

Σύστημα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων
για τη Νόσο των Ανευρυσμάτων Κοιλιακής Αορτής
Βασισμένο σε Μοντέλα Τεχνητής Νοημοσύνης



Παραδοτέο Π3.4.

**Πιλοτική Μελέτη Μηχανισμού
Ασβεστοποίησης Αορτής με Διενέργεια
Εξετάσεων PET-CT**

Όνομα Αρχείου:	Safe-Aorta-Π3.4-v1.0-Πιλοτική Μελέτη Μηχανισμού Ασβεστοποίησης Αορτής με Διενέργεια Εξετάσεων PET-CT.pdf	Επίπεδο Διάδοσης:	Δημόσιο
Ημερομηνία Υποβολής:	Δεκέμβριος 2025	Κωδικός Έργου:	TAEDR-0535983
Κοινοπραξία:	ΕΜΠ, ΠΔΜ, ΠΚ, ΕΛΜΕΠΑ, ΠΑΔΑ, ΙΙΒΕΑΑ, ΠΑΠΕΛ	Υπεύθυνος Παραδοτέου:	ΙΙΒΕΑΑ
Διάρκεια:	28 μήνες	Κατάσταση:	Τελική Έκδοση

Ελλάδα 2.0
ΕΘΝΙΚΟ ΣΧΕΔΙΟ ΑΝΑΚΑΜΨΗΣ
ΚΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

ΓΓΕΚ
ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ
ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑΣ



Με τη χρηματοδότηση
της Ευρωπαϊκής Ένωσης
NextGenerationEU

ΛΙΣΤΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

Συγγραφείς				
#	Επίθετο	Όνομα	Φορέας	Email Επικοινωνίας
1	Τσάμπρας	Θεόδωρος	ΙΙΒΕΑΑ	teodore.tsampras@gmail.com
2	Κασιακόγιας	Αλέξανδρος	ΙΙΒΕΑΑ	akasiakogias@gmail.com
3	Αναγνωστόπουλος	Κωνσταντίνος	ΙΙΒΕΑΑ	cdanagnostopoulos@bioacademy.gr
4				
Συν-συγγραφείς				
#	Επίθετο	Όνομα	Φορέας	Email Επικοινωνίας
1				
2				
3				

ΛΙΣΤΑ ΚΡΙΤΩΝ

Κριτές				
#	Επίθετο	Όνομα	Φορέας	Email Επικοινωνίας
1	Αναγνωστόπουλος	Κωνσταντίνος	ΙΙΒΕΑΑ	cdanagnostopoulos@bioacademy.gr
2				

ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ

Έκδοση	Συγγραφέας	Ημερομηνία	Κατάσταση
0.1			Προσχέδιο
0.2			
0.3			
1.0		12/2025	Τελικό

Περιεχόμενα

Πίνακας Σχημάτων.....	ii
Λίστα Συντομογραφιών.....	iii
Περίληψη.....	iv
1. Ενότητα 1	1
1.1 Σκοπός του παραδοτέου.....	1
1.2 Υπόβαθρο	1
1.3 Δομή του Εγγράφου	5
2. Ενότητα 2	6
2.1 Μεθοδολογία.....	6
2.2 Πιλοτική Κλινική Μελέτη και Στρατολόγηση.	11
2.2.1 Υπερηχοκαρδιογραφικός Έλεγχος.....	11
2.2.2 Συλλογή Βιολογικών Δειγμάτων	11
2.3 Απεικονιστικές και Υπολογιστικές Αναλύσεις.....	12
2.4 Αξιολόγηση ραδιομικών χαρακτηριστικών περιαορτικού λίπους.....	14
2.5 Μετρήσεις TBR.....	17
2.6 Ανάλυση μεταγραφώματος.....	19
2.6 Συμπεράσματα	25
Βιβλιογραφία.....	27

Πίνακας Σχημάτων

Εικόνα 1.	Παράδειγμα τμηματοποιημένου αυλού κοιλιακής αορτής και περιαορτικού λίπους.
Εικόνα 2.	Ραδιομικά χαρακτηριστικά υφής του περιαορτικού λίπους με στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων σύγκρισης (ομάδα με υψηλό και ομάδα με χαμηλό όγκο περιαορτικού λίπους).
Εικόνα 3.	Τρισδιάστατη ανακατασκευή του ενδοθηλιακού τοιχώματος και εφαρμογή υπολογιστικής ρευστομηχανικής με σκοπό την προσομοίωση της ροής του αίματος και τον υπολογισμό της ενδοθηλιακής τάσης τοιχώματος σε αρτές με διαφορετικό βαθμό ανευρύσματος.

Λίστα Συντομογραφιών

Συντομογραφία	Ορισμός
ΑΚΑ	Ανεύρυσμα Κοιλιακής Αορτής
CTA	Computed Tomography Angiography
¹⁸F-NaF	Fluorine-18 Sodium Fluoride
PET-CT	Positron Emission Tomography–Computed Tomography
SUV	Standardized Uptake Value

Περίληψη

Το παρόν παραδοτέο εντάσσεται στο πλαίσιο του έργου «Σύστημα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων για τη Νόσο των Ανευρυσμάτων Κοιλιακής Αορτής βασισμένο σε Μοντέλα Τεχνητής Νοημοσύνης (SAFE-AORTA)» και αποτυπώνει τη μέχρι σήμερα πρόοδο υλοποίησης του φυσικού αντικειμένου. Περιλαμβάνει τις δράσεις που αφορούν τη συγκρότηση της ερευνητικής ομάδας, τον σχεδιασμό και την έγκριση του ερευνητικού πρωτοκόλλου, την έναρξη της πιλοτικής προοπτικής κλινικής μελέτης, καθώς και την υλοποίηση πολυτροπικών απεικονιστικών, μοριακών και υπολογιστικών αναλύσεων. Παρουσιάζονται επίσης τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της ραδιομικής ανάλυσης, της ανάλυσης των εικόνων PET-CT καθώς και τα επόμενα βήματα προς την ανάπτυξη ενός ολοκληρωμένου συστήματος υποστήριξης κλινικών αποφάσεων.

