία για την επιβίωσή τους. Οι δείκτες προέρχονται από διαφορετικές υποπεριοχές του όγκου, όπως το οίδημα, οι νεκρωτικές περιοχές, οι εμπλουτιζόμενες και οι συμπαγείς μη εμπλουτιζόμενες περιοχές.

Ο πληθυσμός που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη ήταν ομοιογενής και σύμφωνος με την πλέον πρόσφατη ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), σε αντίθεση με προηγούμενες έρευνες που εξέτασαν την πρόγνωση του γλοιοβλαστώματος βάσει παλαιότερων ταξινομήσεων. Παλαιότερες μελέτες συχνά περιελάμβαναν περιστατικά χωρίς τη μετάλλαξη στην ισοκυτρική δεϋδρογενάση (IDH), με αποτέλεσμα να περιέχουν μείγμα περιστατικών Grade 3 και Grade 4, γεγονός που εισήγαγε σημαντική ετερογένεια στην εκτίμηση της επιβίωσης. Αντίθετα, η παρούσα μελέτη αποτελεί ουσιαστική διαφοροποίηση από την προηγούμενη βιβλιογραφία, καθώς βασίζεται στην επικαιροποιημένη ταξινόμηση του ΠΟΥ [228, 232, 233].

Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι δείκτες αιμάτωσης και διάχυσης αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης για τους ασθενείς με GBM, αναδεικνύοντας τον κρίσιμο ρόλο των μικροδομικών και αιμοδυναμικών χαρακτηριστικών του όγκου στη διαμόρφωση της έκβασης των ασθενών. Σε αντίθεση

με τα συμβατικά πρωτόκολλα MRI βασισμένα στις ακολουθίες T1 και T2, που χρησιμοποιούνται ευρέως για την διάγνωση και το θεραπευτικό σχεδιασμό, οι προηγμένες τεχνικές MRI, όπως η απεικόνιση διάχυσης (diffusion imaging) και αιμάτωσης (perfusion imaging), έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα ευαίσθητες στη σταδιοποίηση των γλοιωμάτων, στην παρακολούθηση της θεραπείας και στην πρόγνωση της επιβίωσης [234]. Η απεικόνιση της αιμάτωσης παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την αγγείωση του γλοιοβλαστώματος, ενώ η απεικόνιση της διάχυσης επιτρέπει την ανίχνευση μεταβολών στην κυτταροβρίθεια και την πυκνότητα των καρκινικών κυττάρων.

Οι περισσότερες προγενέστερες μελέτες επικεντρώθηκαν είτε στον συνολικό όγκο του γλοιοβλαστώματος είτε στο εμπλουτιζόμενο τμήμα [226, 235–237]. Ωστόσο, πρόσφατη μελέτη των Zang et al. [238] ανέδειξε τη σημασία του μη εμπλουτιζόμενου τμήματος ως περιοχής υψηλού κινδύνου με προγνωστική αξία για την επιβίωση. Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκαν ραδιομικοί δείκτες που εξήχθησαν από όλες τις υποπεριοχές της κακοήθειας, ως πιθανοί προγνωστικοί δείκτες επιβίωσης, και ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι όλες συνέβαλαν στο τελικό μοντέλο πρόγνωσης. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τη μελέτη των Wu et al. [239], η οποία υπογράμμισε τη σημασία της σχέσης μεταξύ της επιβίωσης και των υποπεριοχών του όγκου στην μαγνητική τομογραφία. Οι Wu et al. απέδειξαν ότι παράγοντες όπως η έκταση του οιδήματος γύρω από τον όγκο και η παρουσία νεκρωτικών περιοχών διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην πρόγνωση της επιβίωσης των ασθενών με γλοιοβλάστωμα.

Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η ύπαρξη οιδήματος πέριξ του όγκου συνδέεται με υψηλότερο βαθμό κακοήθειας και χειρότερη πρόγνωση [240, 241]. Έχουν εντοπιστεί σημαντικοί ραδιομικοί δείκτες εντός της περιοχής του οιδήματος, και μάλιστα έχει περιγραφεί ραδιομική υπογραφή με δείκτες από την περιοχή διήθησης που μπορεί να προβλέψει την υποτροπή σε γλοιοβλάστωμα [242, 243]. Παράλληλα, έχει αποδειχθεί ότι η μη εμπλουτιζόμενη υποπεριοχή του όγκου μπορεί να είναι εξίσου κυτταροβριθής με την εμπλουτιζόμενη [244], ενώ οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή και των δύο αυτών περιοχών εμφανίζουν βελτιωμένη πρόγνωση [245].

Στην παρούσα μελέτη, ραδιομικοί δείκτες μορφής, πρώτης και δεύτερης τάξης που εξήχθησαν από τις T1W, τους χάρτες διάχυσης και αιμάτωσης συνέβαλαν στο τελικό προγνωστικό μοντέλο (Πίνακας 1). Οι ραδιομικοί δείκτες `shape_Maximum2DDiameterSlice`, `glszm_ZoneVariance`, `glcm_Idn`, `firstorder_Minimum`, `glcm_ClusterShade` και `glcm_Correlation` αντιπροσωπεύουν διαφορετικά χαρακτηριστικά του όγκου, όπως το σχήμα, η υφή και η ετερογένεια, τα οποία είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη του όγκου [232].

Ο δείκτης `shape_Maximum2DDiameterSlice`, που προήλθε από τις εικόνες T1CE και συγκεκριμένα από τη νεκρωτική υποπεριοχή, αντιπροσωπεύει την επιφάνεια της νεκρωτικής ζώνης, η οποία αποτελεί κοινό εύρημα στα GBM και συνδέεται με επιθετική συμπεριφορά [239]. Ο αρνητικός συντελεστής του δείκτη υποδηλώνει ότι η μικρότερη διάμετρος 2D εντός μιας τομής στη νεκρωτική περιοχή σχετίζεται με

χειρότερη πρόγνωση. Το εύρημα αυτό φαίνεται αρχικά αντίθετο με παλαιότερα αποτελέσματα. Για παράδειγμα οι Hammoud et al. [246] και Lacroix et al. [247] είχαν αναφέρει ότι οι εκτεταμένες νεκρωτικές περιοχές συνδέονται με κακή έκβαση. Ωστόσο, οι πολύ επιθετικοί όγκοι χωρίς μια μεγάλη ενιαία νεκρωτική περιοχή αλλά αντίθετα με διάσπαρτες μικρές νεκρωτικές εστίες μπορεί να παρουσιάζουν μικρότερη μέγιστη διάμετρο ανά τομή, αντανakλώντας διαφορετικό πρότυπο νεκρωτικής διασποράς [248]. Σε αυτές τις περιπτώσεις επιθετικών όγκων με μικρή επιβίωση, ο δείκτης `shape_Maximum2DDiameterSlice` εμφανίζεται μικρός και αντιπροσωπεύει ένα διάσπαρτο πρότυπο νέκρωσης με περιοχές μικρών διαμέτρων χωρίς να εκτιμά την συνολική έκταση της νέκρωσης. Συνεπώς δεν έρχεται σε σύγκρουση με τη προϋπάρχουσα βιβλιογραφική γνώση.

Οι δείκτες `glszm_ZoneVariance` και `glcm_Idn`, που προήλθαν από τους χάρτες αιμάτωσης στις μη εμπλουτιζόμενες και οιδηματώδεις περιοχές, υποδεικνύουν ότι η ανομοιογενής αγγείωση στις περιοχές αυτές σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση. Το γλοιοβλάστωμα, αν και όγκος με έντονη νεοαγγείωση, χαρακτηρίζεται από παθολογικά αγγεία με ελικοειδή πορεία, παχιά τοιχώματα και θρομβώσεις. Αυτές οι αλλοιώσεις εμφανίζονται με ανομοιογενή αγγείωση και ταυτόχρονα προκαλούν υποξία, που με τη σειρά της συνδέεται με ανθεκτικότητα στη θεραπεία και αυξημένη επιθετικότητα [249].

Οι δείκτες `firstorder_Minimum`, `glcm_ClusterShade` και `glcm_Correlation`, που προήλθαν από τους χάρτες διάχυσης στις εμπλουτιζόμενες και οιδηματώδεις υποπεριοχές, υποδεικνύουν ότι η ιστική βλάβη στις περιοχές αυτές σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση. Το GBM χαρακτηρίζεται από ταχεία ανάπτυξη και διηθητική συμπεριφορά, οδηγώντας σε καταστροφή του υγιούς εγκεφαλικού ιστού. Οι τεχνικές διάχυσης αποτυπώνουν μεταβολές στην κίνηση των μορίων του ύδατος, προσφέροντας πληροφορίες για την ακεραιότητα της μικροδομής του ιστού. Οι βλάβες στις εμπλουτιζόμενες και οιδηματώδεις περιοχές αντικατοπτρίζουν κυτταρικό θάνατο και αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής του ιστού, χαρακτηριστικά που συνδέονται με επιθετικότητα και κακή πρόγνωση [23, 250].

Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης, καθώς η αύξηση της ηλικίας σχετίστηκε με μείωση της επιβίωσης, εύρημα που συμφωνεί με προγενέστερες μελέτες οι οποίες έχουν δείξει ότι ηλικία ≤ 50 ετών αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό δείκτη [251, 252].

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Το πλήθος των ασθενών ήταν σχετικά μικρό, λόγω των αυστηρών κριτηρίων ένταξης που όμως στόχευαν στην ομοιογένεια του συνόλου των συμμετεχόντων. Επίσης, το μικρό πλήθος δικαιολογείται από το γεγονός ότι η μελέτη σχεδιάστηκε ως πιλοτική, με σκοπό την αξιολόγηση της ικανότητας των ραδιομικών δεικτών να προβλέπουν την επιβίωση με βάση πολλαπλά τμήματα του όγκου και εξειδικευμένες τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας. Ένας επιπλέον περιορισμός ήταν η χρήση δεδομένων από ένα μόνο νοσοκομείο, ένα μηχάνημα και ένα πρωτόκολλο γεγονός που θα μπορούσε να υπονομεύσει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, η απόδοση του μοντέλου μας ήταν συγκρίσιμη με προηγούμενα παρόμοια μοντέλα της βιβλιογραφίας, γεγονός που

υποδηλώνει τις δυνατότητες εφαρμογής της προτεινόμενης μεθοδολογίας στην κλινική πράξη. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα θα πρέπει να επαληθευτούν σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών πριν από τη γενίκευση και την ευρεία αποδοχή του προτεινόμενου μοντέλου.

5. Συμπεράσματα

Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν γλοιοβλάστωμα (GBM) τύπου wild-type, οι ραδιομικοί δείκτες που εξάγονται από διαφορετικές υποπεριοχές του όγκου στους παραμετρικούς χάρτες διάχυσης και αιμάτωσης, μπορούν να προβλέψουν την επιβίωση με μη επεμβατικό τρόπο. Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει τη δυνητική κλινική αξία της ραδιομικής ανάλυσης στην πρόγνωση επιβίωσης ασθενών με GBM, προσφέροντας μια προοπτική ενσωμάτωσης των ραδιομικών δεικτών στην εξατομικευμένη ιατρική προσέγγιση για τη διαχείριση του γλοιοβλαστώματος.

ΜΕΛΕΤΗ II : Η επίδραση του γλοιοβλαστώματος στο ετερόπλευρο της βλάβης ημισφαίριο: ευρήματα από τη δομική συνδεσιμότητα και την ανάλυση της φλοιϊκής επιφάνειας

1. Εισαγωγή

Το γλοιοβλάστωμα (GBM) είναι ο συχνότερος και πλέον επιθετικός πρωτοπαθής εγκεφαλικός όγκος στους ενήλικες, με διάμεση επιβίωση περίπου τους 15 μήνες [253]. Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) του 2021 για τους όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος, τα GBM, γνωστά και ως IDH-wildtype, αποτελούν διάχυτα αστροκυττώματα που χαρακτηρίζονται από απουσία μεταλλάξεων στα ένζυμα Ισοκυττρικής Αφυδρογονάσης 1 ή 2 (IDH1, IDH2). Παρά τη βέλτιστη θεραπεία, τα κύτταρα GBM συχνά διηθούν τον φαινομενικά φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό, μη ανιχνεύσιμο στις συμβατικές νευροαπεικονιστικές εξετάσεις, οδηγώντας σε υποτροπή ακόμη και στο ετερόπλευρο προς τη βλάβη ημισφαίριο [254–256]. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για προηγμένες απεικονιστικές τεχνικές που να εκτιμούν την έκταση του όγκου πέρα από την πρωτοπαθή εστία και να αναγνωρίζουν πιθανούς βιοδείκτες.

Το GBM προέρχεται από αστροκύτταρα της λευκής ουσίας με τα δεμάτια της λευκής ουσίας να αποτελούν τους κύριους διαύλους διασποράς των καρκινικών κυττάρων [257]. Συνεπώς, η διήθηση αυτή μπορεί να επηρεάσει τη μικροδομή της λευκής ουσίας και να διαταράξει τη συνδεσιμότητα μεταξύ ανατομικών περιοχών του εγκεφάλου. Η συνδεσιμότητα αυτή μπορεί να μελετηθεί με λειτουργική μαγνητική τομογραφία σε κατάσταση ηρεμίας (rs-fMRI), η οποία αξιολογεί τη λειτουργική συνδεσιμότητα, ή με απεικόνιση του τανυστή διάχυσης (DTI), που αποτυπώνει τη δομική συνδεσιμότητα [258].

Η έννεοια δικτύωματος (connectome) παρέχει μια ολοκληρωμένη περιγραφή του εγκεφαλικού δικτύου, περιλαμβάνοντας τα ανατομικά του στοιχεία και τις μεταξύ τους διασυνδέσεις [259]. Στο δομικό connectome, οι συνδέσεις αντιστοιχούν σε δεμάτια λευκής ουσίας. Μία από τις δημοφιλέστερες μεθόδους για την κατασκευή και αξιολόγηση του ανθρώπινου connectome είναι η ανάλυση βάσει της θεωρίας των γράφων, η οποία παρέχει πληροφορίες για τις τοπολογικές ιδιότητες του εγκεφαλικού δικτύου σε τοπικό και καθολικό επίπεδο [260].

Προγενέστερες μελέτες αξιοποιώντας τη rs-fMRI έδειξαν ότι τα γλοιώματα προκαλούν διαταραχές λειτουργικής συνδεσιμότητας σε όλο τον εγκέφαλο, όχι μόνο πλησίον του όγκου αλλά και στο ετερόπλευρο ημισφαίριο. Οι διαταραχές αυτές έχουν συσχετισθεί με τον βαθμό κακοήθειας, την κατάσταση της μετάλλαξης IDH και την παρουσία γνωστικών ελλειμμάτων [257, 261, 262]. Παρομοίως, μελέτες δομικής συνδεσιμότητας

με τη χρήση ανάλυσης γράφων έχουν καταδείξει ότι τα γλοιώματα διαταράσσουν την τοπολογική οργάνωση των δικτύων λευκής ουσίας [263], ενώ ειδικότερα, οι Wei *et al.* εντόπισαν διαταραχές σε απεικονιστικά φυσιολογική λευκή ουσία σε ασθενείς με GBM, μακριά από την εστία του όγκου, με προγνωστικές επιπτώσεις στην επιβίωση [264]. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές αξιολόγησαν ολόκληρο τον εγκέφαλο χωρίς να εστιάζουν ειδικά στο ετερόπλευρο ημισφαίριο. Επιπλέον, στις ροές ανάλυσης της θεωρίας των γράφων, η κατάτμηση του εγκεφάλου συνήθως βασίζεται στην ευθυγράμμιση (registration) με εγκεφαλικούς άτλαντες που έχουν παραχθεί από υγιή άτομα. Παρουσία μεγάλων γλοιωμάτων, οι δομικές βλάβες και οι παραμορφώσεις στο προσβεβλημένο ημισφαίριο θέτουν σημαντικές προκλήσεις στη διαδικασία αυτή. Αντιθέτως, το ετερόπλευρο ημισφαίριο παραμένει μακροσκοπικά άθικτο, επιτρέποντας πιο αξιόπιστη κατάτμηση και κατά συνέπεια πιο αξιόπιστο ορισμό των εγκεφαλικών περιοχών και των μεταξύ τους συνδέσεων [265].

Μελέτες T1-σταθμισμένων εικόνων σε ασθενείς με γλοιώματα έχουν δείξει μείωση του πάχους και της επιφανείας του φλοιού στο ετερόπλευρο ημισφαίριο [262, 266, 267]. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές περιελάμβαναν μικτούς πληθυσμούς υψηλόβαθμων γλοιωμάτων και GBM, περιορίζοντας την ειδικότητά τους (specificity). Μέχρι σήμερα καμία μελέτη δεν έχει συνδυάσει συστηματικά την ανάλυση φλοιικής μορφολογίας και δομικής συνδεσιμότητας ώστε να διερευνηθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ των μεταβολών της φαιάς και της λευκής ουσίας. Επιπλέον, η ενσωμάτωση μοριακών δεικτών όπως οι IDH και Ki-67 με την απεικόνιση παραμένει ανεπαρκώς διερευνημένη [268].

Η παρούσα μελέτη εστιάζει αποκλειστικά στο ετερόπλευρο ημισφαίριο, συνδυάζοντας ανάλυση γράφων σε δεδομένα DTI για τη δομική συνδεσιμότητα με ανάλυση φλοιικής επιφανείας της φαιάς ουσίας. Με αυτό τον τρόπο παρέχεται μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για την αξιολόγηση των δομικών μεταβολών του εγκεφάλου που προκαλούνται από το GBM. Επιπλέον, επιλέγοντας αποκλειστικά ασθενείς με GBM τύπου IDH-wildtype, εξασφαλίστηκε μεγαλύτερη ομοιογένεια στο δείγμα και αυξημένη ειδικότητα των ευρημάτων. Τέλος, διερευνήθηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ αυτών των νευροαπεικονιστικών δεικτών, με την επιβίωση και τα επιπέδα Ki-67.

2. Υλικά και μέθοδοι

2.1 Ασθενείς

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν αναδρομικά συνολικά 155 ασθενείς με διάγνωση γλοιοβλαστώματος που απεικονίστηκαν σε μονάδα MRI 1.5T μεταξύ Μαρτίου 2005 και Μαΐου 2015. Εξ αυτών, μόνο 31 ασθενείς (μέση ηλικία $62,2 \pm 13,1$ έτη· 14 άνδρες, 17 γυναίκες) πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης: (α) ιστολογικά επιβεβαιωμένο γλοιοβλάστωμα τύπου IDH wild-type, (β) απεικόνιση τουλάχιστον μία εβδομάδα πριν από τη χειρουργική επέμβαση, (γ) εικόνες MRI χωρίς τεχνικά σφάλματα, (δ) απουσία προηγούμενου ιστορικού εγκεφαλικών όγκων ή χειρουργικής επέμβασης, (ε) ο όγκος

περιοριζόταν σε ένα ημισφαίριο, χωρίς εμφανή επέκταση στο ετερόπλευρο ημισφαίριο και χωρίς παρέκκλιση της μέσης γραμμής, (στ) καμία θεραπεία πριν από τη χειρουργική επέμβαση, (ζ) πλήρη κλινικά δεδομένα και (η) ηλικία άνω των 18 ετών.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μακροσκοπικώς πλήρη χειρουργική εκτομή, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Η Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του ΠΓΝΙ ενέκρινε αυτή την αναδρομική μελέτη (3944/8 February 2024), με απαλλαγή από την απαίτηση λήψης ενημερωμένης συγκατάθεσης. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι.

2.2 Απεικόνιση MRI

Η μαγνητική τομογραφία πραγματοποιήθηκε με τομογράφο 1.5T (Gyrosan Intera; Philips Medical Systems). Το πρωτόκολλο περιελάμβανε τις εξής ακολουθίες: T2-σταθμισμένη, FLAIR, T1-σταθμισμένη τρισδιάστατη υψηλής ανάλυσης ($1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$) πριν και μετά τη χορήγηση γαδολινίου (TR/TE: 25/4.6 ms, μήτρα: 256×228 , FOV: $220 \times 220 \text{ mm}$), T2*-σταθμισμένη απεικόνιση αιμάτωσης και απεικόνιση τανυστή διάχυσης (DTI) (TR/TE: 9807/131 ms, FOV: $230 \times 230 \text{ mm}$, μήτρα: 128×128 , πάχος τομής: 3 mm, μέγιστη τιμή b: 1000 s/mm^2 , 16 μη συνευθυγραμμισμένες κατευθύνσεις διάχυσης, διάκενο τομών: 0 mm).

2.3 Ανάλυση φλοιϊκής επιφάνειας

Η κατάτμηση (parcellation) της φαιάς ουσίας και η ανακατασκευή του φλοιού από τις T1-σταθμισμένες εικόνες υψηλής ανάλυσης πραγματοποιήθηκαν ακολουθώντας τη ροή επεξεργασίας του πακέτου FreeSurfer (έκδοση 7.4.0, Martinos Center for Biomedical Imaging, MA, USA). Η ακρίβεια της κατάτμησης διασφαλίστηκε μέσω οπτικού ελέγχου. Η φλοιϊκή κατάτμηση έγινε με τον άτλαντα Desikan–Killiany, ο οποίος ορίζει 34 φλοιϊκές περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) ανά ημισφαίριο. Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης, στις αναλύσεις επιφάνειας και φλοιϊκού πάχους συμπεριλήφθηκαν μόνο οι ROIs του ετερόπλευρου προς τη βλάβη ημισφαιρίου. Υποφλοιώδεις δομές δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση.

Οι μέσες τιμές ανά ROI για το φλοιϊκό πάχος και την φλοιϊκή επιφάνεια εισήχθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές, μαζί με την ηλικία και το φύλο, σε προοδευτικές (forward) βηματικές γραμμικές παλινδρομήσεις για την εκτίμηση της συσχέτισής τους με την επιβίωση ή τα επίπεδα Ki-67. Επιλέχθηκε η εφαρμογή γραμμικού μοντέλου παλινδρόμησης αντί μεθόδων ανάλυσης επιβίωσης, δεδομένου ότι όλοι οι ασθενείς είχαν ήδη παρουσιάσει το συμβάν ενδιαφέροντος (θάνατος) κατά τον χρόνο διεξαγωγής της στατιστικής επεξεργασίας. Ως εκ τούτου, τα δεδομένα επιβίωσης ήταν πλήρως παρατηρήσιμα, χωρίς φαινόμενα λογοκρισίας (censoring), καθιστώντας περιττή την προσφυγή σε μεθοδολογίες κατάλληλες για λογοκριμένα δεδομένα. Υπό αυτή τη συγκεκριμένη προϋπόθεση, η γραμμική παλινδρόμηση θεωρήθηκε δυνητικά έγκυρη προσέγγιση για τη μοντελοποίηση της διάρκειας επιβίωσης ως συνεχούς έκβασης. Ελέγξαμε ρητά την κανονικότητα και την ομοσκεδαστικότητα των υπολοίπων (residuals) του μοντέλου προκειμένου να διασφαλιστεί η καταλληλότητα της μεθόδου, δεδομένου ότι οι χρόνοι επιβίωσης συχνά δεν ικανοποιούν εγγενώς αυτές

τις προϋποθέσεις. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο SPSS, έκδοση 23.0 (IBM, Inc.). Σε όλες τις περιπτώσεις, τιμή $P < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική.

2.4 Ανάλυση δομικής συνδεσιμότητας

Η ανάλυση της απεικόνισης του τανυστή διάχυσης (DTI) και η πιθανοκρατική δεματογραφία (probabilistic tractography) πραγματοποιήθηκαν με το εργαλείο PANDA (Pipeline for Analyzing brain Diffusion imAges), το οποίο αξιοποιεί το πακέτο FSL (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, Oxford, UK). Για κάθε συμμετέχοντα κατασκευάστηκε σταθμισμένο γράφημα με περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) ορισμένες από τον άτλαντα Automated Anatomical Labeling (AAL). Ο άτλαντας περιλαμβάνει 90 φλοιϊκές και υποφλοιώδεις ROIs. Για την παρούσα ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν ως κόμβοι οι 45 περιοχές του ετερόπλευρου προς τη βλάβη ημισφαιρίου, επιτρέποντας την εκτίμηση της δομικής συνδεσιμότητας.

Οι ακμές κάθε γράφου αναπαραστάθηκαν με ένα πίνακα M , σταθμισμένο ως προς τον αριθμό ινών M , όπου τα στοιχεία $M(i,j)$ αντιστοιχούν στον αριθμό ινών μεταξύ των κόμβων i και j , κανονικοποιημένο ως προς το συνολικό πλήθος ινών που παράγονται από τον κόμβο i , ώστε να ληφθούν υπόψη οι διαφορές στο μέγεθος των ROIs.

Οι κομβικές (nodal) και συνολικές (global) μετρικές των γράφων υπολογίστηκαν με το λογισμικό GraphVar. Οι συσχετίσεις μεταξύ των μετρικών των γράφων και της επιβίωσης ή του Ki-67, με την ηλικία και το φύλο ως συμμεταβλητές (covariates), αξιολογήθηκαν με τα ενσωματωμένα στατιστικά εργαλεία του GraphVar για πολλαπλά επίπεδα κόστους δικτύου. Το κόστος ορίζεται ως η πυκνότητα του γράφου, δηλαδή το ποσοστό των ισχυρότερων συνδέσεων που διατηρούνται έναντι του συνόλου των πιθανών συνδέσεων. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε στο εύρος 0,1–0,5 προς διασφάλιση της ανθεκτικότητας των ευρημάτων σε διαφορετικά κατώφλια. Τα αποτελέσματα αναφέρονται για τη συνήθη περίπτωση κόστους ίσου με 0,15 (που αντιστοιχεί στη διατήρηση του 15% των ισχυρότερων ακμών), μόνον εφόσον ήταν στατιστικώς σημαντικά σε όλο το εξεταζόμενο εύρος. Για τον έλεγχο πολλαπλών συγκρίσεων, ο οποίος καθίσταται αναγκαίος για τον περιορισμό της πιθανότητας σφάλματος Τύπου I (ψευδώς θετικά αποτελέσματα) λόγω του μεγάλου πλήθους των ταυτόχρονων στατιστικών ελέγχων, εφαρμόστηκε η διόρθωση ποσοστού ψευδών ανακαλύψεων (FDR) κατά Benjamini–Hochberg με $q < 0,05$ στις κομβικές μετρικές.

3. Αποτελέσματα

Οι ασθενείς είχαν μέσο χρόνο επιβίωσης 12.9 ± 9.1 μήνες και εμφάνισαν υψηλές τιμές Ki-67 (35.3 ± 22.6). Από τους 31 ασθενείς, η συχνότερη εντόπιση του όγκου ήταν ο κροταφοβρεγματικά, που παρατηρήθηκε σε 16 περιπτώσεις. Ακολούθησαν βλάβες περιορισμένες κροταφικά σε 6 ασθενείς και όγκοι που εκτείνονταν στον μετωποβρεγματικό φλοιό σε 4 ασθενείς. Λιγότερο συχνές περιπτώσεις περιελάμβαναν τη μετωποβρεγματική εντόπιση σε 2 ασθενείς, καθώς και μεμονωμένες περιπτώσεις όγκων εντοπισμένων μετωπιαία και μετωπο-κροταφικά. Όλοι οι όγκοι περιορίζονταν σε ένα ημισφαίριο. Ο όγκος τους ήταν 23.9 ± 13.8 cc.

Ικανοποιήθηκαν οι προϋποθέσεις κανονικότητας και ομοσκεδασης των υπολοίπων για τα γραμμικά μοντέλα παλινδρόμησης. Οι αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης ανέδειξαν συσχετίσεις μεταξύ του εμβαδού της φλοιώδους επιφάνειας ορισμένων εγκεφαλικών περιοχών και της επιβίωσης (Πίνακας 1, Εικόνα 1). Σύμφωνα με τον Πίνακα 1, τα εμβαδά της φλοιώδους επιφάνειας στις περιοχές που είναι ομόλογες των προσβεβλημένων (ισθμός της έλικας του προσαγωγίου (isthmus-cingulate), κάτω βρεγματικό λόβιο (inferior parietal)) παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με τον χρόνο επιβίωσης. Αντίθετα, οι μετρήσεις σε πιο απομακρυσμένες περιοχές (τριγωνική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας (pars triangularis), ατρακτοειδής έλικα (fusiform)) εμφανίζουν θετικές συσχετίσεις. Δεν ανιχνεύθηκαν συσχετίσεις για το μέσο πάχος του φλοιού ή το Ki-67.

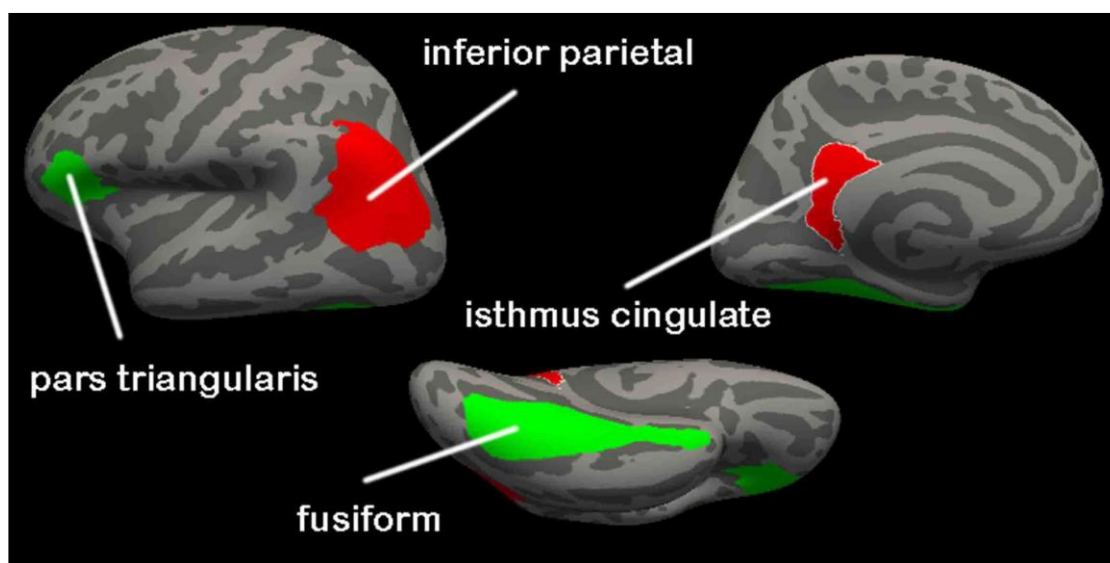
Η ανάλυση συνδεσιμότητας αποκάλυψε συσχετίσεις τόσο του χρόνου επιβίωσης όσο και των επιπέδων Ki-67 με μετρικές του εγκεφαλικού δικτύου (Πίνακας 2, Εικόνα 2). Παρατηρήθηκε ότι η ενδιάμεση κεντρικότητα (betweenness centrality) της κάτω μετωπιαίας έλικας (pars triangularis) και του σφηνοειδούς λόβιου (cuneus) εμφάνισε αρνητικές συσχετίσεις με τον χρόνο επιβίωσης, ενώ η ενδιάμεση κεντρικότητα (betweenness centrality) της άνω ινιακής περιοχής παρουσίασε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα Ki-67. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι μεταβολές στον χρόνο επιβίωσης ή στα ποσοστά κυτταρικού πολλαπλασιασμού μπορούν να τροποποιούν την κεντρικότητα συγκεκριμένων εγκεφαλικών περιοχών εντός της αρχιτεκτονικής του δικτύου. Η σφαιρική αποδοτικότητα (global efficiency) και η μεταβατικότητα (transitivity) του εγκεφαλικού δικτύου έδειξαν θετικές συσχετίσεις με τα επίπεδα Ki-67, υποδηλώνοντας ότι τα ποσοστά κυτταρικού πολλαπλασιασμού συνδέονται με τη συνολική αποδοτικότητα και τη συσταδοποίηση (clustering) του εγκεφαλικού δικτύου.

Πίνακας 1. Αποτελέσματα βηματικής προοδευτικής γραμμικής παλινδρόμησης για τις συσχετίσεις μεταξύ της ετερόπλευρης φλοιϊκής επιφανείας και της επιβίωσης, προσαρμοσμένα για ηλικία και φύλο, χρησιμοποιώντας κατάτμηση Desikan–Killiany. Οι τυποποιημένοι συντελεστές *B* δείχνουν τη δύναμη και την κατεύθυνση, οι στατιστικές *T* αποτυπώνουν τη σημαντικότητα των προβλεπτών και οι τιμές *P* δηλώνουν τη στατιστική σημαντικότητα.