1. Ενότητα 1

Το παραδοτέο Π3.4 αφορά την τεκμηριωμένη παρουσίαση της προόδου του έργου SAFE-AORTA και τη σύνθεση των επιστημονικών και τεχνικών δραστηριοτήτων που υλοποιήθηκαν κατά την περίοδο αναφοράς, στο πλαίσιο της ανάπτυξης και αξιολόγησης μεθόδου πρόβλεψης της εξέλιξης των ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής.

1.1 Σκοπός του παραδοτέου

Ο σκοπός του παραδοτέου είναι η αναλυτική καταγραφή και αποτίμηση των ενεργειών που πραγματοποιήθηκαν για την υλοποίηση του φυσικού αντικείμενου του έργου, καθώς και η παρουσίαση των προκαταρκτικών επιστημονικών αποτελεσμάτων που προκύπτουν από την ενοποίηση κλινικών, απεικονιστικών και μοριακών δεδομένων. Παράλληλα, το παραδοτέο λειτουργεί ως βάση για τα επόμενα στάδια ανάπτυξης των μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης και του τελικού συστήματος υποστήριξης κλινικών αποφάσεων.

1.2 Υπόβαθρο

Ανάλυση πολυδιάστατων χαρακτηριστικών για τη φαινοτυπική κατηγοριοποίηση ασθενειών

Ραδιομική ανάλυση

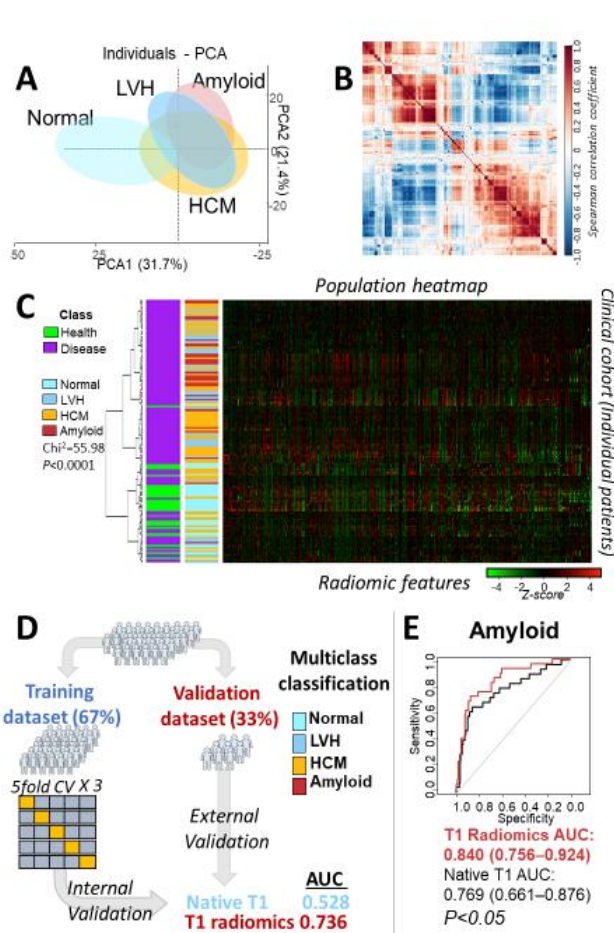
Η ραδιομική έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα στην ενίσχυση της διαγνωστικής και προγνωστικής εκτίμησης σε πολλαπλά ιατρικά πεδία, με κύρια επιτεύγματα την κατηγοριοποίηση ιστών και την παρακολούθηση καρδιαγγειακών παθήσεων (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Δημοσιευμένες μελέτες της ερευνητικής ομάδας έχουν δείξει ότι η εφαρμογή νέων τεχνικών ραδιομικής και μηχανικής μάθησης σε δεδομένα από αξονική στεφανιογραφία (CCTA) μπορεί να βελτιώσει την κατηγοριοποίηση των λειτουργικά σημαντικών στενώσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες. Τα ραδιομικά δεδομένα επέτρεψαν τη βελτίωση της ακρίβειας στον εντοπισμό αγγείων με παθολογική αιμάτωση, υπερβαίνοντας την απόδοση των κλασικών κλινικών χαρακτηριστικών, όπως η στένωση και η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας (8).

Επιπλέον, πέραν της μελέτης των στεφανιαίων αγγείων, μελέτες ανέδειξαν τη δυνατότητα εφαρμογής ανάλυσης υψής στις καρωτίδες μέσω PET/CT απεικόνισης με ¹⁸F-FDG, για την αξιολόγηση της ετερογένειας των αθηρωματικών πλακών και την πρόβλεψη της ευπάθειάς τους σε ρήξη. Τα ραδιομικά χαρακτηριστικά παρουσίασαν βελτιωμένη απόδοση σε σύγκριση με τα ανοσοϊστοχημικά δεδομένα των πλακών και πρόσθεσαν επιπλέον διαγνωστική αξία σε σχέση με την απορρόφηση του ραδιοφαρμάκου (9).

Στα πλαίσια ερευνητικού πρωτοκόλλου, ως προοίμιο για την μελέτη του λιπώδους ιστού πέριξ της αορτής αλλά και του τοιχώματος του ΑΚΑ και την ανάπτυξη μεθοδολογίας για την ανάλυση radiomics από τη CTA εξερευνήθηκε, η χρησιμότητα των ραδιομικών χαρακτηριστικών από εικόνες T1-mapping μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς, για να γίνει διάκριση μεταξύ υγιούς και παθολογικού μυοκαρδίου, καθώς και

για την ταυτοποίηση ασθενών με διαφορετικές αιτιολογίες υπερτροφίας του μυοκαρδίου. Εξήχθησαν ραδιομικά χαρακτηριστικά, τα οποία έδειξαν ότι συγκεκριμένες ραδιομικές υπογραφές θα μπορούσαν να βελτιώσουν την ακρίβεια κατηγοριοποίησης των ασθενειών συγκριτικά με τη χαρτογράφηση T1 του μυοκαρδίου (10) (Εικόνα 1).



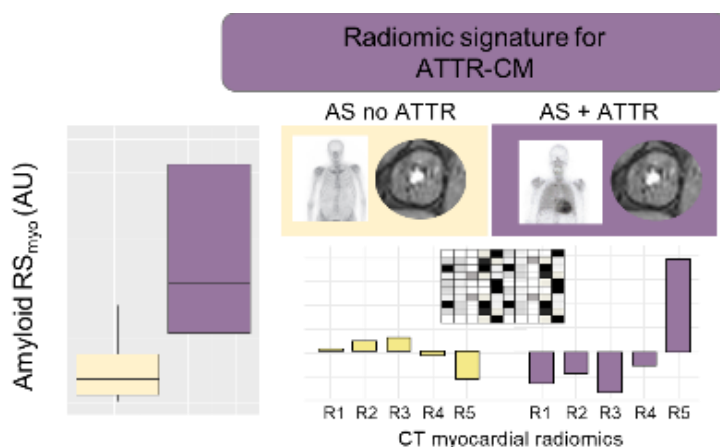
Εικόνα 1. Η αξία των ραδιομικών χαρακτηριστικών του μυοκαρδίου για την διαφοροδιάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας της καρδιάς. **A.** Η ανάλυση κύριων συνιστωσών των ραδιομικών χαρακτηριστικών του μυοκαρδίου διακρίνει μεταξύ υγείας και νόσου. **B.** Διάγραμμα συσχέτισης των 843 διακριτών ραδιομικών χαρακτηριστικών του μυοκαρδίου. **C.** Η μη εποπτευόμενη ιεραρχική ομαδοποίηση του πληθυσμού της μελέτης με βάση τα ραδιομικά χαρακτηριστικά αναγνωρίζει κατηγορίες ασθενών με σημαντικές διαφορές στο φαινότυπο της καρδιάς. **D.** Επιλογή ραδιομικών χαρακτηριστικών του μυοκαρδίου με χρήση μηχανικής μάθησης και πολυωνυμικής κατηγοριοποίησης για το φαινότυπο της καρδιάς. Μετά την εκπαίδευση του μοντέλου και την εξωτερική επικύρωση, τα ραδιομικά χαρακτηριστικά του μυοκαρδίου

παρουσίασαν σημαντικά καλύτερη ακρίβεια στην κατηγοριοποίηση καρδιοπαθειών (E) (10).

Άλλοι ερευνητές έχουν επίσης επιτυχώς διαφοροποιήσει την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια από άτομα χωρίς μυοκαρδιακή παθολογία, δημιουργώντας προγνωστικά μοντέλα βασισμένα στα ραδιομικά χαρακτηριστικά από CMR (11).

Η ανάλυση υφής του μυοκαρδίου μέσω εξαγωγής ραδιομικών χαρακτηριστικών από υπολογιστική τομογραφία (CT) για την αναγνώριση της καρδιακής αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη (ATTR-CM) σε ομάδα ασθενών με στένωση της αορτικής βαλβίδας (AS), χρησιμοποιώντας ολόσωμη αξονική αγγειογραφία, έχει επίσης διεξαχθεί από την ομάδα μας. Εξήχθησαν ραδιομικά χαρακτηριστικά από το μυοκάρδιο της αριστερής

κοιλίας και ταυτοποιήθηκαν συγκεκριμένα ραδιομικά χαρακτηριστικά που είχαν την ικανότητα να χαρακτηρίζουν και να διαγνώσουν το παθολογικό μυοκάρδιο ασθενών με ATTR-CM. Αναπτύχθηκε ένας ραδιομικός δείκτης που παρουσίασε υψηλή διαγνωστική απόδοση για την ανίχνευση της ATTR-CM (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Παράδειγμα υπολογισμού των επιμέρους συνιστωσών και της συνολικής ραδιομικής υπογραφής του μυοκαρδίου για την αμυλοείδωση (AmyloidRS) σε δύο ασθενείς με στένωση της αορτικής βαλβίδας με και χωρίς ATTR-CM (c).

Απεικόνιση με PET/CT και NaF

Η απεικόνιση PET/CT με χρήση φθοριοδεοξυγλυκόζης (FDG) αποτελεί, επί του παρόντος, το “gold standard” για την ταυτοποίηση της φλεγμονής στους ιστούς (12). Τα φλεγμονώδη κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένο μεταβολισμό γλυκόζης, γεγονός που οδηγεί σε μεγαλύτερη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στις περιοχές που παρουσιάζουν φλεγμονή. Αυτές οι περιοχές εμφανίζονται ως «θερμά σημεία» στην τομογραφία PET, υποδεικνύοντας την παρουσία και την έκταση της φλεγμονής. Με τον συνδυασμό των μεταβολικών δεδομένων από το PET και των ανατομικών λεπτομερειών από την CT, η απεικόνιση PET/CT ενισχύει την ακρίβεια της διάγνωσης, επιτρέποντας την καλύτερη ταυτοποίηση, παρακολούθηση και διαχείριση φλεγμονωδών νοσημάτων (13, 14, 15).

Η χρήση του ραδιενεργού ιχνηθέτη φθόριο-18 νάτριο (^{18}NaF) στην απεικόνιση PET/CT έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανίχνευση μικροασβεστώσεων σε καρδιαγγειακούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των ΑΚΑ (16). Σε αντίθεση με το ^{18}F -FDG, που κυρίως εντοπίζει τη φλεγμονή επισημαίνοντας το μεταβολισμό της γλυκόζης στα φλεγμονώδη κύτταρα, το ^{18}F -NaF δεσμεύεται στις αποθέσεις υδροξυαπατίτη, επιτρέποντάς του να στοχεύει και να οπτικοποιεί νεοαναπτυσσόμενες μικροασβεστώσεις (16, 17). Αυτή η διάκριση είναι κρίσιμη, καθώς ενώ οι μακροσκοπικές ασβεστώσεις μπορούν να φανούν μόνο με την CT, το ^{18}F -NaF PET παρέχει πληροφορίες για ενεργές διαδικασίες ασβεστοποίησης που σχετίζονται με την εξέλιξη της νόσου και δεν είναι ορατές στα αρχικά στάδια ασβεστοποίησης ή σε περιπτώσεις που οι ασβεστώσεις έχουν σταθεροποιηθεί (17, 18).