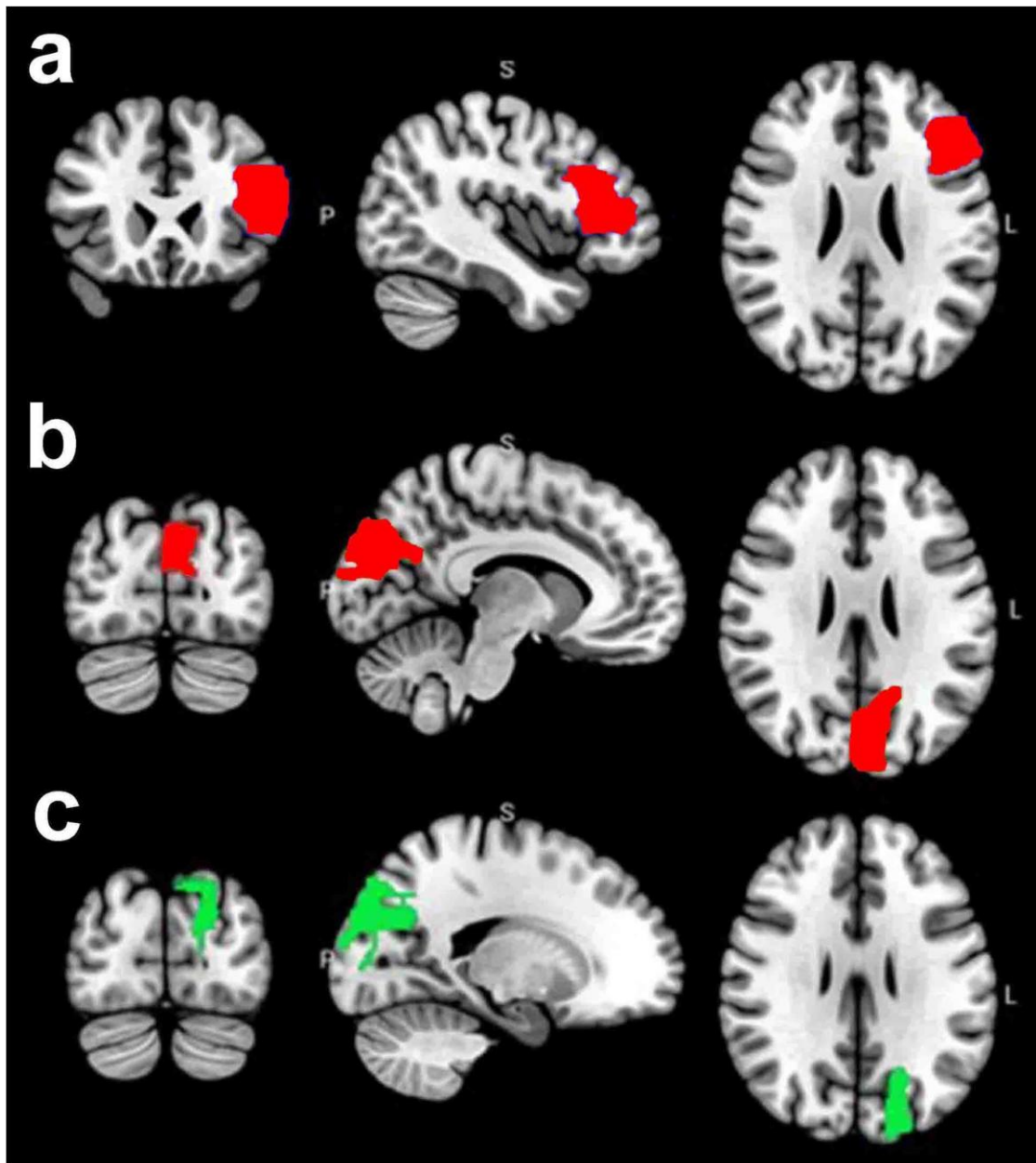
| Survival – Region | Standardized B | T statistics | P-value |
|-------------------|----------------|--------------|---------|
| Pars-triangularis | 0.730 | 4.632 | < 0.001 |
| Isthmus-cingulate | -0.595 | -4.142 | < 0.001 |
| Fusiform | 0.462 | 3.128 | 0.004 |
| Inferior-parietal | -0.615 | -3.851 | 0.001 |

Πίνακας 2. Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης για τις συσχετίσεις μεταξύ μετρικών γράφου και επιβίωσης ή Ki-67, προσαρμοσμένα για ηλικία και φύλο. Τα πρόσημα του συντελεστή *B* δείχνουν θετικές ή αρνητικές συσχετίσεις, οι στατιστικές *T* ποσοτικοποιούν τη σημαντικότητα των προβλεπτών και οι τιμές *P* προσαρμοσμένες με *FDR* δηλώνουν τη σημαντικότητα μετά από διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις.

| Outcome | Metric | Node | Coeff (B) | T statistic | FDR P-value |
|----------|------------------------|-------------------|-----------|-------------|-------------|
| Survival | Betweenness centrality | Pars triangularis | -0.461718 | -2.602615 | 0.015334 |
| Survival | Betweenness centrality | Cuneus | -0.525834 | -3.091005 | 0.004847 |
| Ki-67 | Betweenness centrality | Occipital_Sup | 0.446031 | 2.637013 | 0.013494 |
| Ki-67 | Efficiency | Global | 0.372532 | 3.124153 | 0.042624 |
| Ki-67 | Transitivity | Global | 0.413272 | 2.401503 | 0.023211 |



Εικόνα.1 οι έγχρωμες περιοχές έχουν τοποθετηθεί επάνω σε πρότυπο MRI εγκεφάλου, αναδεικνύοντας **φλοιϊκές περιοχές** που συσχετίζονται με την **επιβίωση**. Ο ισθμός του προσαγωγίου (*isthmus-cingulate*) και η κάτω βρεγματική περιοχή (*inferior parietal*) εμφανίζουν αρνητικές συσχετίσεις (κόκκινο), ενώ η κάτω μετωπιαία έλικα (*pars triangularis*) και η ατρακτοειδής έλικα (*fusiform*) παρουσιάζουν θετικές συσχετίσεις (πράσινο) (Πίνακας 1).



Εικόνα.2 οι έγχρωμες περιοχές έχουν τοποθετηθεί επάνω σε πρότυπο MRI εγκεφάλου και εμφανίζουν συσχέτιση με την **επιβίωση** ή τον **δείκτη ki-67**. Η κάτω μετωπιαία έλικα (*pars-triangularis*) (a) και το σφηνοειδές λόβιο (*cuneus*) δείχνουν αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ της ενδιάμεσης κεντρικότητας και της επιβίωσης. Σε αντίθεση το άνω ινιακό λόβιο (*superior occipital*) παρουσιάζει θετική συσχέτιση της ενδιάμεσης κεντρικότητας με τα επίπεδα του δείκτη *ki-67*

4. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε μεταβολές στο εμβαδό της φλοιώδους επιφάνειας και στο πάχος του φλοιού, καθώς και δομικές μεταβολές του δικτύωματος στο ετερόπλευρο της βλάβης (contralesional) ημισφαίριο ασθενών με GBM, με στόχο την ανάδειξη πιθανών συσχετίσεων των μεταβολών αυτών με την επιβίωση και τα επίπεδα Ki-67. Τα ευρήματα ανέδειξαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του εμβαδού της φλοιώδους επιφάνειας με την επιβίωση των ασθενών, αρνητικές για τον ισθμό της έλικας του προσαγωγίου (isthmus-cingulate) και του κάτω βρεγματικού λόβιου (inferior parietal), και θετικές για την τριγωνική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας (pars triangularis) και την ατρακτοειδή έλικα (fusiform). Επιπλέον, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της επιβίωσης και της ενδιάμεσης κεντρικότητας (betweenness centrality, BC) της κάτω μετωπιαίας έλικας (pars triangularis) και του σφηνοειδούς λόβιου (cuneus). Τέλος, τα επίπεδα Ki-67 συσχετίστηκαν θετικά με την ενδιάμεση κεντρικότητα (BC) του άνω ινιακού λόβιου, καθώς και με δείκτες ολικής συνδεσιακής οργάνωσης του εγκεφαλικού δικτύου, όπως η συνολική αποδοτικότητα (global efficiency) και η συνολική μεταβατικότητα (global transitivity). Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδηλώνουν ότι οι σχετιζόμενες με τη νευροπλαστικότητα δομικές αλλαγές στη φαιά και τη λευκή ουσία μπορούν να λειτουργήσουν ως προγνωστικοί απεικονιστικοί δείκτες για το GBM και να ενσωματωθούν σε προεγχειρητικές διαδικασίες, συμβάλλοντας στον έγκαιρο εντοπισμό ασθενών με πιο επιθετικούς φαινότυπους όγκου και στην βελτιστοποίηση εξατομικευμένων θεραπευτικών στρατηγικών.

Η νευροπλαστικότητα είναι η ικανότητα του εγκεφάλου να αναδιοργανώνεται ώστε να διατηρεί λειτουργίες που διαφορετικά θα χάνονταν λόγω βλάβης στις εγκεφαλικές περιοχές όπου αυτές εντοπίζονται [269, 270]. Η ικανότητα αυτή είναι μεγαλύτερη στη φαιά ουσία σε σύγκριση με τη λευκή ενώ εντός της φαιάς ουσίας, είναι εντονότερη στους «κόμβους» του δικτύου σε σχέση με τους πρωτογενείς αισθητηριακούς φλοιούς (primary unimodal cortices). Για να αντirroπήσει μια βλάβη, ο εγκέφαλος μπορεί να στρατολογήσει γειτονικές περιοχές ή ετερόπλευρες συνδέσεις με ομόλογες περιοχές. Η λειτουργική αυτή αντιστάθμιση επηρεάζεται από την ηλικία και την επιθετικότητα της βλάβης, με τις ταχύτερα αναπτυσσόμενες βλάβες να προκαλούν εντονότερη αντιστάθμιση, καθώς ο προσβεβλημένος ιστός χάνει πλήρως τη λειτουργική του ικανότητα [269]. Σε συμφωνία με αυτό, στη παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι μεγαλύτερο εμβαδό φλοιώδους επιφάνειας στον ισθμό του προσαγωγίου και στον κάτω βρεγματικό λοβό συσχετίστηκε με χαμηλότερη επιβίωση που είναι χαρακτηριστικό των ταχέως αναπτυσσόμενων όγκων. Οι περιοχές αυτές σχετίζονται με κρίσιμες γνωστικές λειτουργίες. Ο ισθμός της έλικας του προσαγωγίου, που συνδέει τον οπίσθιο

προσαγωγό φλοιό με την παραϊπποκάμπειο έλικα, εμπλέκεται στη μνήμη, στον πόνο και στην επεξεργασία συναισθημάτων [271]. Η περιοχή του κάτω βρεγματικού λοβίου είναι κρίσιμη περιοχή για την αισθητηριακή αντίληψη, την ολοκλήρωση, τον χωρικό προσανατολισμό και πτυχές της γλωσσικής επεξεργασίας [272].

Προηγούμενες μελέτες σε γλοιώματα χαμηλής κακοήθειας έχουν καταδείξει παρόμοιο αυξημένο αντισταθμιστικό δυναμικό στις περιοχές αυτές, γεγονός που αποδίδεται στον βραδύτερο ρυθμό ανάπτυξης του όγκου που επιτρέπει στον εγκέφαλο επαρκή χρόνο για προσαρμοστική αναδιοργάνωση [270, 273]. Για παράδειγμα, έχει τεκμηριωθεί σημαντική ετερόπλευρη δομική πλαστικότητα στον ιππόκαμπο σε ασθενείς με γλοιώμα, υποδηλώνοντας ευνοϊκή ικανότητα δομικής ανακατασκευής [274]. Αντίστοιχα, μακροδομική αναδιοργάνωση με αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας στην ετερόπλευρη νήσο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με γλοιώματα χαμηλής κακοήθειας, ενισχύοντας περαιτέρω την υπόθεση ύπαρξης ενεργού δομικής αντιστάθμισης. [275]. Παράλληλα, λειτουργική αναδιοργάνωση, όπως ομολογη ετερόπλευρη λειτουργική πλαστικότητα σε ασθενείς με κροταφικό γλοιώμα, καταδεικνύει τη σημασία της νευρωνικής αναδιοργάνωσης στη διατήρηση ζωτικών γνωστικών και αισθητηριακών λειτουργιών [204]. Στην παρούσα μελέτη, η μαγνητική τομογραφία ανέδειξε διήθηση της έλικας του ισθμού του προσαγωγίου και του κάτω βρεγματικού λόβιου στο προσβεβλημένο ημισφαίριο σε 23 από τους 31 ασθενείς. Για να αντισταθμιστούν οι διαταραγμένες λειτουργίες λόγω της διήθησης, επήλθε λειτουργική και δομική αναδιοργάνωση, καθοδηγούμενη από τη νευροπλαστικότητα, στις ομολογες περιοχές του ετερόπλευρου ημισφαιρίου. Η αναδιοργάνωση αυτή αφορούσε το αυξημένο εμβαδό της φλοιώδους επιφάνειάς τους και συσχετίστηκε με χαμηλότερη επιβίωση, υποδηλώνοντας ιδιαίτερα επιθετικό όγκο.

Παρότι η λειτουργική αντιστάθμιση μέσω νευροπλαστικότητας συχνά δεν συνοδεύεται από εμφανείς δομικές μεταβολές, η λεπτομερής ανάλυση τρισδιάστατων T1 εικόνων υψηλής ανάλυσης σε επίπεδο οκοστοιχείων (voxel) ή μελέτες δομικής συνδεσιμότητας σε δεδομένα DTI μπορούν να ανιχνεύσουν αλλαγές όπως αύξηση/μείωση πάχους φλοιού ή μεταβολές σε δείκτες δομικής συνδεσιμότητας [276, 277]. Στην παρούσα μελέτη, μειωμένο εμβαδό φλοιώδους επιφάνειας στην κάτω μετωπιαία έλικα (*pars triangularis*) και στην ατρακτοειδή έλικα (*fusiform*) συσχετίστηκε με χαμηλότερη επιβίωση. Ο μηχανισμός της λειτουργικής και ανατομικής αντιστάθμισης που περιγράφηκε ανωτέρω και αφορούσε τις ομολογες του όγκου περιοχές στο αντίπλευρο ημισφαίριο οδηγεί σε αύξηση της επιφάνειας και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αυτή την περίπτωση. Αντίθετα, μια «ογκολογικο-μεταβολική υπόθεση» μπορεί να εξηγήσει γιατί σε ασθενείς με χαμηλότερη επιβίωση παρατηρήθηκε μείωση του εμβαδού στις περιοχές αυτές. Και οι δύο περιοχές είναι καίριες για σύνθετες γνωστικές/συμπεριφορικές λειτουργίες και δρουν ως κόμβοι (*hubs*) στα αντίστοιχα δίκτυά τους [278, 279]. Συγκεκριμένα, η κάτω μετωπιαία έλικα (περιοχή Brodmann 45), τμήμα του μετωποβρεγματικού δικτύου, διαδραματίζει βασικό ρόλο στη γλωσσική επεξεργασία και στις εκτελεστικές λειτουργίες [278]. Επίσης, η ατρακτοειδής έλικα (περιοχή Brodmann 37), μέρος του οπτικού δικτύου, είναι ουσιώδης για υψηλού επιπέδου οπτική επεξεργασία, συμπεριλαμβανομένης της αναγνώρισης προσώπων και

αντικειμένων [280]. Κόμβοι όπως αυτοί είναι εγκεφαλικές περιοχές με υπερδιασύνδεση, που υπερβαίνει την αναμενόμενη συνδεσιμότητα βάσει της ανατομίας και σχηματίζουν έναν κεντρικό «πυρήνα» επικοινωνίας, τον αποκαλούμενο «rich club», ο οποίος διευκολύνει την αποδοτική και χαμηλού κόστους επικοινωνία σε όλον τον εγκέφαλο [281]. Οι περιοχές-κόμβοι υψηλής διασύνδεσης χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερη μυελίνωση και αυξημένο μεταβολισμό γλυκόζης, γεγονός που τις καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτες σε οξειδωτικό στρες [281, 282]. Σε ασθενείς με GBM, υπερσυνδεδεμένοι κόμβοι στο ετερόπλευρο ημισφαίριο, όπως η κάτω μετωπιαία έλικα και η ατρακτοειδής έλικα, εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα καθώς επιχειρούν να αντισταθμίσουν απώλειες λειτουργιών του προσβεβλημένου ημισφαιρίου. Σύμφωνα με την «ογκολογικο-μεταβολική υπόθεση», η παρουσία GBM, ενός ταχέως αυξανόμενου όγκου, «παρασιτεί» και αποστερεί τα θρεπτικά συστατικά, οδηγώντας σε ατροφία των μεταβολικά απαιτητικών περιοχών. Σε αντίθεση με την προσαρμοστική πλαστικότητα των βραδέως αυξανόμενων όγκων, στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι στα επιθετικά GBM η φλοιϊκή ατροφία συνδέθηκε με βραχύτερη επιβίωση, υποδηλώνοντας διαταραγμένη ή μη προσαρμοστική πλαστικότητα. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με προηγούμενες αναφορές [266, 283].