Στο πλαίσιο των ΑΚΑ, πέραν της φλεγμονής, η οποία αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την αποδυνάμωση του αορτικού τοιχώματος και την ανάπτυξη και πρόοδο του ανευρύσματος, η εκτίμηση της μικροασβέστωσης διαδραματίζει εξίσου σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση της ανευρυσματικής περιοχής (19, 20, 21, 22). Έχει φανεί ότι κοιλιακά ανευρύσματα με αυξημένη μικροασβέστωση συνδέονται με πρόοδο νόσου και

υψηλότερη συνολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα (23). Η απεικόνιση με ^{18}F -NaF στην PET/CT μπορεί να ανιχνεύσει αυτές τις περιοχές ενεργού μικροασβέστωσης, παρέχοντας πολύτιμη πληροφορία για την έκταση της ενεργής ασβεστοποίησης, η οποία συμβάλλει στην εξέλιξη του ανευρύσματος (17, 23).

Εκτίμηση Wall Shear Stress (WSS)

Η εκτίμηση του WSS σε ασθενείς με ανευρυσματικές αλλοιώσεις της κοιλιακής αορτής, παρέχει σημαντικά δεδομένα για την πρόγνωση και τη σταδιοποίηση της νόσου (24). Ανευρυσματικές περιοχές με χαμηλές τιμές WSS συνδέονται με αυξημένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων. Πρωτεολυτικά ένζυμα και προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες προκαλούν εκφυλισμό του αγγειακού τοιχώματος, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο ρήξης (25).

Μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί από μέλη της ομάδας στα στεφανιαία αγγεία έχουν δείξει ότι μη ασβεστοποιημένη πλάκα συνδέεται στενά με τη ροή και το μηχανικό περιβάλλον των αγγείων. Συγκεκριμένα, η μη ασβεστοποιημένη πλάκα παρουσιάζει θετική συσχέτιση με αυξημένες τιμές ενδοθηλιακού διατμητικού στρες (ESS), ιδιαίτερα σε περιοχές στενώσεων μεγαλύτερων του 50%. Αυτή η αύξηση του SS μπορεί να προκληθεί από την αλλοιωμένη ενδοθηλιακή μηχανομεταγωγή, η οποία επηρεάζει τη βιολογία της πλάκας, οδηγώντας σε αυξημένο όγκο μη ασβεστοποιημένης πλάκας. Επιπλέον, το SS σε συνδυασμό με τη σοβαρότητα της στένωσης έχει αποδειχθεί χρήσιμο στην πρόβλεψη λειτουργικά σημαντικών βλαβών, όπως αξιολογήθηκε με τη μέτρηση της αιματικής ροής μέσω PET-Myocardial Perfusion Imaging. Περιοχές με υψηλό SS και μη ασβεστοποιημένη πλάκα παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα αγγειακής διαστολής, πιθανώς λόγω της χρόνιας αύξησης του διατμητικού στρες που υπερβαίνει τα όρια της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Τα δεδομένα αυτά υπογραμμίζουν τη σημασία του SS ως δείκτη αιμοδυναμικής συμπεριφοράς και της επίδρασής του στην ανατομία του αυλού και την ευπάθεια της πλάκας. (26).

Ανευρύσματα κοιλιακής αορτής και τρανσκριπτομική

Η μελέτη του τρανσκριπτομικού προφίλ ασθενών με ΑΚΑ έχει αποδείξει ότι αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν μεταβολές στη γονιδιακή τους έκφραση (27). Μέσω ανάλυσης των διάφορων κυτταρικών υποπληθυσμών των ανευρυσμάτων, παρατηρήθηκε αύξηση του πληθυσμού των φλεγμονωδών κυττάρων και μείωση των λείων μυϊκών κυττάρων με την πρόοδο της νόσου (28). Προχωρημένα στάδια νόσου συνδέονται με αύξηση σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς μακροφάγων και υπερέκφραση προφλεγμονωδών γονιδίων, το οποίο συνδέεται με πρόοδο νόσου (28). Επιπλέον, η ανάλυση συναφούς γονιδιακής έκφρασης (WGCNA) έχει εντοπίσει βασικά γονίδια μακροφάγων, τα οποία λειτουργούν ως πιθανοί βιοδείκτες του ΑΚΑ, καθώς παρουσιάζουν υπερέκφραση τόσο σε ανθρώπινα όσο και σε πειραματικά μοντέλα ΑΚΑ (29). Ταυτόχρονα, γονίδια τα οποία συνδέονται με το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και τα οποία συνδέονται τόσο με την αρτηριοσκλήρυνση όσο και με τα ΑΚΑ, έχουν ταυτοποιηθεί και θεωρούνται πιθανοί βιοδείκτες των ΑΚΑ (30). Οι μεταβολές αυτές στην έκφραση των γονιδίων υποδεικνύουν ένα κρίσιμο ρυθμιστικό δίκτυο που

περιλαμβάνει μεταγραφικούς παράγοντες, lncRNAs και miRNAs, που μπορεί να συμβάλλουν στην έναρξη και πρόοδο της νόσου.

Η νόσος των ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με αυξημένο κίνδυνο ρήξης και υψηλή θνητότητα. Η κλινική παρακολούθηση βασίζεται κυρίως σε μορφολογικά κριτήρια, τα οποία δεν επαρκούν πάντοτε για την ακριβή πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου. Το έργο SafeAorta στοχεύει στην κάλυψη αυτού του κενού μέσω της αξιοποίησης προηγμένων τεχνικών ιατρικής απεικόνισης (CTA, PET/CT), ραδιομικής, τρανσκριπτομικής ανάλυσης και μεθόδων τεχνητής νοημοσύνης, με στόχο την ανάπτυξη αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών.