Η ανάλυση της εγκεφαλικής συνδεσιμότητας με τη θεωρία γράφων επιτρέπει την αξιολόγηση πολλαπλών μετρικών που περιγράφουν τη λειτουργική και δομική οργάνωση του εγκεφάλου [284]. Δομικά, το εγκεφαλικό δίκτυο μπορεί να περιγραφεί από ανατομικές περιοχές (κόμβους) που διασυνδέονται με ακμές, δηλαδή δεμάτια λευκής ουσίας [259]. Ένα αποδοτικό δίκτυο χαρακτηρίζεται από την γρήγορη επικοινωνία μεταξύ κόμβων μέσω των συντομότερων διαδρομών (με τον ελάχιστο αριθμό ακμών). Η ενδιάμεση κεντρικότητα (BC) μετρά τον αριθμό των συντομότερων διαδρομών του δικτύου που διέρχονται από έναν συγκεκριμένο κόμβο. Ένας κόμβος με υψηλή BC έχει ιδιαίτερη επιρροή στο δίκτυο επειδή έχουν μεγαλύτερη συνδεσιμότητα και έτσι βοηθούν στην ταχύτερη μετάδοση της πληροφορίας (υψηλή ολοκλήρωση) [285].

Στην παρούσα μελέτη, αυξημένη BC στην κάτω μετωπιαία έλικα του ετερόπλευρου ημισφαιρίου συσχετίστηκε με βραχύτερη επιβίωση. Ιστολογικές μελέτες στο GBM έχουν δείξει ότι τα δεμάτια λευκής ουσίας λειτουργούν ως βιολογικά υποστρώματα για μετανάστευση καρκινικών κυττάρων [23]. Επομένως, περιοχές με αυξημένη BC, όπως η pars triangularis, ενδέχεται να παρέχουν διαδρομές με υψηλότερο μεταναστευτικό δυναμικό για τη διασπορά των κυττάρων του όγκου [286].

Προέκυψε επίσης ότι αυξημένη BC στο σφηνοειδές λόβιο (cuneus) συσχετίστηκε με βραχύτερη επιβίωση, ενώ υψηλότερη BC στην άνω ινιακή έλικα συνδέθηκε με αυξημένη έκφραση Ki-67, ένδειξη πιο επιθετικών όγκων. Το σφηνοειδές λόβιο (περιοχή Brodmann 17) εμπλέκεται στη βασική οπτική επεξεργασία, ενώ η άνω ινιακή έλικα (περιοχή Brodmann 19) συμβάλλει στον χωρικό εντοπισμό, την κίνηση και τις οπτικά καθοδηγούμενες ενέργειες [287]. Και οι δύο αυτές ινιακές περιοχές συνδέονται με τον κροταφικό λοβό μέσω της κατώτερης επιμήκουσ δεσμίδας (inferior longitudinal fasciculus) [288, 289]. Στη μελέτη μας, ο όγκος εντοπιζόταν στον κροταφικό λοβό σε

23 από τους 31 ασθενείς, οδηγώντας σε διαταραχή της κατώτερης επιμήκου δεσμίδας. Η διαταραχή αυτή πιθανόν πυροδοτεί αντισταθμιστική αναδιοργάνωση στο ετερόπλευρο ημισφαίριο. Όσο αυξάνει η επιθετικότητα του όγκου, το προσβεβλημένο ημισφαίριο καθίσταται προοδευτικά δυσλειτουργικό, απαιτώντας μεγαλύτερη αντισταθμιστική δραστηριότητα από το ετερόπλευρο. Η αναδιοργάνωση αυτή οδηγεί σε αυξημένη BC σε περιοχές όπως το σφηνοειδές λόβιο και η άνω ινιακή έλικα, μετατρέποντάς τες σε κεντρικούς κόμβους του εγκεφαλικού δικτύου. Ενώ το ετερόπλευρο ημισφαίριο μπορεί να αντισταθμίσει λειτουργικά ελλείμματα, ενδέχεται ταυτόχρονα να δημιουργεί εναλλακτικές οδούς που δυνητικά διευκολύνουν τη μετανάστευση κυττάρων GBM. Η αυξημένη BC σε περιοχές όπως το σφηνοειδές λόβιο και η άνω ινιακή έλικα μπορεί έτσι να προάγει τη διασπορά του όγκου στη δομική συνδεσιμότητα, επιταχύνοντας την πορεία της νόσου.

Περαιτέρω, αυξημένη συνολική αποδοτικότητα και μεταβατικότητα του δικτύου του ετερόπλευρου ημισφαιρίου συσχετίστηκαν με αυξημένο Ki-67, υποδηλώνοντας πιο επιθετικό φαινότυπο όγκου. Η συνολική αποδοτικότητα μετρά εκφράζει πόσο αποτελεσματικά ρέει η πληροφορία σε όλο το δίκτυο και υπολογίζεται ως ο μέσος αντίστροφος συντομότερος δρόμος μεταξύ όλων των ζευγών κόμβων. Η συνολική μεταβατικότητα αντανακλά την τάση συσταδοποίησης των κόμβων, δηλώνοντας τοπική ολοκλήρωση εντός του δικτύου [290]. Αν και συνήθως η αύξηση αυτών των μετρικών σηματοδοτεί ένα πιο ολοκληρωμένο και αποδοτικό δίκτυο, στο πλαίσιο του GBM ενδέχεται να διευκολύνει τη διασπορά του όγκου αξιοποιώντας ισχυρές δομικές οδούς επικοινωνίας. Συνολικά, οι απεικονιστικοί δείκτες που διερευνήθηκαν σε αυτή τη μελέτη όχι μόνο φωτίζουν τον τρόπο με τον οποίο το ετερόπλευρο ημισφαίριο αναδιοργανώνεται σε συνθήκες νεοπλασματικής διήθησης, αλλά και αναδεικνύουν τη δυναμική τους ως μη επεμβατικών βιοδεικτών για τη βελτίωση της προγνωστικής ακρίβειας στην κλινική πράξη.

Παρά τη συνοχή των ευρημάτων μας, στη μελέτη αναγνωρίζονται ορισμένοι περιορισμοί. Πρώτον, το σχετικά μικρό δείγμα και το ευρύ φάσμα μεγεθών και εντοπίσεων των όγκων εισάγουν μεταβλητότητα που ενδέχεται να μείωσε την ικανότητα ανίχνευσης σημαντικών επιδράσεων, καθιστώντας πιθανόν συντηρητικά τα εκτιμώμενα μεγέθη επίδρασης. Δεύτερον, αν και οι μεταβολές στο αντίπλευρο ημισφαίριο επηρεάζονται λιγότερο από τις τοπικές επιδράσεις της μάζας και της μορφολογίας του όγκου και περισσότερο από ευρύτερες διεργασίες σχετιζόμενες με το GBM, δεν είναι εφικτό να διαχωριστούν πλήρως οι συστηματικές από τις υπολειμματικές τοπικές επιδράσεις. Τρίτον, η προσέγγισή μας που είναι εστιασμένη αποκλειστικά στο ημισφαίριο αντίπλευρα του όγκου προϋποθέτει ότι η πλευρά αυτή παραμένει δομικά ανεπηρέαστη και μπορεί να κατατμηθεί με αξιοπιστία. Ως εκ τούτου, η μεθοδολογία μας είναι κατάλληλη μόνο για περιπτώσεις με όγκους περιορισμένους σε ένα ημισφαίριο. Σε πιο εκτενέστερες ή αμφοτερόπλευρες βλάβες, τεχνικές όπως το virtual brain grafting [291] ενδέχεται να προσφέρουν ακριβέστερη ολική κατάτμηση του εγκεφάλου. Τέταρτον, η κατάσταση μεθυσίας του υποκινητή MGMT—γνωστός προγνωστικός δείκτης στο GBM—δεν ήταν διαθέσιμη για τους περισσότερους ασθενείς και δεν μπορούσε να συμπεριληφθεί στην ανάλυση. Τέλος, ο αναδρομικός

σχεδιασμός της μελέτης περιορίζει τη δυνατότητα αιτιώδους ερμηνείας και δεν επιτρέπει την εκτίμηση της χρονικής εξέλιξης των μεταβολών. Μελλοντικές εργασίες με μεγαλύτερους και πιο ομοιογενείς πληθυσμούς, και με πλήρη μοριακή τυποποίηση θα είναι απαραίτητες για την επιβεβαίωση και περαιτέρω διεύρυνση των παρόντων αποτελεσμάτων.

5. Συμπεράσματα

Το γλοιοβλάστωμα (GBM) προκαλεί σημαντικές μικροδομικές αλλοιώσεις στο ετερόπλευρο (contralateral) εγκεφαλικό ημισφαίριο, οι οποίες αντικατοπτρίζουν τη δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ νεοπλασματικής εξέλιξης και εγκεφαλικής αναδιοργάνωσης. Οι ταχέως αναπτυσσόμενοι όγκοι GBM φαίνεται να διεγείρουν μηχανισμούς νευροπλαστικότητας, οδηγώντας σε υπερτροφία ομόλογων φλοιωδών περιοχών του ετερόπλευρου ημισφαιρίου. Παράλληλα, παρατηρείται φλοιϊκή ατροφία σε περιοχές-κόμβους με υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις, λόγω εξάντλησης των διαθέσιμων ενεργειακών και θρεπτικών πόρων.

Η διήθηση των κύριων δεματίων της λευκής ουσίας από τον όγκο προκαλεί αναδιοργάνωση των εγκεφαλικών δικτύων, εκδηλούμενη με αντισταθμιστικές αυξήσεις στις βραχύτερες συνδετικές διαδρομές εντός του ετερόπλευρου ημισφαιρίου. Οι νέες αυτές εναλλακτικές οδοί, που αντιστοιχούν λειτουργικά στα ομόλογα διηθημένα δεμάτια, ενδέχεται όχι μόνο να υποστηρίζουν τη λειτουργική αντιστάθμιση και τη διατήρηση της νευρωνικής λειτουργίας, αλλά και να διευκολύνουν τη μετανάστευση των κυττάρων του GBM, συνεισφέροντας στην τοπική ή την απομακρυσμένη εξάπλωση του όγκου.

Η συσχέτιση των δομικών μεταβολών που προκαλεί ο όγκος με τα δεδομένα επιβίωσης και τα επίπεδα έκφρασης του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 προσφέρει νέες ενδείξεις για τη βιολογική συμπεριφορά και την επιθετικότητα του GBM. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την κατανόηση των νευροπλαστικών και παθοφυσιολογικών μηχανισμών που αναπτύσσονται στη νόσο και ενδέχεται να συμβάλουν στη βελτίωση των προγνωστικών μοντέλων και στη ανάπτυξη στοχευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων για ασθενείς με γλοιοβλάστωμα.

Περίληψη

Η παρούσα διδακτορική διατριβή, με τίτλο «Μελέτη των Ενδοκράνιων Όγκων με ανάλυση Ιστογράμματος», εστιάζει στη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας (MRI–magnetic resonance imaging) για τη μελέτη της αιμάτωσης και των μικροδομικών αλλαγών των ενδοκράνιων νεοπλασμάτων, με έμφαση στο γλοιοβλάστωμα τύπου IDH wild-type (glioblastoma, GBM). Εφαρμόζοντας αφενός ραδιομική ανάλυση (radiomics) σε δεδομένα ακολουθιών διάχυσης και αιμάτωσης και αφετέρου ανάλυση γράφων (graph analysis) σε δεδομένα διάχυσης για τη μελέτη της δομικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου, η παρούσα διατριβή στοχεύει στη μη επεμβατική αξιολόγηση της πρόγνωσης αυτών των νεοπλασμάτων. Το παρόν ερευνητικό έργο αποτελείται από δύο αλληλοσυμπληρούμενες μελέτες, οι οποίες εξετάζουν αφενός την πρόγνωση της επιβίωσης με την χρήση της ραδιομικής ανάλυσης και αφετέρου τις μικροδομικές και τοπολογικές μεταβολές που επέρχονται στον εγκέφαλο λόγω της παρουσίας του όγκου.

Μελέτη 1 – Ραδιομική ανάλυση για την πρόγνωση της επιβίωσης σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα IDH wild-type (Curr Oncol, 2024)

Η παρούσα μελέτη αξιολόγησε τη χρησιμότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών που εξάγονται από πολυπαραμετρικές MRI ακολουθίες διάχυσης και αιμάτωσης για την πρόγνωση επιβίωσης σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα IDH wild-type. Στην μελέτη περιλήφθηκαν 49 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε MRI κατά την αρχική διαγνωστική προσπέλαση. Πραγματοποιήθηκαν ακολουθίες: T2, FLAIR, 3D-T1, αιμάτωσης (T2* gradient echo, multi-shot EPI) και τανυστή διάχυσης (single-shot spin-echo echo-planar sequence). Από τα δεδομένα διάχυσης και αιμάτωσης δημιουργήθηκαν παραμετρικοί χάρτες (MD, FA, RD, AD, relative CBF, relative CBV και MTT) στους οποίους πραγματοποιήθηκε κατάτμηση του όγκου σε τέσσερις υποπεριοχές: 1) το οίδημα, 2) η νέκρωση, 3) η εμπλουτιζόμενη συμπαγή περιοχή και 4) η μη εμπλουτιζόμενη συμπαγή περιοχή.

Ραδιομική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στις ακολουθίες 3D-T1 και στους παραμετρικούς χάρτες. Σε κάθε ασθενή εξήχθησαν 1862 ραδιομικά χαρακτηριστικά (μορφολογικά, πρώτης και δεύτερης τάξης υφής). Μετά την αφαίρεση χαρακτηριστικών με ισχυρή συσχέτιση ($r > 0.7$) και τη πραγματοποίηση μονοπαραγοντικής παλινδρόμησης Cox, επιλέχθηκαν 25 στατιστικώς σημαντικά χαρακτηριστικά, τα οποία εντάχθηκαν σε πολυπαραγοντικό μοντέλο Cox με κανονικοποίηση LASSO. Το τελικό προγνωστικό μοντέλο ανέδειξε ως σημαντικούς δείκτες κακής πρόγνωσης την παρουσία μικρής νεκρωτικής περιοχής, την ανόμοιογενή αιμάτωση τόσο στη μη εμπλουτιζόμενη συμπαγή περιοχή όσο και στο οίδημα, και την διαταραχή της φυσιολογικής μικροδομικής αρχιτεκτονικής στις συμπαγείς εμπλουτιζόμενες και στις οίδηματώδεις περιοχές.

Η ηλικία αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη επιβίωσης, παρουσιάζοντας θετική συσχέτιση με την πιθανότητα θανάτου. Μετά από εσωτερική και εξωτερική επικύρωση (χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της μελέτης ή εξωτερικά δεδομένα

αντίστοιχα) η απόδοση του μαθηματικού μοντέλου ήταν ικανοποιητική (C-index = 0.66, 95% Δ.Ε. 0.54–0.80, AUC > 0.65 σε όλες τις χρονικές περιόδους). Συμπερασματικά η μελέτη κατέδειξε ότι οι ραδιομικοί δείκτες αιμάτωσης και διάχυσης αποτελούν μη επεμβατικούς προγνωστικούς δείκτες επιβίωσης, αντικατοπτρίζοντας τη μικροδομική και αγγειακή ετερογένεια του GBM.

Μελέτη 2 –Διερεύνηση της επίδρασης του γλοιοβλαστώματος στο αντίπλευρο ημισφαίριο με βάση τις αλλαγές της δομικής συνδεσιμότητας και της μορφολογίας του φλοιού (Neuroradiology, 2025)

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε τις μικροδομικές και νευροπλαστικές αλλαγές στο ετερόπλευρο (contralateral) εγκεφαλικό ημισφαίριο ασθενών με γλοιοβλάστωμα, δηλαδή στο ημισφαίριο που απεικονιστικά φαίνεται μορφολογικά “υγιές”. Στη μελέτη περιλήφθηκαν 31 ασθενείς με γλοιοβλάστωμα IDH wildtype που υποβλήθηκαν σε MRI κατά την αρχική διαγνωστική προσπέλαση. Πραγματοποιήθηκαν ακολουθίες: T2, FLAIR, 3D-T1, αιμάτωσης (T2* gradient echo, multi-shot EPI) και τανυστή διάχυσης (single-shot spin-echo echo-planar sequence). Στόχος της μελέτης ήταν η διερεύνηση των μηχανισμών αναδιοργάνωσης της φλοιικής μορφολογίας και της δομικής συνδεσιμότητας του “υγιούς” εγκεφαλικού ημισφαιρίου, οι οποίοι ενδέχεται να επάγονται από την παρουσία νεοπλασματικής εξεργασίας στο αντίπλευρο ημισφαίριο.

Από τις δομικές **τριδιάστατες T1 ακολουθίες**, και με τη χρήση του λογισμικού FreeSurfer, πραγματοποιήθηκε η κατάτμηση και η **απεικονιστική ανασύσταση** της φαιάς ουσίας. Στη συνέχεια, με τη χρήση του άτλαντα Desikan–Killiany, διενεργήθηκε φλοιϊκή κατάτμηση σε 34 περιοχές ενδιαφέροντος (region of interest-ROI) του ετερόπλευρου ημισφαιρίου. Για τις περιοχές αυτές υπολογίστηκαν οι δείκτες φλοιϊκής επιφάνειας και φλοιϊκού πάχους και συσχετίστηκαν με την επιβίωση και το δείκτη Ki-67.

Κατόπιν, για τη μελέτη της δομικής συνδεσιμότητας χρησιμοποιήθηκε η θεωρία των γράφων στα δεδομένα διάχυσης. Οι περιοχές του άτλαντα AAL (Automated Anatomical Labeling) αποτέλεσαν τους κόμβους των εγκεφαλικών δικτύων, ενώ οι ακμές υπολογίστηκαν από τα δεμάτια της λευκής ουσίας που διέρχονταν μέσω των περιοχών αυτών. Στη συνέχεια, ποσοτικοποιήθηκαν οι αλλαγές στην οργάνωση του δικτύου στο ημισφαίριο αντίπλευρα του όγκου, οι οποίες επάγονται από την παρουσία του γλοιοβλαστώματος.

Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι το γλοιοβλάστωμα προκαλεί νευροπλαστική υπερτροφία σε ομόλογες φλοιώδεις περιοχές του ετερόπλευρου ημισφαιρίου, πιθανώς ως μηχανισμός λειτουργικής αντιστάθμισης, ενώ περιοχές-κόμβοι του ετερόπλευρου ημισφαιρίου με υψηλές μεταβολικές ανάγκες εμφάνισαν φλοιϊκή ατροφία λόγω εξάντλησης ενεργειακών πόρων. Επιπλέον, η διήθηση των δεματίων λευκής ουσίας από τον όγκο φάνηκε να ενεργοποιεί εναλλακτικές συνδετικές διαδρομές εντός του

ετερόπλευρου ημισφαιρίου, οι οποίες ενδέχεται να υποστηρίζουν τη λειτουργική αποκατάσταση, αλλά και να διευκολύνουν τη μετανάστευση καρκινικών κυττάρων.

Η συσχέτιση των δομικών μεταβολών με τα επίπεδα του δείκτη Ki-67 και με την επιβίωση υποδεικνύει ότι οι παρατηρούμενες μικροδομικές αλλαγές αντικατοπτρίζουν τη βιολογική επιθετικότητα του GBM και τη δυναμική του νευροπλαστικού ανασχηματισμού.

Συνολική συμβολή της διατριβής

Η διατριβή συνθέτει δύο συμπληρωματικές προσεγγίσεις στη μελέτη του γλοιοβλαστώματος: τη ραδιομική ποσοτικοποίηση της ετερογένειας του όγκου και τη χαρτογράφηση των εγκεφαλικών μηχανισμών αναδιοργάνωσης. Μέσω της συνδυαστικής αξιοποίησης πολυπαραμετρικής MRI, και προηγμένων στατιστικών και μοντέλων μηχανικής μάθησης, αναδεικνύεται η πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του όγκου και του εγκεφαλικού ιστού.

Τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η ραδιομική ανάλυση μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο μη επεμβατικό εργαλείο πρόγνωσης, ενώ οι τοπολογικές μεταβολές που προκαλεί ο όγκος αντικατοπτρίζουν βιοδείκτες της νευροπλαστικής και βιολογικής του συμπεριφοράς. Συνολικά, το έργο ουσιαστικά συμβάλλει στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του GBM και ανοίγει νέες προοπτικές για εξατομικευμένη πρόγνωση και θεραπευτική στόχευση στη νευροογκολογία.

Abstract

This doctoral thesis, entitled “Histogram-Based Analysis of Intracranial Tumors,” focuses on the use of advanced magnetic resonance imaging (MRI) and radiomics analysis for the non-invasive evaluation and prognostication of intracranial neoplasms, with particular emphasis on glioblastoma (GBM).

The research comprises two complementary studies that investigate (a) radiomic predictors of survival, and (b) microstructural and topological reorganizations induced by the tumor in the brain.

Study 1 – Survival Outcome Prediction in Glioblastoma: Insights from MRI Radiomics (Curr Oncol, 2024)

The first study assessed the prognostic value of radiomic features extracted from multiparametric diffusion and perfusion MRI for predicting survival in patients with IDH wild-type glioblastoma. The cohort included 49 patients who underwent pre-treatment MRI. Diffusion and perfusion maps were generated, and the tumor was segmented into four subregions: edema, necrotic, enhancing, and non-enhancing solid areas. A total of 1,862 radiomic features (morphological, first-order, and texture features) were extracted from each subregion and imaging map. After removing highly correlated features ($r > 0.7$) and performing univariate Cox regression, 25 statistically significant features were identified and incorporated into a multivariate Cox model with LASSO regularization. The final model identified smaller necrotic subregion volume, heterogeneous vascularization in the non-enhancing solid area, and tissue disruption within enhancing and edematous regions as significant predictors of poor prognosis. Age emerged as an independent prognostic factor. The model demonstrated satisfactory performance (C-index = 0.66, 95% CI 0.54–0.80, AUC > 0.65 across all time points) following internal and external validation (bootstrapping, hdnom package). This study supports that diffusion- and perfusion-derived radiomic features serve as non-invasive prognostic biomarkers of survival, reflecting the microstructural and vascular heterogeneity of GBM.

Study 2 – The impact of glioblastoma on the contralesional hemisphere: Insights from structural connectivity and cortical surface analysis (Neuroradiology, 2025)

The second study explored neuroplastic and microstructural changes in the contralesional (opposite) hemisphere of patients with glioblastoma, aiming to elucidate mechanisms of neural reorganization and compensatory connectivity induced by tumor presence. The dataset included MRI scans from 31 newly diagnosed IDH wild-type glioblastoma patients who underwent pre-treatment multiparametric MRI, including diffusion tensor imaging (DTI). White matter tractography and graph-theoretical network models were generated to quantify changes in network topology and microstructure within the contralesional hemisphere. Results revealed that glioblastoma

triggers neuroplastic hypertrophy in homologous cortical regions of the contralesional hemisphere, likely representing compensatory functional mechanisms, whereas high-metabolic-demand hub regions exhibited cortical atrophy, possibly due to energy depletion. Tumor-related white matter infiltration appeared to activate alternative contralesional pathways that may support functional recovery but also facilitate tumor cell migration. Correlations between structural alterations, Ki-67 proliferation index, and patient survival suggest that these microstructural changes reflect both tumor aggressiveness and the dynamics of neuroplastic remodeling.

Overall Contribution

This dissertation combines two complementary approaches—the radiomic quantification of tumor heterogeneity and the mapping of brain reorganization mechanisms—to provide a comprehensive understanding of glioblastoma. Through the combined use of multiparametric MRI, and advanced statistical and computational modeling, it highlights the complex interplay between tumor biology and neural architecture.

The findings demonstrate that radiomic analysis can serve as a reliable non-invasive prognostic tool, while the observed topological alterations represent potential biomarkers of neuroplasticity and tumor behavior. Overall, this work contributes to a deeper understanding of glioblastoma pathophysiology and paves the way for personalized prognostic assessment and therapeutic targeting in neuro-oncology.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής έχουν δημοσιευτεί ως πρωτότυπες εργασίες στον διεθνή ιατρικό τύπο ως ακολούθως:

- 1) Survival Outcome Prediction in Glioblastoma: Insights from MRI Radiomics. Styliara EI, Astrakas LG, Alexiou G, Xydis VG, Zikou A, Kafritsas G, Voulgaris S, Argyropoulou MI. *Curr Oncol.* 2024 Apr 14;31(4):2233-2243. doi: 10.3390/curroncol31040165. PMID: 38668068
- 2) The impact of glioblastoma on the contralesional hemisphere: insights from structural connectivity and cortical surface analysis. Styliara E, Xydis V, Astrakas L, Alexiou G, Zikou A, Margariti P, Voulgaris S, Argyropoulou M. *Neuroradiology.* 2025 Jun 30. doi: 10.1007/s00234-025-03683-1. PMID: 40586873

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Μέρος των αποτελεσμάτων της παρούσας διδακτορικής διατριβής έχει παρουσιαστεί σε επιστημονικά συνέδρια ως εξής:

- 1) Radiomic Analysis in High-Grade Gliomas [Oral presentation]. 25th Interuniversity Conference; Ioannina, Greece; 12–14 May 2022. Styliara EI, Astrakas LG, Alexiou G, Argyropoulou M.
- 2) MRI Radiomics for Survival Prediction in Glioblastoma [Oral presentation]. ESNR 2022; Lisbon, Portugal; 14–18 Sep 2022. Styliara EI, Astrakas LG, Alexiou G, Argyropoulou M.
- 3) MRI Radiomics for Survival Prediction in Glioblastoma [e-Poster]. ECR 2023; Vienna, Austria; 1–5 Mar 2023. Styliara EI, Astrakas LG, Alexiou G, Argyropoulou M.
- 4) The impact of glioblastoma on the contralateral hemisphere: insights from volumetrics and structural connectivity [e-Poster]. ESNR 2024; Paris, France; 18–22 Sep 2024. Styliara EI, Astrakas LG, Alexiou G, Argyropoulou M.
- 5) The impact of glioblastoma on the contralateral hemisphere: insights from volumetrics and structural connectivity [Oral presentation]. 26th Interuniversity Conference; Thessaloniki, Greece; 17–19 Oct 2024. Styliara EI, Astrakas LG, Alexiou G, Argyropoulou M.

Αναφορές

1. Soubéran A, Tchoghandjian A (2020) Practical Review on Preclinical Human 3D Glioblastoma Models: Advances and Challenges for Clinical Translation. *Cancers* 12:2347. <https://doi.org/10.3390/cancers12092347>
2. Cruz JVR, Batista C, Afonso B de H, et al (2022) Obstacles to Glioblastoma Treatment Two Decades after Temozolomide. *Cancers (Basel)* 14:3203. <https://doi.org/10.3390/cancers14133203>
3. Schaff LR, Mellingshoff IK (2023) Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *JAMA* 329:574–587. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.0023>
4. Janjua TI, Rewatkar P, Ahmed-Cox A, et al (2021) Frontiers in the treatment of glioblastoma: Past, present and emerging. *Adv Drug Deliv Rev* 171:108–138. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.012>
5. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, et al (2022) Epidemiology of Glioblastoma Multiforme-Literature Review. *Cancers (Basel)* 14:2412. <https://doi.org/10.3390/cancers14102412>
6. Marenco-Hillebrand L, Wijesekera O, Suarez-Meade P, et al (2020) Trends in glioblastoma: outcomes over time and type of intervention: a systematic evidence based analysis. *J Neurooncol* 147:297–307. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03451-6>
7. Chen M, Medarova Z, Moore A (2021) Role of microRNAs in glioblastoma. *Oncotarget* 12:1707–1723. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28039>
8. Wang L, Jung J, Babikir H, et al (2022) A single-cell atlas of glioblastoma evolution under therapy reveals cell-intrinsic and cell-extrinsic therapeutic targets. *Nat Cancer* 3:1534–1552. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00475-x>
9. Ceravolo I, Barchetti G, Biraschi F, et al (2021) Early stage glioblastoma: retrospective multicentric analysis of clinical and radiological features. *Radiol Med* 126:1468–1476. <https://doi.org/10.1007/s11547-021-01401-4>
10. Khandwala K, Mubarak F, Minhas K (2021) The many faces of glioblastoma: Pictorial review of atypical imaging features. *Neuroradiol J* 34:33–41. <https://doi.org/10.1177/1971400920965970>
11. Sawicka MM, Sawicki K, Łysoń T, et al (2022) Proline Metabolism in Malignant Gliomas: A Systematic Literature Review. *Cancers (Basel)* 14:2030. <https://doi.org/10.3390/cancers14082030>

12. Current State of Functional MRI in the Presurgical Planning of Brain Tumors | Radiology: Imaging Cancer. <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rycan.230078>. Accessed 29 Sep 2025
13. Bian Y, Wang Y, Chen X, et al (2023) Image-guided diagnosis and treatment of glioblastoma. VIEW 4:20220069. <https://doi.org/10.1002/VIW.20220069>
14. Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al (2020) Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. Neuro Oncol 22:1073–1113. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa106>
15. Henriksen OM, Del Mar Álvarez-Torres M, Figueiredo P, et al (2022) High-Grade Glioma Treatment Response Monitoring Biomarkers: A Position Statement on the Evidence Supporting the Use of Advanced MRI Techniques in the Clinic, and the Latest Bench-to-Bedside Developments. Part 1: Perfusion and Diffusion Techniques. Front Oncol 12:810263. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.810263>
16. Strauss SB, Meng A, Ebani EJ, Chiang GC (2019) Imaging Glioblastoma Posttreatment: Progression, Pseudoprogression, Pseudoresponse, Radiation Necrosis. Radiol Clin North Am 57:1199–1216. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2019.07.003>
17. Alizadeh M, Broomand Lomer N, Azami M, et al (2023) Radiomics: The New Promise for Differentiating Progression, Recurrence, Pseudoprogression, and Radionecrosis in Glioma and Glioblastoma Multiforme. Cancers (Basel) 15:4429. <https://doi.org/10.3390/cancers15184429>
18. Sidibe I, Tensaouti F, Gilhodes J, et al (2023) Pseudoprogression in GBM versus true progression in patients with glioblastoma: A multiapproach analysis. Radiother Oncol 181:109486. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109486>
19. Immunotherapy for Glioblastoma: Current State, Challenges, and Future Perspectives. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/9/2334>. Accessed 29 Sep 2025
20. Weenink B, French P, Sillevs Smitt P, et al (2020) Immunotherapy in Glioblastoma: Current Shortcomings and Future Perspectives. Cancers 12:. <https://doi.org/10.3390/cancers12030751>
21. Silver A, Feier D, Ghosh T, et al (2022) Heterogeneity of glioblastoma stem cells in the context of the immune microenvironment and geospatial organization. Front Oncol 12:1022716. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1022716>