1.3 Δομή του Εγγράφου

Το παρόν έγγραφο οργανώνεται σε ενότητες που περιγράφουν το φυσικό αντικείμενο του έργου, τις επιμέρους δραστηριότητες που υλοποιήθηκαν, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα των αναλύσεων και τα επόμενα βήματα για την ολοκλήρωση του έργου.

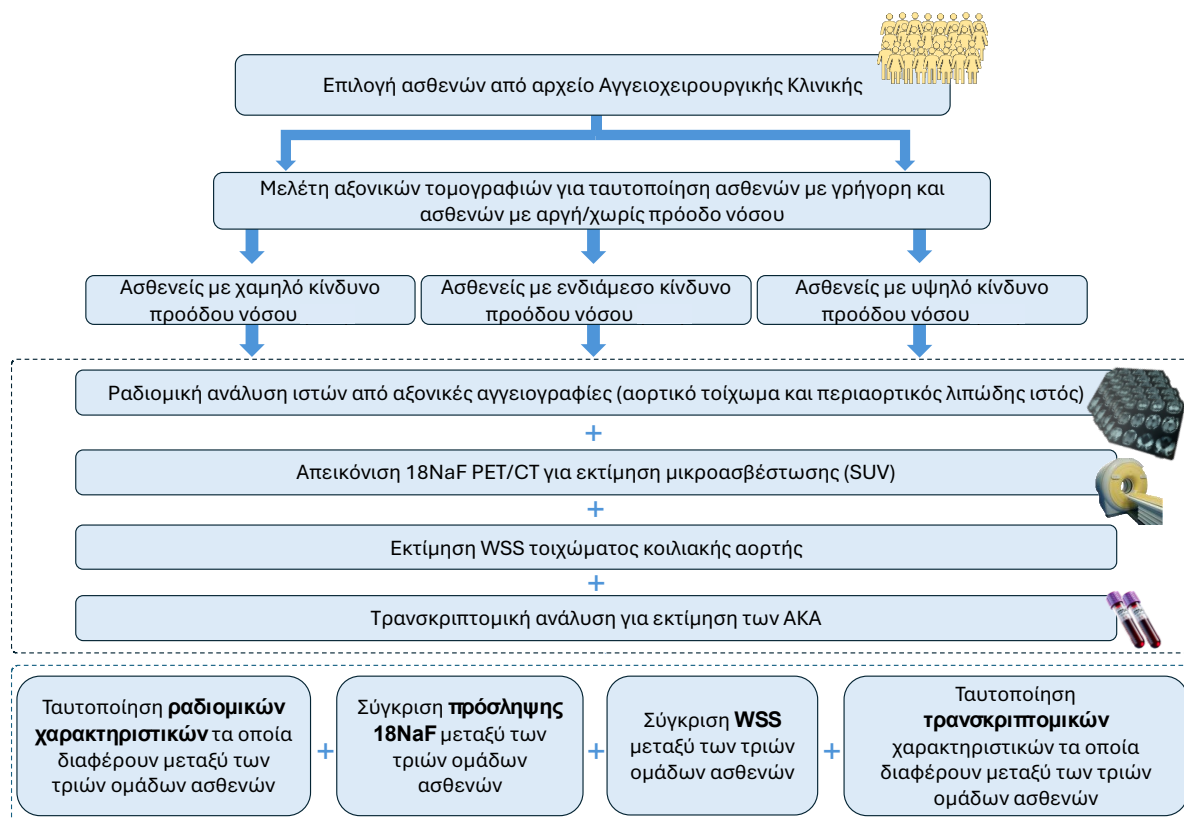
2. Ενότητα 2

2.1 Μεθοδολογία

Επιλογή Ασθενών

Στα πλαίσια της παρούσας πιλοτικής μελέτης πραγματοποιήθηκαν CTAs και απεικονίσεις PET/CT χρησιμοποιώντας ^{18}NaF σε τρεις υποομάδες ασθενών: ασθενείς σχετικά χαμηλού κινδύνου με διάγνωση κροταφικής αγγειίτιδας αλλά απουσία αγγειίτιδας μεγάλων αγγείων που βρίσκονται σε ύφεση νόσου και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο επιταχυνόμενης αθηρωματικής νόσου, ασθενείς μετρίου κινδύνου με ανευρυσματική διάταση της αορτής (αύξηση διαμέτρου ΑΚΑ $<0.5\text{cm}$ εντός ενός 6μήνου ή $<1\text{cm}$ εντός ενός έτους, και διάμετρος ΑΚΑ $<5\text{cm}$), οι οποίοι δεν πληρούν τις ενδείξεις για χειρουργική παρέμβαση και ασθενείς υψηλού κινδύνου που προορίζονται για χειρουργική αποκατάσταση του ανευρύσματος κοιλιακής αορτής (αύξηση διαμέτρου ΑΚΑ $\geq 0.5\text{cm}$ εντός ενός 6μήνου ή $\geq 1\text{cm}$ εντός ενός έτους, και διάμετρος ΑΚΑ $\geq 5\text{cm}$).

Ελήφθη έγγραφη συναίνεση από όλους τους ασθενείς για τη χρήση των απεικονιστικών δεδομένων τους για ερευνητικούς σκοπούς.



Εικόνα 3. Διάγραμμα Ροής του Πρωτοκόλλου. Τρεις διακριτές υποομάδες ασθενών εντάχθηκαν στη μελέτη, με χαμηλό, μέτριο και υψηλό στάδιο νόσου.

Πραγματοποιήθηκαν CT αγγειογραφίες κοιλίας και PET/CT σαρώσεις με ^{18}NaF για την αξιολόγηση των ραδιομικών χαρακτηριστικών και των τιμών SUV αναφορικά με τον προγνωστικό τους ρόλο στην εξέλιξη του ΑΚΑ, αντίστοιχα.