22. Bonosi L, Marrone S, Benigno UE, et al (2023) Maximal Safe Resection in Glioblastoma Surgery: A Systematic Review of Advanced Intraoperative Image-Guided Techniques. *Brain Sci* 13:216. <https://doi.org/10.3390/brainsci13020216>
23. Seker-Polat F, Pinarbasi Degirmenci N, Solaroglu I, Bagci-Onder T (2022) Tumor Cell Infiltration into the Brain in Glioblastoma: From Mechanisms to Clinical Perspectives. *Cancers (Basel)* 14:443. <https://doi.org/10.3390/cancers14020443>
24. Incekara F, Smits M, van der Voort SR, et al (2020) The Association Between the Extent of Glioblastoma Resection and Survival in Light of MGMT Promoter Methylation in 326 Patients With Newly Diagnosed IDH-Wildtype Glioblastoma. *Front Oncol* 10:. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01087>
25. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987–996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
26. Minniti G, Niyazi M, Alongi F, et al (2021) Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiation Oncology* 16:36. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01767-9>
27. Singh S, Dey D, Barik D, et al (2025) Glioblastoma at the crossroads: current understanding and future therapeutic horizons. *Sig Transduct Target Ther* 10:213. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02299-4>
28. Wykes V, Zisakis A, Irimia M, et al (2021) Importance and Evidence of Extent of Resection in Glioblastoma. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 82:75–86. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701635>
29. Iyer K, Saini S, Bhadra S, et al Precision medicine advancements in glioblastoma: A systematic review. *Biomedicine (Taipei)* 13:1–13. <https://doi.org/10.37796/2211-8039.1403>
30. Delgado-Martín B, Medina MÁ (2020) Advances in the Knowledge of the Molecular Biology of Glioblastoma and Its Impact in Patient Diagnosis, Stratification, and Treatment. *Adv Sci (Weinh)* 7:1902971. <https://doi.org/10.1002/adv.201902971>
31. Ma X, Liu J (2023) Predictive value of MRI features on glioblastoma. *Eur Radiol* 33:4472–4474. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09535-x>
32. Jayachandran Preetha C, Meredig H, Brugnara G, et al (2021) Deep-learning-based synthesis of post-contrast T1-weighted MRI for tumour response assessment in neuro-oncology: a multicentre, retrospective cohort study. *Lancet Digit Health* 3:e784–e794. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00205-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00205-3)

33. Falk Delgado A (2025) Advances of MR imaging in glioma: what the neurosurgeon needs to know. *Acta Neurochir (Wien)* 167:174. <https://doi.org/10.1007/s00701-025-06593-6>
34. Essig M, Anzalone N, Combs SE, et al (2012) MR Imaging of Neoplastic Central Nervous System Lesions: Review and Recommendations for Current Practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:803–817. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2640>
35. Zimny A, Neska-Matuszewska M, Bladowska J, Sasiadek MJ (2015) Intracranial Lesions with Low Signal Intensity on T2-weighted MR Images – Review of Pathologies. *Pol J Radiol* 80:40–50. <https://doi.org/10.12659/PJR.892146>
36. Shukir B, Szivos L, Barzo P, Kis D (2025) Preoperative FLAIR images for identifying glioblastoma boundaries. *BMC Medical Imaging* 25:302. <https://doi.org/10.1186/s12880-025-01839-2>
37. Haddad AF, Young JS, Morshed RA, Berger MS (2022) FLAIRectomy: Resecting beyond the Contrast Margin for Glioblastoma. *Brain Sciences* 12:544. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050544>
38. Mohammed W, Xunning H, Haibin S, Jingzhi M (2013) Clinical applications of susceptibility-weighted imaging in detecting and grading intracranial gliomas: a review. *Cancer Imaging* 13:186–195. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2013.0020>
39. Kuhnt D, Ganslandt O, Schlawer S-M, et al (2011) Quantification of glioma removal by intraoperative high-field magnetic resonance imaging: an update. *Neurosurgery* 69:852–862; discussion 862–863. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318225ea6b>
40. Senft C, Bink A, Franz K, et al (2011) Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 12:997–1003. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70196-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70196-6)
41. Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OEMG, et al (2011) Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol* 12:1062–1070. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70130-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70130-9)
42. Le Bihan D (2003) Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 4:469–480. <https://doi.org/10.1038/nrn1119>
43. Hygino da Cruz LC, Rodriguez I, Domingues RC, et al (2011) Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:1978–1985. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2397>

44. Bakas S, Akbari H, Pisapia J, et al (2017) In vivo detection of EGFRvIII in glioblastoma via perfusion magnetic resonance imaging signature consistent with deep peritumoral infiltration: the ϕ index. *Clin Cancer Res* 23:4724–4734. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1871>
45. Branzoli F, Marjańska M (2020) Magnetic Resonance Spectroscopy of IDH-mutated gliomas: current knowledge on the neurochemical profile. *Curr Opin Neurol* 33:413–421. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000833>
46. Daniel AGS, Park KY, Roland JL, et al (2021) Functional connectivity within glioblastoma impacts overall survival. *Neuro Oncol* 23:412–421. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa189>
47. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al (2020) Introduction to Radiomics. *J Nucl Med* 61:488–495. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.222893>
48. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H (2016) Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* 278:563–577. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>
49. Magnin CY, Lauer D, Ammeter M, Gote-Schniering J (2025) From images to clinical insights: an educational review on radiomics in lung diseases. *Breathe (Sheff)* 21:230225. <https://doi.org/10.1183/20734735.0225-2023>
50. Verma V, Simone CB II, Krishnan S, et al (2017) The Rise of Radiomics and Implications for Oncologic Management. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 109:djx055. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx055>
51. Eloyan A, Yue MS, Khachatryan D (2020) Tumor Heterogeneity Estimation for Radiomics in Cancer. *Stat Med* 39:4704–4723. <https://doi.org/10.1002/sim.8749>
52. Styliara EI, Astrakas LG, Alexiou G, et al (2024) Survival Outcome Prediction in Glioblastoma: Insights from MRI Radiomics. *Current Oncology* 31:2233–2243. <https://doi.org/10.3390/curroncol31040165>
53. Sardanelli F, Di Leo G (2009) Introduction. In: *Biostatistics for Radiologists: Planning, Performing, and Writing a Radiologic Study*. Springer Milan, Milano, pp 1–17
54. O'Connor JPB, Aboagye EO, Adams JE, et al (2017) Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nat Rev Clin Oncol* 14:169–186. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.162>
55. Sardanelli F, Di Leo G (2009) Parametric Statistics. In: *Biostatistics for Radiologists: Planning, Performing, and Writing a Radiologic Study*. Springer Milan, Milano, pp 77–92

56. Kumar V, Gu Y, Basu S, et al (2012) Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging* 30:1234–1248. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.06.010>
57. Kickingereder P, Neuberger U, Bonekamp D, et al (2018) Radiomic subtyping improves disease stratification beyond key molecular, clinical, and standard imaging characteristics in patients with glioblastoma. *Neuro-Oncology* 20:848–857. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox188>
58. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al (2014) Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun* 5:4006. <https://doi.org/10.1038/ncomms5006>
59. Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, et al (2020) The Image Biomarker Standardization Initiative: Standardized Quantitative Radiomics for High-Throughput Image-based Phenotyping. *Radiology* 295:328–338. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>
60. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al (2012) Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European Journal of Cancer* 48:441–446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>
61. Mackin D, Fave X, Zhang L, et al (2015) Measuring Computed Tomography Scanner Variability of Radiomics Features. *Invest Radiol* 50:757–765. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000180>
62. Shafiq-Ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, et al (2017) Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Med Phys* 44:1050–1062. <https://doi.org/10.1002/mp.12123>
63. Traverso A, Wee L, Dekker A, Gillies R (2018) Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 102:1143–1158. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.053>
64. Kumar A, Jha AK, Agarwal JP, et al (2023) Machine-Learning-Based Radiomics for Classifying Glioma Grade from Magnetic Resonance Images of the Brain. *J Pers Med* 13:920. <https://doi.org/10.3390/jpm13060920>
65. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al (2012) 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 30:1323–1341. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001>
66. Menze BH, Jakab A, Bauer S, et al (2015) The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS). *IEEE Transactions on Medical Imaging* 34:1993–2024. <https://doi.org/10.1109/TMI.2014.2377694>

67. Saeys Y, Inza I, Larrañaga P (2007) A review of feature selection techniques in bioinformatics. *Bioinformatics* 23:2507–2517. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btm344>
68. Tibshirani R (1996) Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)* 58:267–288
69. Mylona E, Zaridis DI, Kalantzopoulos CN, et al (2024) Optimizing radiomics for prostate cancer diagnosis: feature selection strategies, machine learning classifiers, and MRI sequences. *Insights into Imaging* 15:265. <https://doi.org/10.1186/s13244-024-01783-9>
70. Yue W, Han R, Wang H, et al (2025) Development and validation of clinical-radiomics deep learning model based on MRI for endometrial cancer molecular subtypes classification. *Insights into Imaging* 16:107. <https://doi.org/10.1186/s13244-025-01966-y>
71. Zhou M, Scott J, Chaudhury B, et al (2018) Radiomics in Brain Tumor: Image Assessment, Quantitative Feature Descriptors, and Machine-Learning Approaches. *AJNR Am J Neuroradiol* 39:208–216. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5391>
72. Wang Z, Wang L, Wang Y (2025) Radiomics in glioma: emerging trends and challenges. *Ann Clin Transl Neurol* 12:460–477. <https://doi.org/10.1002/acn3.52306>
73. Dedhia M, Germano IM (2025) The Evolving Landscape of Radiomics in Gliomas: Insights into Diagnosis, Prognosis, and Research Trends. *Cancers* 17:1582. <https://doi.org/10.3390/cancers17091582>
74. Li G, Li L, Li Y, et al (2022) An MRI radiomics approach to predict survival and tumour-infiltrating macrophages in gliomas. *Brain* 145:1151–1161. <https://doi.org/10.1093/brain/awab340>
75. Martin P, Holloway L, Metcalfe P, et al (2022) Challenges in Glioblastoma Radiomics and the Path to Clinical Implementation. *Cancers* 14:3897. <https://doi.org/10.3390/cancers14163897>
76. Bathla G, Soni N, Ward C, et al (2023) Clinical and Magnetic Resonance Imaging Radiomics-Based Survival Prediction in Glioblastoma Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *J Comput Assist Tomogr* 47:919–923. <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000001493>
77. Zhang X, Lu D, Gao P, et al (2020) Survival-relevant high-risk subregion identification for glioblastoma patients: the MRI-based multiple instance learning approach. *Eur Radiol* 30:5602–5610. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06912-8>

78. Yang WL, Su XR, Li S, et al (2025) Utilizing machine-learning techniques on MRI radiomics to identify primary tumors in brain metastases. *Front Neurol* 15:. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1474461>
79. Sultan MN, Yehia S, Khalil MM (2025) Potential of MR-based radiomics and optimized statistical machine learning in grading patients with glioma. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 56:30. <https://doi.org/10.1186/s43055-025-01443-y>
80. Fan H, Luo Y, Gu F, et al (2024) Artificial intelligence-based MRI radiomics and radiogenomics in glioma. *Cancer Imaging* 24:36. <https://doi.org/10.1186/s40644-024-00682-y>
81. Mayeta-Revilla L, Cavieres EP, Salinas M, et al (2025) Radiomics-driven neuro-fuzzy framework for rule generation to enhance explainability in MRI-based brain tumor segmentation. *Front Neuroinform* 19:1550432. <https://doi.org/10.3389/fninf.2025.1550432>
82. Yuan J, Siakallis L, Li HB, et al (2024) Structural- and DTI- MRI enable automated prediction of IDH Mutation Status in CNS WHO Grade 2–4 glioma patients: a deep Radiomics Approach. *BMC Medical Imaging* 24:104. <https://doi.org/10.1186/s12880-024-01274-9>
83. Sha Y, Yan Q, Tan Y, et al (2023) Prediction of the Molecular Subtype of IDH Mutation Combined with MGMT Promoter Methylation in Gliomas via Radiomics Based on Preoperative MRI. *Cancers (Basel)* 15:1440. <https://doi.org/10.3390/cancers15051440>
84. Di Salle G, Tumminello L, Laino ME, et al (2024) Accuracy of Radiomics in Predicting IDH Mutation Status in Diffuse Gliomas: A Bivariate Meta-Analysis. *Radiology: Artificial Intelligence* 6:e220257. <https://doi.org/10.1148/ryai.220257>
85. Binabaj MM, Bahrami A, ShahidSales S, et al (2018) The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: A meta-analysis of clinical trials. *J Cell Physiol* 233:378–386. <https://doi.org/10.1002/jcp.25896>
86. Huang M, Law HKW, Tam SY (2025) Use of Radiomics in Characterizing Tumor Hypoxia. *Int J Mol Sci* 26:6679. <https://doi.org/10.3390/ijms26146679>
87. Tae W-S, Ham B-J, Pyun S-B, Kim B-J (2025) Current Clinical Applications of Structural MRI in Neurological Disorders. *Journal of Clinical Neurology* 21:277–293. <https://doi.org/10.3988/jcn.2025.0185>
88. Kim S, Kim S-W, Noh Y, et al (2022) Harmonization of Multicenter Cortical Thickness Data by Linear Mixed Effect Model. *Front Aging Neurosci* 14:869387. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.869387>

89. Mills SJ, Radon MR, Baird RD, et al (2019) Utilization of volumetric magnetic resonance imaging for baseline and surveillance imaging in Neuro-oncology. *Br J Radiol* 92:20190059. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190059>
90. Raji CA, Meysami S, Porter VR, et al (2024) Diagnostic utility of brain MRI volumetry in comparing traumatic brain injury, Alzheimer disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *BMC Neurology* 24:337. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03844-4>
91. Hedderich DM, Schmitz-Koep B, Schuberth M, et al (2022) Impact of normative brain volume reports on the diagnosis of neurodegenerative dementia disorders in neuroradiology: A real-world, clinical practice study. *Front Aging Neurosci* 14:971863. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.971863>
92. Marek J, Bachurska D, Wolak T, et al (2025) Quantitative brain volumetry in neurological disorders: from disease mechanisms to software solutions. *Pol J Radiol* 90:299–306. <https://doi.org/10.5114/pjr/203781>
93. Khadhraoui E, Nickl-Jockschat T, Henkes H, et al (2024) Automated brain segmentation and volumetry in dementia diagnostics: a narrative review with emphasis on FreeSurfer. *Front Aging Neurosci* 16:. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1459652>
94. Nobis L, Manohar SG, Smith SM, et al (2019) Hippocampal volume across age: Nomograms derived from over 19,700 people in UK Biobank. *Neuroimage Clin* 23:101904. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101904>
95. Liu P, Zemlyanker D, Gopinath K, et al (2025) The normalizing properties of intracranial volume across race and sex. *Brain Commun* 7:fcaf271. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaf271>
96. Arani A, Borowski B, Felmlee J, et al (2024) Design and validation of the ADNI MR protocol. *Alzheimers Dement* 20:6615–6621. <https://doi.org/10.1002/alz.14162>
97. Meysami S, Raji CA, Merrill DA, et al (2019) MRI Volumetric Quantification in Persons with a History of Traumatic Brain Injury and Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 72:293–300. <https://doi.org/10.3233/JAD-190708>
98. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, et al (2020) MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol* 16:171–182. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0314-x>
99. Middlebrooks EH, Gupta V, Agarwal AK, et al (2024) Radiologic Classification of Hippocampal Sclerosis in Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 45:1185–1193. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A8214>

100. Princich JP, Donnelly-Kehoe PA, Deleglise A, et al (2021) Diagnostic Performance of MRI Volumetry in Epilepsy Patients With Hippocampal Sclerosis Supported Through a Random Forest Automatic Classification Algorithm. *Front Neurol* 12:613967. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.613967>
101. Majeed A, Naz N, Namal F, et al Chronic Traumatic Encephalopathy: A Comprehensive Narrative Review of Its Biomarkers. *Cureus* 16:e69510. <https://doi.org/10.7759/cureus.69510>
102. Bruno F, Fagotti C, Saltarelli G, et al (2025) Radiological Reporting of Brain Atrophy in MRI: Real-Life Comparison Between Narrative Reports, Semiquantitative Scales and Automated Software-Based Volumetry. *Diagnostics (Basel)* 15:1246. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15101246>
103. Vinke EJ, Huizinga W, Bergtholdt M, et al (2019) Normative brain volumetry derived from different reference populations: impact on single-subject diagnostic assessment in dementia. *Neurobiol Aging* 84:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.07.008>
104. Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage* 11:805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
105. Bunyamin J, Sinclair B, Law M, et al (2025) Voxel-based and surface-based cortical morphometric MRI applications for identifying the epileptogenic zone: A narrative review. *Epilepsia Open* 10:380–397. <https://doi.org/10.1002/epi4.70012>
106. Ashburner J, Friston KJ (2005) Unified segmentation. *NeuroImage* 26:839–851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>
107. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al (2010) N4ITK: Improved N3 Bias Correction. *IEEE Trans Med Imaging* 29:1310–1320. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2046908>
108. Radua J, Canales-Rodríguez EJ, Pomarol-Clotet E, Salvador R (2014) Validity of modulation and optimal settings for advanced voxel-based morphometry. *NeuroImage* 86:81–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.084>
109. Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38:95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
110. Goto M, Abe O, Hagiwara A, et al (2022) Advantages of Using Both Voxel- and Surface-based Morphometry in Cortical Morphology Analysis: A Review of Various Applications. *Magn Reson Med Sci* 21:41–57. <https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2021-0096>

111. Focke NK, Trost S, Paulus W, et al (2014) Do Manual and Voxel-Based Morphometry Measure the Same? A Proof of Concept Study. *Front Psychiatry* 5:. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00039>
112. Hutton C, Draganski B, Ashburner J, Weiskopf N (2009) A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage* 48:371–380. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.043>
113. Nichols T, Hayasaka S (2003) Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review. *Stat Methods Med Res* 12:419–446. <https://doi.org/10.1191/0962280203sm341ra>
114. Eklund A, Nichols TE, Knutsson H (2016) Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci USA* 113:7900–7905. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602413113>
115. Zhou X, Wu R, Zeng Y, et al (2022) Choice of Voxel-based Morphometry processing pipeline drives variability in the location of neuroanatomical brain markers. *Commun Biol* 5:913. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03880-1>
116. Nachev P, Coulthard E, Jäger HR, et al (2008) Enantiomorphic normalization of focally lesioned brains. *Neuroimage* 39:1215. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.002>
117. Radwan AM, Emsell L, Blommaert J, et al (2021) Virtual brain grafting: Enabling whole brain parcellation in the presence of large lesions. *NeuroImage* 229:117731. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117731>
118. Zhang S, Sun H, Yang X, et al (2023) An MRI Study Combining Virtual Brain Grafting and Surface-Based Morphometry Analysis to Investigate Contralateral Alterations in Cortical Morphology in Patients With Diffuse Low-Grade Glioma. *J Magn Reson Imaging* 58:741–749. <https://doi.org/10.1002/jmri.28562>
119. Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, et al (2010) Cortical Thickness or Grey Matter Volume? The Importance of Selecting the Phenotype for Imaging Genetics Studies. *Neuroimage* 53:1135–1146. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.028>
120. Chen C-H, Fiecas M, Gutiérrez ED, et al (2013) Genetic topography of brain morphology. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110:17089–17094. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308091110>
121. Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyler LT, et al (2009) Distinct Genetic Influences on Cortical Surface Area and Cortical Thickness. *Cereb Cortex* 19:2728–2735. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp026>

122. Fischl B, Dale AM (2000) Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:11050–11055. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
123. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al (2006) An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31:968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
124. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E (2010) Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage* 53:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>
125. Fischl B (2012) FreeSurfer. *Neuroimage* 62:774–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
126. Iscan Z, Jin TB, Kendrick A, et al (2015) Test–retest reliability of freesurfer measurements within and between sites: Effects of visual approval process. *Hum Brain Mapp* 36:3472–3485. <https://doi.org/10.1002/hbm.22856>
127. Harrison TM, Du R, Klencklen G, et al (2021) Distinct effects of beta-amyloid and tau on cortical thickness in cognitively healthy older adults. *Alzheimers Dement* 17:1085–1096. <https://doi.org/10.1002/alz.12249>
128. Verdi S, Kia SM, Yong KXX, et al (2023) Revealing Individual Neuroanatomical Heterogeneity in Alzheimer Disease Using Neuroanatomical Normative Modeling. *Neurology* 100:.. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207298>
129. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, et al (2018) Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 controls via the ENIGMA consortium. *Biol Psychiatry* 84:644–654. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.023>
130. Skranes J, Løhaugen GCC, Martinussen M, et al (2013) Cortical surface area and IQ in very-low-birth-weight (VLBW) young adults. *Cortex* 49:2264–2271. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.06.001>
131. Rimol LM, Rise HH, Evensen KAI, et al (2023) Atypical brain structure mediates reduced IQ in young adults born preterm with very low birth weight. *NeuroImage* 266:119816. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119816>
132. Schaer M, Cuadra MB, Schmansky N, et al (2012) How to Measure Cortical Folding from MR Images: a Step-by-Step Tutorial to Compute Local Gyrfication Index. *J Vis Exp* 3417. <https://doi.org/10.3791/3417>

133. Stahl R, Walcher T, De Juan Romero C, et al (2013) Trnp1 regulates expansion and folding of the mammalian cerebral cortex by control of radial glial fate. *Cell* 153:535–549. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.027>
134. Matsumoto N, Shinmyo Y, Ichikawa Y, Kawasaki H Gyrification of the cerebral cortex requires FGF signaling in the mammalian brain. *eLife* 6:e29285. <https://doi.org/10.7554/eLife.29285>
135. Akula SK, Exposito-Alonso D, Walsh CA (2023) Shaping the brain: The emergence of cortical structure and folding. *Developmental Cell* 58:2836–2849. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2023.11.004>
136. Barkovich AJ (2010) Current concepts of polymicrogyria. *Neuroradiology* 52:479–487. <https://doi.org/10.1007/s00234-009-0644-2>
137. Kohli JS, Kinnear MK, Fong CH, et al (2019) Local Cortical Gyrification is Increased in Children With Autism Spectrum Disorders, but Decreases Rapidly in Adolescents. *Cereb Cortex* 29:2412–2423. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy111>
138. Kline JE, Illapani VSP, He L, et al (2020) Early cortical maturation predicts neurodevelopment in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 105:460–465. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317466>
139. Chen L, Wu Z, Hu D, et al (2022) A 4D infant brain volumetric atlas based on the UNC/UMN baby connectome project (BCP) cohort. *Neuroimage* 253:119097. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119097>
140. Serag A, Aljabar P, Ball G, et al (2012) Construction of a consistent high-definition spatio-temporal atlas of the developing brain using adaptive kernel regression. *NeuroImage* 59:2255–2265. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.062>
141. Blinkouskaya Y, Caçoilo A, Gollamudi T, et al (2021) Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mech Ageing Dev* 200:111575. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111575>
142. Parker N, Patel Y, Jackowski AP, et al (2020) Assessment of Neurobiological Mechanisms of Cortical Thinning During Childhood and Adolescence and Their Implications for Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry* 77:1127–1136. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1495>
143. Sabeghi P, Zarand P, Zargham S, et al (2024) Advances in Neuro-Oncological Imaging: An Update on Diagnostic Approach to Brain Tumors. *Cancers (Basel)* 16:576. <https://doi.org/10.3390/cancers16030576>
144. Bernstock JD, Gary SE, Klinger N, et al (2022) Standard clinical approaches and emerging modalities for glioblastoma imaging. *Neuro Oncol Adv* 4:vdac080. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdac080>

145. Wu C-X, Lin G-S, Lin Z-X, et al (2015) Peritumoral edema shown by MRI predicts poor clinical outcome in glioblastoma. *World J Surg Oncol* 13:97. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0496-7>
146. Scola E, Del Vecchio G, Busto G, et al (2023) Conventional and Advanced Magnetic Resonance Imaging Assessment of Non-Enhancing Peritumoral Area in Brain Tumor. *Cancers (Basel)* 15:2992. <https://doi.org/10.3390/cancers15112992>
147. Kinno R, Muragaki Y, Maruyama T, et al (2020) Differential Effects of a Left Frontal Glioma on the Cortical Thickness and Complexity of Both Hemispheres. *Cereb Cortex Comm* 1:tgaa027. <https://doi.org/10.1093/texcom/tgaa027>
148. Lv K, Cao X, Wang R, et al (2022) Neuroplasticity of Glioma Patients: Brain Structure and Topological Network. *Front Neurol* 13:871613. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.871613>
149. de Groot J, Sontheimer H (2011) Glutamate and the Biology of Gliomas. *Glia* 59:1181–1189. <https://doi.org/10.1002/glia.21113>
150. Moriarty C, Gupta N, Bhattacharya D (2025) Role of Glutamate Excitotoxicity in Glioblastoma Growth and Its Implications in Treatment. *Cell Biol Int* 49:421–434. <https://doi.org/10.1002/cbin.70005>
151. Hedderich DM, Schmitz-Koep B, Schuberth M, et al (2022) Impact of normative brain volume reports on the diagnosis of neurodegenerative dementia disorders in neuroradiology: A real-world, clinical practice study. *Front Aging Neurosci* 14:. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.971863>
152. Pepe A, Dinov I, Tohka J (2014) An automatic framework for quantitative validation of voxel based morphometry measures of anatomical brain asymmetry. *Neuroimage* 100:444–459. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.029>
153. Rebsamen M, Suter Y, Wiest R, et al (2020) Brain Morphometry Estimation: From Hours to Seconds Using Deep Learning. *Front Neurol* 11:. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00244>
154. Stański M, Wątorek J, Antczak S, et al (2025) Brain MRI morphometry for structural alterations in patients with glioma – A systematic review. *Eur J Radiol Open* 14:100660. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2025.100660>
155. Cazemier JL, Clascá F, Tiesinga PHE (2016) Connectomic Analysis of Brain Networks: Novel Techniques and Future Directions. *Front Neuroanat* 10:. <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00110>

156. Swanson LW, Lichtman JW (2016) From Cajal to Connectome and Beyond. *Annual Review of Neuroscience* 39:197–216. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033954>
157. Sotiropoulos SN, Jbabdi S, Xu J, et al (2013) Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project. *Neuroimage* 80:125–143. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.057>
158. Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, et al (2009) Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:2035–2040. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811168106>
159. Bullmore E, Sporns O (2009) Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 10:186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
160. Bullmore E, Sporns O (2009) Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 10:186–198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
161. Sporns O (2013) The human connectome: origins and challenges. *Neuroimage* 80:53–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.023>
162. Schmitt O (2025) Relationships and representations of brain structures, connectivity, dynamics and functions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 138:111332. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2025.111332>
163. Friston KJ (2011) Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect* 1:13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
164. Dhabalia R, Kashikar SV, Parihar PS, Mishra GV Unveiling the Intricacies: A Comprehensive Review of Magnetic Resonance Imaging (MRI) Assessment of T2-Weighted Hyperintensities in the Neuroimaging Landscape. *Cureus* 16:e54808. <https://doi.org/10.7759/cureus.54808>
165. Alexander-Bloch A, Giedd JN, Bullmore E (2013) Imaging structural covariance between human brain regions. *Nature reviews Neuroscience* 14:322–336. <https://doi.org/10.1038/nrn3465>
166. Seidlitz J, Váša F, Shinn M, et al (2018) Morphometric Similarity Networks Detect Microscale Cortical Organization and Predict Inter-Individual Cognitive Variation. *Neuron* 97:231–247.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.039>
167. Chen ZJ, He Y, Rosa-Neto P, et al (2008) Revealing Modular Architecture of Human Brain Structural Networks by Using Cortical Thickness from MRI. *Cereb Cortex* 18:2374–2381. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn003>

168. Zielinski BA, Gennatas ED, Zhou J, Seeley WW (2010) Network-level structural covariance in the developing brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107:18191–18196. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003109107>
169. Kim S-G, Ogawa S (2012) Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *J Cereb Blood Flow Metab* 32:1188–1206. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.23>
170. Logothetis NK (2003) The Underpinnings of the BOLD Functional Magnetic Resonance Imaging Signal. *J Neurosci* 23:3963–3971. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-03963.2003>
171. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS (1995) Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34:537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
172. Shen HH (2015) Core Concept: Resting-state connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:14115–14116. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518785112>
173. Basser PJ, Pierpaoli C (1996) Microstructural and Physiological Features of Tissues Elucidated by Quantitative-Diffusion-Tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance, Series B* 111:209–219. <https://doi.org/10.1006/jmrb.1996.0086>
174. Mori S, van Zijl PCM (2002) Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed* 15:468–480. <https://doi.org/10.1002/nbm.781>
175. Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, et al (2007) Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage* 34:144–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.018>
176. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, et al (2013) The WU-Minn Human Connectome Project: An Overview. *Neuroimage* 80:62–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.041>
177. Stephan KE, Tittgemeyer M, Knösche TR, et al (2009) Tractography-based priors for dynamic causal models. *Neuroimage* 47:1628–1638. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.096>
178. Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA, et al (2013) The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *Neuroimage* 80:105–124. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.127>
179. Setsompop K, Gagoski BA, Polimeni JR, et al (2012) Blipped-controlled aliasing in parallel imaging for simultaneous multislice echo planar imaging

- with reduced g-factor penalty. *Magn Reson Med* 67:1210–1224.
<https://doi.org/10.1002/mrm.23097>
180. Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC (2012) NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage* 61:1000–1016.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.072>
 181. Jensen JH, Helpern JA, Ramani A, et al (2005) Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 53:1432–1440.
<https://doi.org/10.1002/mrm.20508>
 182. Wei Y, Li C, Cui Z, et al (2022) Structural connectome quantifies tumour invasion and predicts survival in glioblastoma patients. *Brain* 146:1714–1727. <https://doi.org/10.1093/brain/awac360>
 183. Duffau H (2021) Brain connectomics applied to oncological neuroscience: from a traditional surgical strategy focusing on glioma topography to a meta-network approach. *Acta Neurochir (Wien)* 163:905–917.
<https://doi.org/10.1007/s00701-021-04752-z>
 184. Bassett DS, Sporns O (2017) Network neuroscience. *Nat Neurosci* 20:353–364. <https://doi.org/10.1038/nn.4502>
 185. Fornito A, Zalesky A, Breakspear M (2015) The connectomics of brain disorders. *Nat Rev Neurosci* 16:159–172. <https://doi.org/10.1038/nrn3901>
 186. van den Heuvel MP, Bullmore ET, Sporns O (2016) Comparative Connectomics. *Trends Cogn Sci* 20:345–361.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.03.001>
 187. Crossley NA, Mechelli A, Scott J, et al (2014) The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain* 137:2382–2395. <https://doi.org/10.1093/brain/awu132>
 188. Woo C-W, Chang LJ, Lindquist MA, Wager TD (2017) Building better biomarkers: brain models in translational neuroimaging. *Nat Neurosci* 20:365–377. <https://doi.org/10.1038/nn.4478>
 189. Fox MD, Buckner RL, Liu H, et al (2014) Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:E4367–4375.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1405003111>
 190. Mijalkov M, Kakaei E, Pereira JB, et al (2017) BRAPH: A graph theory software for the analysis of brain connectivity. *PLOS ONE* 12:e0178798.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178798>

191. Hassett JD, Craig BT, Hilderley A, et al (2024) Development of the whole-brain functional connectome explored via graph theory analysis. *Aperture Neuro* 4:. <https://doi.org/10.52294/001c.124565>
192. van Wijk BCM, Stam CJ, Daffertshofer A (2010) Comparing Brain Networks of Different Size and Connectivity Density Using Graph Theory. *PLoS One* 5:e13701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013701>
193. Rubinov M, Sporns O (2010) Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 52:1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
194. Guimerà R, Nunes Amaral LA (2005) Functional cartography of complex metabolic networks. *Nature* 433:895–900. <https://doi.org/10.1038/nature03288>
195. van den Heuvel MP, Sporns O (2013) Network hubs in the human brain. *Trends Cogn Sci* 17:683–696. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.012>
196. Alstott J, Breakspear M, Hagmann P, et al (2009) Modeling the impact of lesions in the human brain. *PLoS Comput Biol* 5:e1000408. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000408>
197. Borgatti SP (2005) Centrality and network flow. *Social Networks* 27:55–71. <https://doi.org/10.1016/j.socnet.2004.11.008>
198. Newman MEJ (2006) Modularity and community structure in networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103:8577–8582. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601602103>
199. Watts DJ, Strogatz SH (1998) Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature* 393:440–442. <https://doi.org/10.1038/30918>
200. Latora V, Marchiori M (2001) Efficient Behavior of Small-World Networks. *Phys Rev Lett* 87:198701. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.87.198701>
201. Fortunato S (2010) Community detection in graphs. *Physics Reports* 486:75–174. <https://doi.org/10.1016/j.physrep.2009.11.002>
202. Stam C, Jones B, Nolte G, et al (2007) Small-World Networks and Functional Connectivity in Alzheimer’s Disease. *Cereb Cortex* 17:92–99. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj127>
203. Hua JPY, Cummings J, Roach BJ, et al (2023) Rich-Club Connectivity and Structural Connectome Organization in Youth at Clinical High-Risk for Psychosis and Individuals with Early Illness Schizophrenia. *Schizophr Res* 255:110–121. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.03.016>