Πριν την έναρξη ένταξης ασθενών στη μελέτη, πραγματοποιήθηκε πιλοτική ανάλυση 14 αξονικών αγγειογραφιών ασθενών με ανευρυσματική διάταση κοιλιακής αορτής, με στόχο την εξαγωγή ραδιομικών χαρακτηριστικών και τη μελέτη της αξίας τους ως βιοδείκτες της νόσου.

Κριτήρια Συμμετοχής:

- Ασθενείς με διάγνωση ανευρύσματος κοιλιακής αορτής.
- Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε απεικόνιση PET/CT με ^{18}NaF και CT αγγειογραφία της κοιλίας.
- Διαθεσιμότητα κλινικών δεδομένων παρακολούθησης για την αξιολόγηση της εξέλιξης του ΑΚΑ.

Κριτήρια Αποκλεισμού:

- Ασθενείς με οποιαδήποτε αντένδειξη για απεικόνιση με PET/CT ή με CT αγγειογραφία
- Ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης χειρουργικής επέμβασης ή παρέμβασης στην αορτή.

Μέθοδοι Απεικόνισης

Όλοι οι επιλέξιμοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε απεικόνιση PET/CT με ^{18}NaF για την αξιολόγηση των ΑΚΑ. Επιπλέον πραγματοποιήθηκαν CT αγγειογραφίες της κοιλίας για την ανάλυση των ραδιομικών χαρακτηριστικών του τοιχώματος της αορτής και του περιαορτικού λιπώδους ιστού.

Συλλογή Δεδομένων

Τα δημογραφικά, κλινικά και απεικονιστικά δεδομένα συλλέχθηκαν από το ηλεκτρονικό σύστημα ιατρικών αρχείων του νοσοκομείου και καταγράφηκαν σε μια ειδική βάση δεδομένων ασθενών. Τα δεδομένα περιλαμβάνουν ηλικία ασθενών, φύλο, συννοσηρότητες, διάμετρο ΑΚΑ, θέση ΑΚΑ, καθώς στοιχεία από το σχετικό κλινικό ιστορικό των ασθενών. Τα απεικονιστικά δεδομένα από τις απεικονίσεις ^{18}NaF PET/CT και CT ανωνυμοποιήθηκαν και αποθηκεύτηκαν ασφαλώς για ανάλυση.

Ανάλυση Ραδιομικών Χαρακτηριστικών

Τα ραδιομικά χαρακτηριστικά εξήχθησαν από εικόνες CTA. Εξήχθησαν ραδιομικά χαρακτηριστικά τόσο από το τοίχωμα του ΑΚΑ όσο και από τον περιαορτικό λιπώδη ιστό κατόπιν αρχικής οριοθέτησης-τμηματοποίησης του τοιχώματος του ΑΚΑ και των γύρω ιστών, ακολουθούμενη από την εκτίμηση αυτών των χαρακτηριστικών για την ποσοτικοποίηση διαφόρων χαρακτηριστικών υφής, μορφολογίας και έντασης χρησιμοποιώντας εξειδικευμένα λογισμικά.

Πιο συγκεκριμένα, το ΑΚΑ τμηματοποιήθηκε ώστε να απομονωθεί από τις γύρω δομές. Αυτό περιλαμβάνει χειροκίνητη οριοθέτηση-τμηματοποίηση από έμπειρους αναλυτές εικόνας. Στη συνέχεια, ο περιαορτικός λιπώδης ιστός πέριξ του ΑΚΑ τμηματοποιείται επίσης χειροκίνητα. Αυτός ο λιπώδης ιστός είναι ιδιαίτερου κλινικού και ερευνητικού ενδιαφέροντος, καθώς η φλεγμονή των αγγείων είναι γνωστό ότι αλλοιώνει τα φυσιολογικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά του περιαγγειακού λιπώδους ιστού (31).

Αφού προσδιοριστούν οι περιοχές ενδιαφέροντος, εξήχθη ένας μεγάλος αριθμός ραδιομικών χαρακτηριστικών από τις τμηματοποιημένες περιοχές. Αυτά τα χαρακτηριστικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν γενικά σε χαρακτηριστικά υφής, μορφολογίας και έντασης:

1. **Χαρακτηριστικά Υφής:** Τα χαρακτηριστικά υφής αποτυπώνουν μοτίβα και χωρικές διατάξεις των εντάσεων των voxel εντός της περιοχής ενδιαφέροντος. Κοινά χαρακτηριστικά υφής περιλαμβάνουν την εντροπία, την ομοιογένεια, την ενέργεια και τη συσχέτιση. Αυτά τα χαρακτηριστικά παρέχουν πληροφορίες για την ετερογένεια και την πολυπλοκότητα του ιστού.
2. **Μορφολογικά Χαρακτηριστικά:** Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά περιγράφουν το σχήμα, το μέγεθος και τα χωρικά χαρακτηριστικά της τμηματοποιημένης περιοχής. Παραδείγματα μορφολογικών χαρακτηριστικών περιλαμβάνουν τον όγκο, την επιφάνεια, τη σφαιρικότητα και την πυκνότητα. Αυτά τα χαρακτηριστικά παρέχουν πληροφορίες για τις γεωμετρικές ιδιότητες του ΑΚΑ και των γύρω ιστών.
3. **Χαρακτηριστικά Έντασης:** Τα χαρακτηριστικά βασισμένα στην ένταση ποσοτικοποιούν τη διανομή και τις στατιστικές ιδιότητες των εντάσεων των voxel εντός της περιοχής ενδιαφέροντος. Αυτά τα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν τη μέση ένταση, την τυπική απόκλιση, την ασυμμετρία και την κυρτότητα. Τα χαρακτηριστικά βασισμένα στην ένταση παρέχουν πληροφορίες για τη συνολική φωτεινότητα και αντίθεση του ιστού.

Εκτίμηση πρόσληψης ραδιοφαρμάκου NaF

Χρησιμοποιώντας την απεικόνιση PET/CT, η εκτίμηση των τιμών SUV (Standardized Uptake Value) χρησιμεύει ως ισχυρό εργαλείο για την ποσοτικοποίηση της έκτασης των μικροασβεστώσεων εντός του τοιχώματος της αορτής. Αυτή η ποσοτικοποίηση επιτυγχάνεται με τη μέτρηση της πρόσληψης του ραδιοϊχνηθέτη ^{18}NaF , ο οποίος δεσμεύεται σε περιοχές μικροασβεστώσεων. Υψηλότερες τιμές SUV αντιστοιχούν σε αυξημένες μικροασβεστώσεις. Υψηλές τιμές SUV σχετίζονται με αύξηση των

μικροασβεστώσεων ανεξαρτήτως του μεγέθους του ανευρύσματος (17). Επιπλέον, θα πραγματοποιηθεί μέτρηση του η η χρήση του Target-to-Blood-Pool ratio (TBR), ενός δείκτη που υπολογίζεται ως ο λόγος της πρόσληψης του ραδιοϊχνηθέτη στην περιοχή ενδιαφέροντος προς την πρόσληψη σε άλλο φυσιολογικό αγγείο αναφοράς. Με αυτόν τον τρόπο γίνονται συγκρίσιμες οι μετρήσεις μεταξύ διαφορετικών ασθενών (32). Η δημιουργία τρισδιάστατου μοντέλου αναπαράστασης της πρόσληψης του ραδιοϊχνηθέτη από το αορτικό τοίχωμα θα επιτρέψει την ακριβή χαρτογράφηση και εντοπισμό των περιοχών με αυξημένο σήμα/ αυξημένες μικροασβεστώσεις.

Εκτίμηση WSS

Οι αξονικές αγγειογραφίες των ασθενών αξιοποιήθηκαν και για την εκτίμηση του WSS του τοιχώματος της κοιλιακής αορτής.

Η εκτίμηση του WSS γίνεται μέσω υπολογισμών που βασίζονται σε τεχνικές ανάλυσης ροής, και αποτελεί σημαντικό δείκτη της αιμοδυναμικής κατάστασης και της μηχανικής καταπόνησης του τοιχώματος της αορτής (24). Για την εκτίμηση του WSS στο τοίχωμα της κοιλιακής αορτής, χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω μέθοδοι:

1. Συλλογή Εικόνων CTA:

Η CTA παρέχει λεπτομερή τρισδιάστατα δεδομένα της γεωμετρίας των αγγείων, απαραίτητα για την ακριβή αναπαράσταση του αγγειακού τοιχώματος και της ροής.

2. Ανακατασκευή Τρισδιάστατης Γεωμετρίας:

Από τις εικόνες CTA δημιουργήθηκε ένα ακριβές τρισδιάστατο μοντέλο του αγγείου. Το μοντέλο περιλαμβάνει την τοπολογία και τις ακριβείς διαστάσεις του ανευρύσματος, προσφέροντας το υπόβαθρο για υπολογιστική ανάλυση.

3. Υπολογιστική Δυναμική Ρευστών (CFD):

Τα δεδομένα της CTA συνδυάζονται με CFD για την προσομοίωση της ροής του αίματος. Οι εξισώσεις Navier-Stokes χρησιμοποιούνται για την περιγραφή της σχέσης μεταξύ πίεσης, ταχύτητας και ιξώδους του αίματος .

4. Υπολογισμός WSS:

Το WSS υπολογίζεται από την κλίση της ταχύτητας του αίματος κοντά στο τοίχωμα του αγγείου: $\tau_w = \mu(\partial u / \partial y)_{y=0}$, όπου μ είναι το ιξώδες του αίματος, και $\partial u / \partial y$ η κλίση της ταχύτητας στο τοίχωμα ($y=0$), όπου y είναι η κάθετη απόσταση από το τοίχωμα (33).

5. Ανάλυση Αποτελεσμάτων:

Το WSS χαρτογραφείται κατά μήκος της επιφάνειας του αγγείου. Οι περιοχές χαμηλού WSS συνδέονται συχνά με αυξημένο κίνδυνο ανευρυσματικής εξέλιξης και ρήξης. Η τρισδιάστατη αναπαράσταση της κατανομής του WSS θα επιτρέψει τη χαρτογράφηση της ανευρυσματικής αλλοίωσης και τον εντοπισμό των περιοχών με αυξημένη πιθανότητα ρήξης (24, 33). Η συνδυαστική τρισδιάστατη απεικόνιση τόσο της κατανομής πρόσληψης NaF όσο και της κατανομής του WSS, θα παρέχει ένα μοντέλο το οποίο θα επιτρέψει χωρική συσχέτιση SUV/TBR με εμβιομηχανικούς δείκτες (WSS), βοηθώντας στη σταδιοποίηση και την εκτίμηση του κινδύνου ρήξης.

Ανάλυση Μεταγραφώματος

Για να ενισχύσουμε την αξιοπιστία της ραδιομικής υπογραφής αλλά και να παρέχουμε μια βιολογικά συνεπή μηχανιστική ερμηνεία για τα επιλεγμένα ραδιομικά χαρακτηριστικά που σχηματίζουν τον προγνωστικό δείκτη, επιδιώκουμε να συσχετίσουμε μέσω αναλυτικής ανάλυσης συσχέτισης (Multiple Factor Analysis - MFA, μια μορφή απλοποιημένης Ανάλυσης Κύριων Συνιστωσών) τα ραδιομικά χαρακτηριστικά με λίστες διαφοροποιημένων εκφρασμένων μεταγραφωμάτων που προέρχονται από βιολογικά δείγματα (αίμα) των ασθενών που ανήκουν στις τρεις κατηγορίες ασθενών που εξετάζουμε στη μελέτη.