204. Liu D, Chen J, Hu X, et al (2021) Contralesional homotopic functional plasticity in patients with temporal glioma. *J Neurosurg* 134:417–425. <https://doi.org/10.3171/2019.11.JNS191982>
205. Telesford QK, Joyce KE, Hayasaka S, et al (2011) The ubiquity of small-world networks. *Brain Connect* 1:367–375. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0038>
206. Chao C-C, Hsieh P-C, Janice Lin C-H, et al (2022) Impaired brain network architecture as neuroimaging evidence of pain in diabetic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 186:109833. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109833>
207. Ge X, Wang L, Wang M, et al (2023) Alteration of brain network centrality in CTN patients after a single triggering pain. *Front Neurosci* 17:1109684. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1109684>
208. Xin H, Yang B, Jia Y, et al (2024) Graph Metrics Reveal Brain Network Topological Property in Neuropathic Pain Patients: A Systematic Review. *JPR* 17:3277–3286. <https://doi.org/10.2147/JPR.S483466>
209. O’Donnell LJ, Westin C-F (2011) An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am* 22:185–viii. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.12.004>
210. Sarwar T, Ramamohanarao K, Zalesky A (2021) A critical review of connectome validation studies. *NMR Biomed* 34:e4605. <https://doi.org/10.1002/nbm.4605>
211. Chung MK, Hanson JL, Adluru N, et al (2017) Integrative Structural Brain Network Analysis in Diffusion Tensor Imaging. *Brain Connect* 7:331–346. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0481>
212. Cozzi FM, Mayrand RC, Wan Y, Price SJ (2025) Predicting glioblastoma progression using MR diffusion tensor imaging: A systematic review. *J Neuroimaging* 35:e13251. <https://doi.org/10.1111/jon.13251>
213. Tariq R, Shamim MS (2025) Graph Network Analysis for Predicting Cognitive and Survival Outcomes in Glioma Patients. *J Pak Med Assoc* 75:667–668. <https://doi.org/10.47391/JPMA.25-31>
214. Koshy M, Villano JL, Dolecek TA, et al (2012) Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries. *J Neurooncol* 107:207–212. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0738-7>
215. Hanif F, Muzaffar K, Perveen kahkashan, et al (2017) Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *APJCP* 18:. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.3>

216. Jovčevska I (2018) Sequencing the next generation of glioblastomas. *Crit Rev Clin Lab Sci* 55:264–282. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1462759>
217. DeCordova S, Shastri A, Tsolaki AG, et al (2020) Molecular Heterogeneity and Immunosuppressive Microenvironment in Glioblastoma. *Front Immunol* 11:1402. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01402>
218. Komori T (2022) Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Lab Invest* 102:126–133. <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00667-6>
219. Li W, Tang K, Chen Q, et al (2012) MRI Manifestions Correlate with Survival of Glioblastoma Multiforme Patients. *Cancer Biol Med* 9:120–123. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-3941.2012.02.007>
220. Shukla G, Alexander GS, Bakas S, et al (2017) Advanced magnetic resonance imaging in glioblastoma: a review. *Chin Clin Oncol* 6:40. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.06.28>
221. Taha B, Boley D, Sun J, Chen CC (2021) State of Radiomics in Glioblastoma. *Neurosurgery* 89:177–184. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyab124>
222. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al (2020) Introduction to Radiomics. *J Nucl Med* 61:488–495. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.222893>
223. Yip SSF, Aerts HJWL (2016) Applications and limitations of radiomics. *Phys Med Biol* 61:R150-166. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/13/R150>
224. Chaddad A, Daniel P, Desrosiers C, et al (2019) Novel Radiomic Features Based on Joint Intensity Matrices for Predicting Glioblastoma Patient Survival Time. *IEEE J Biomed Health Inform* 23:795–804. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2018.2825027>
225. Kim JY, Yoon MJ, Park JE, et al (2019) Radiomics in peritumoral non-enhancing regions: fractional anisotropy and cerebral blood volume improve prediction of local progression and overall survival in patients with glioblastoma. *Neuroradiology* 61:1261–1272. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02255-4>
226. Yang Y, Han Y, Hu X, et al (2021) An Improvement of Survival Stratification in Glioblastoma Patients via Combining Subregional Radiomics Signatures. *Front Neurosci* 15:683452. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.683452>
227. Yan J, Zhang B, Zhang S, et al (2021) Quantitative MRI-based radiomics for noninvasively predicting molecular subtypes and survival in glioma patients. *NPJ Precis Oncol* 5:72. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00205-z>

228. Lao J, Chen Y, Li Z-C, et al (2017) A Deep Learning-Based Radiomics Model for Prediction of Survival in Glioblastoma Multiforme. *Sci Rep* 7:10353. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10649-8>
229. Peruzzo D, Bertoldo A, Zanderigo F, Cobelli C (2011) Automatic selection of arterial input function on dynamic contrast-enhanced MR images. *Comput Methods Programs Biomed* 104:e148-157. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2011.02.012>
230. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM (2006) Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:859–867
231. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, et al (2017) Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Res* 77:e104–e107. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0339>
232. Osman AFI (2019) A Multi-parametric MRI-Based Radiomics Signature and a Practical ML Model for Stratifying Glioblastoma Patients Based on Survival Toward Precision Oncology. *Front Comput Neurosci* 13:58. <https://doi.org/10.3389/fncom.2019.00058>
233. Chaddad A, Sabri S, Niazi T, Abdulkarim B (2018) Prediction of survival with multi-scale radiomic analysis in glioblastoma patients. *Med Biol Eng Comput* 56:2287–2300. <https://doi.org/10.1007/s11517-018-1858-4>
234. Park JE, Kim HS, Jo Y, et al (2020) Radiomics prognostication model in glioblastoma using diffusion- and perfusion-weighted MRI. *Sci Rep* 10:4250. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61178-w>
235. Liu Y, Xu X, Yin L, et al (2017) Relationship between Glioblastoma Heterogeneity and Survival Time: An MR Imaging Texture Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 38:1695–1701. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5279>
236. Wang S, Xiao F, Sun W, et al (2021) Radiomics Analysis Based on Magnetic Resonance Imaging for Preoperative Overall Survival Prediction in Isocitrate Dehydrogenase Wild-Type Glioblastoma. *Front Neurosci* 15:791776. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.791776>
237. Chaddad A, Tanougast C (2016) Extracted magnetic resonance texture features discriminate between phenotypes and are associated with overall survival in glioblastoma multiforme patients. *Med Biol Eng Comput* 54:1707–1718. <https://doi.org/10.1007/s11517-016-1461-5>
238. Zhang X, Lu D, Gao P, et al (2020) Survival-relevant high-risk subregion identification for glioblastoma patients: the MRI-based multiple instance learning approach. *Eur Radiol* 30:5602–5610. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06912-8>

239. Wu C-X, Lin G-S, Lin Z-X, et al (2015) Peritumoral edema shown by MRI predicts poor clinical outcome in glioblastoma. *World J Surg Oncol* 13:97. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0496-7>
240. Kim H, Choi SH, Kim J-H, et al (2013) Gliomas: application of cumulative histogram analysis of normalized cerebral blood volume on 3 T MRI to tumor grading. *PLoS One* 8:e63462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063462>
241. Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, et al (2012) Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:1349–1355. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2950>
242. Long H, Zhang P, Bi Y, et al (2022) MRI radiomic features of peritumoral edema may predict the recurrence sites of glioblastoma multiforme. *Front Oncol* 12:1042498. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1042498>
243. Rathore S, Akbari H, Doshi J, et al (2018) Radiomic signature of infiltration in peritumoral edema predicts subsequent recurrence in glioblastoma: implications for personalized radiotherapy planning. *J Med Imaging (Bellingham)* 5:021219. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.5.2.021219>
244. Eidel O, Burth S, Neumann J-O, et al (2017) Tumor Infiltration in Enhancing and Non-Enhancing Parts of Glioblastoma: A Correlation with Histopathology. *PLoS One* 12:e0169292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169292>
245. Pasquini L, Di Napoli A, Napolitano A, et al (2021) Glioblastoma radiomics to predict survival: Diffusion characteristics of surrounding nonenhancing tissue to select patients for extensive resection. *J Neuroimaging* 31:1192–1200. <https://doi.org/10.1111/jon.12903>
246. Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, et al (1996) Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 27:65–73. <https://doi.org/10.1007/BF00146086>
247. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al (2001) A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95:190–198. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0190>
248. Rathore S, Akbari H, Rozycki M, et al (2018) Radiomic MRI signature reveals three distinct subtypes of glioblastoma with different clinical and molecular characteristics, offering prognostic value beyond IDH1. *Scientific Reports* 8:. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22739-2>
249. Vartanian A, Singh SK, Agnihotri S, et al (2014) GBM's multifaceted landscape: highlighting regional and microenvironmental heterogeneity. *Neuro Oncol* 16:1167–1175. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou035>

250. Qin X, Liu R, Akter F, et al (2021) Peri-tumoral brain edema associated with glioblastoma correlates with tumor recurrence. *J Cancer* 12:2073–2082. <https://doi.org/10.7150/jca.53198>
251. Siker ML, Wang M, Porter K, et al (2011) Age as an independent prognostic factor in patients with glioblastoma: a Radiation Therapy Oncology Group and American College of Surgeons National Cancer Data Base comparison. *J Neurooncol* 104:351–356. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0500-6>
252. Jilla S, Prathipati A, Subramanian BV, et al (2022) Impact of various prognostic factors on survival in glioblastoma: tertiary care institutional experience. *Ecancermedicalscience* 16:1386. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1386>
253. Berzero G, Picca A, Sanson M (2017) Targeting glioblastoma stem-cells: a recurrent challenge in neurooncology. *Translational Cancer Research* 6:. <https://doi.org/10.21037/tcr.2017.09.39>
254. Cuddapah VA, Robel S, Watkins S, Sontheimer H (2014) A neurocentric perspective on glioma invasion. *Nat Rev Neurosci* 15:455–465. <https://doi.org/10.1038/nrn3765>
255. Wick W, Stupp R, Beule A-C, et al (2008) A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma. *Neuro Oncol* 10:1019–1024. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-058>
256. Taphoorn MJB, Klein M (2004) Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 3:159–168. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00680-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00680-5)
257. Pasquini L, Jenabi M, Yildirim O, et al (2022) Brain Functional Connectivity in Low- and High-Grade Gliomas: Differences in Network Dynamics Associated with Tumor Grade and Location. *Cancers (Basel)* 14:3327. <https://doi.org/10.3390/cancers14143327>
258. Bowman FD, Zhang L, Derado G, Chen S (2012) Determining Functional Connectivity using fMRI Data with Diffusion-Based Anatomical Weighting. *Neuroimage* 62:1769–1779. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.05.032>
259. Sporns O, Tononi G, Kötter R (2005) The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol* 1:e42. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>
260. Rubinov M, Sporns O (2010) Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 52:1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>

261. Stoecklein VM, Stoecklein S, Galiè F, et al (2020) Resting-state fMRI detects alterations in whole brain connectivity related to tumor biology in glioma patients. *Neuro Oncol* 22:1388–1398. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa044>
262. Yuan T, Zuo Z, Ying J, et al (2020) Structural and Functional Alterations in the Contralesional Medial Temporal Lobe in Glioma Patients. *Front Neurosci* 14:10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00010>
263. Liu D, Liu Y, Hu X, et al (2020) Alterations of white matter integrity associated with cognitive deficits in patients with glioma. *Brain Behav* 10:e01639. <https://doi.org/10.1002/brb3.1639>
264. Wei Y, Li C, Cui Z, et al (2023) Structural connectome quantifies tumour invasion and predicts survival in glioblastoma patients. *Brain* 146:1714–1727. <https://doi.org/10.1093/brain/awac360>
265. Wang J, Vachet C, Rumpel A, et al (2014) Multi-atlas segmentation of subcortical brain structures via the AutoSeg software pipeline. *Front Neuroinform* 8:7. <https://doi.org/10.3389/fninf.2014.00007>
266. Lamichhane B, Luckett PH, Dierker D, et al (2023) Structural gray matter alterations in glioblastoma and high-grade glioma—A potential biomarker of survival. *Neuro-Oncology Advances* 5:vdad034. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdad034>
267. Luckett PH, Olufawo M, Lamichhane B, et al (2023) Predicting survival in glioblastoma with multimodal neuroimaging and machine learning. *J Neurooncol* 164:309–320. <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04439-8>
268. Mubarak F (2020) Glioma Molecular Markers: Histology and Imaging Integration. *AJBSR* 4
269. Kong NW, Gibb WR, Tate MC (2016) Neuroplasticity: Insights from Patients Harboring Gliomas. *Neural Plast* 2016:2365063. <https://doi.org/10.1155/2016/2365063>
270. Herbet G, Maheu M, Costi E, et al (2016) Mapping neuroplastic potential in brain-damaged patients. *Brain* 139:829–844. <https://doi.org/10.1093/brain/awv394>
271. McLaren ME, Szymkowicz SM, O’Shea A, et al (2016) Dimensions of depressive symptoms and cingulate volumes in older adults. *Transl Psychiatry* 6:e788. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.49>
272. Igelström KM, Graziano MSA (2017) The inferior parietal lobule and temporoparietal junction: A network perspective. *Neuropsychologia* 105:70–83. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.01.001>

273. Zhang S, Sun H, Yang X, et al (2023) An MRI Study Combining Virtual Brain Grafting and Surface-Based Morphometry Analysis to Investigate Contralateral Alterations in Cortical Morphology in Patients With Diffuse Low-Grade Glioma. *J Magn Reson Imaging* 58:741–749. <https://doi.org/10.1002/jmri.28562>
274. Liu D, Chen J, Ge H, et al (2023) Structural plasticity of the contralesional hippocampus and its subfields in patients with glioma. *Eur Radiol* 33:6107–6115. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09582-4>
275. Almairac F, Duffau H, Herbet G (2018) Contralesional macrostructural plasticity of the insular cortex in patients with glioma: A VBM study. *Neurology* 91:e1902–e1908. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006517>
276. Pasquini L, Di Napoli A, Rossi-Espagnet MC, et al (2022) Understanding Language Reorganization With Neuroimaging: How Language Adapts to Different Focal Lesions and Insights Into Clinical Applications. *Front Hum Neurosci* 16:747215. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.747215>
277. Zhang S, Zhao F, Yang X, et al (2023) Multiparametric mapping of white matter reorganizations in patients with frontal glioma-related epilepsy. *CNS Neurosci Ther* 29:2366–2376. <https://doi.org/10.1111/cns.14322>
278. Elmer S (2016) Broca Pars Triangularis Constitutes a “Hub” of the Language-Control Network during Simultaneous Language Translation. *Front Hum Neurosci* 10:491. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00491>
279. Grayson DS, Ray S, Carpenter S, et al (2014) Structural and functional rich club organization of the brain in children and adults. *PLoS One* 9:e88297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088297>
280. Weiner KS, Zilles K (2016) The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. *Neuropsychologia* 83:48–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.033>
281. van den Heuvel MP, Sporns O (2013) Network hubs in the human brain. *Trends Cogn Sci* 17:683–696. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.012>
282. Argyropoulou MI, Xydis VG, Astrakas LG (2024) Functional connectivity of the pediatric brain. *Neuroradiology* 66:2071–2082. <https://doi.org/10.1007/s00234-024-03453-5>
283. Kinno R, Muragaki Y, Maruyama T, et al (2020) Differential Effects of a Left Frontal Glioma on the Cortical Thickness and Complexity of Both Hemispheres. *Cereb Cortex Commun* 1:tgaa027. <https://doi.org/10.1093/texcom/tgaa027>

284. Medaglia JD (2017) Functional Neuroimaging in Traumatic Brain Injury: From Nodes to Networks. *Front Neurol* 8:407. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00407>
285. Oldham S, Fornito A (2019) The development of brain network hubs. *Dev Cogn Neurosci* 36:100607. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.12.005>
286. Salvalaggio A, Pini L, Bertoldo A, Corbetta M (2024) Glioblastoma and brain connectivity: the need for a paradigm shift. *The Lancet Neurology* 23:740–748. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00160-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00160-1)
287. Rehman A, Al Khalili Y (2024) Neuroanatomy, Occipital Lobe. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)
288. Ffytche DH, Blom JD, Catani M (2010) Disorders of visual perception. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:1280–1287. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.171348>
289. Palejwala AH, Dadario NB, Young IM, et al (2021) Anatomy and White Matter Connections of the Lingual Gyrus and Cuneus. *World Neurosurg* 151:e426–e437. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.04.050>
290. Petersen SE, Sporns O (2015) Brain Networks and Cognitive Architectures. *Neuron* 88:207–219. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.027>
291. Radwan AM, Emsell L, Blommaert J, et al (2021) Virtual brain grafting: Enabling whole brain parcellation in the presence of large lesions. *Neuroimage* 229:117731. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117731>