Η ανάλυση μεταγραφώματος βασίζεται στην τεχνολογία Illumina RNA-Seq για κάθε δείγμα αίματος των ασθενών που ανήκουν στη μελέτη. Το συνολικό RNA χρησιμοποιείται ως πρότυπο για την κατασκευή βιβλιοθηκών RNAseq με το NEBNext Ultra II Directional RNA Library Prep Kit. Τα μόρια mRNA που περιέχουν πολυ-A καθαρίζονται χρησιμοποιώντας μαγνητικές σφαίρες oligodT. Τα mRNAs διασπώνται σε μικρά κομμάτια και αντιστρέφονται σε cDNA. Στη συνέχεια, προσαρτώνται κατάλληλοι προσαρμογείς αλληλούχου στις άκρες του cDNA με αντίδραση λιγάσης, ακολουθούμενη από καθαρισμό με μαγνητικές σφαίρες, ποσοτικοποίηση με qubit HS DNA και έλεγχο ποιότητας των βιβλιοθηκών RNASeq με ένα ευκίνητο βιοαναλυτή. Ανάλυση ολικού μεταγραφώματος πραγματοποιήθηκε στην πλατφόρμα Illumina Nova Seq 6000. Για τη ροή ανάλυσης δεδομένων, χρησιμοποιήθηκαν οι αλγόριθμοι STAR, HTSeq, DESeq2 και edgeR. Η ποιότητα της αλληλουχίας δείγματος ελέγχθηκε και διορθώθηκε με FastQC και Trimmomatic. Ο αλγόριθμος STAR ευθυγραμμίζει τις αναγνώσεις αλληλουχίας με το γονιδιωματικό αναφορά Hg38, ενώ το HTSeq-count χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση γονιδίων και την παραγωγή μετρήσεων έκφρασης γονιδίων. Η ανάλυση διαφοροποιημένης έκφρασης γονιδίων υλοποιείται χρησιμοποιώντας DESeq2 και edgeR. Στη συνέχεια, οι διαφοροποιημένες μεταγραφές επιλέγονται μεταξύ των διάφορων παθολογικών κατηγοριών, μέσω της εκμετάλλευσης της μεθόδου Rank Products, η οποία είναι μια αξιόπιστη, καλά αποδοτική στατιστική μέθοδος, ιδιαίτερα ενάντια στην παρουσία τεχνικού και βιολογικού “θορύβου”, επιτρέποντας την αξιόπιστη επιλογή χαρακτηριστικών και προστατεύοντας τη διαδικασία από τις επιβλαβείς επιδράσεις των ακραίων τιμών.

Οι λίστες σημαντικών γονιδίων τροφοδοτήθηκαν στην ιδιόκτητη πλατφόρμα BioInfoMiner της e-NiOS, η οποία υλοποιεί μια βιοενμπνευσμένη εφαρμογή τεχνητής νοημοσύνης σε σύνθετα γονιδιωματικά δεδομένα, επιτυγχάνοντας βιολογικά αξιόπιστη επιλογή χαρακτηριστικών, εξαγωγή και ιεράρχηση κρίσιμων κυτταρικών λειτουργιών και κεντρικών ρυθμιστικών κόμβων, με τη μορφή χαρακτηριστικών σημασιολογικών γραφημάτων, εκμεταλλεζόμενη την πληροφορία πολλών βιολογικών ιεραρχικών λεξικών με δομή δέντρου (βιολογικές οντολογίες όπως η Gene Ontology, η Human Phenotype Ontology, η Mouse Genome Informatics Mammalian Phenotype Ontology, η Reactome) (34, 35). Η αλγοριθμική επεξεργασία συνιστά μια διεθνώς πρωτότυπη εφαρμογή υπολογιστικής νοημοσύνης στα εξαγόμενα λειτουργικά σημασιολογικά δίκτυα περιγραφής της μοριακής πολυπλοκότητας, ικανή να εξάγει και να ιεραρχεί τις κρίσιμες λειτουργικές πληροφορίες, ενώ ταυτόχρονα να αντεπεξέρχεται στην ισχυρή παρουσία βιολογικού “θορύβου” (ψευδώς θετικά βιολογικά σήματα), μέσω της

εφαρμογής αυτοματοποιημένων, καθοδηγούμενων από τη μορφολογία των δεδομένων (data-driven), διορθώνοντας τη μεροληψία που εισάγεται από τη γνωστική διαδικασία συσχέτισης με υπάρχουσες γνώσεις.

Μετά την εξαγωγή των σημαντικών λιστών ιεραρχημένων κυτταρικών μονοπατιών και των αντίστοιχων βασικών ρυθμιστικών μεταγραφών, το επόμενο στάδιο είναι η ανάλυση συσχέτισης των ραδιογενωμικών χαρακτηριστικών κάθε ασθενούς, όπου τα εξαγόμενα ραδιομικά χαρακτηριστικά θα συσχετιστούν μέσω Multiple Factor Analysis με τα γονιδωματικά χαρακτηριστικά. Στόχος είναι να εντοπιστούν και να συσχετιστούν οι ραδιογενωμικές πληροφορίες χρήσιμες για την πρόβλεψη της προόδου της νόσου ή και της ανταπόκρισης στη θεραπεία, με στόχο τη δημιουργία χρήσιμων, αναπαραστάσεων των δεδομένων που αποδίδουν την μηχανιστική αιτιότητα για τον μηχανισμό εξέλιξης της νόσου (36). Μέσω πειραματικής αξιολόγησης, σε αυτό το στάδιο, θα εντοπιστούν τα πιο σημαντικά και σημασιολογικά πλούσια χαρακτηριστικά μοριακής περιγραφής της φαινοτυπικής πολυπλοκότητας της νόσου, έτσι ώστε να αποτελούν αναπόσπαστα δεδομένα της διαδικασίας εκπαίδευσης, και θα δημιουργηθούν ραδιογενωμικοί χάρτες, προκειμένου στη συνέχεια να συνδυαστούν αυτά τα χαρακτηριστικά (πρωτεύοντα και δευτερεύοντα) για την ανάπτυξη και επικύρωση του καλύτερου προγνωστικού μοντέλου.

2.2 Πιλοτική Κλινική Μελέτη και Στρατολόγηση.

Κατά την περίοδο αναφοράς ξεκίνησε η ένταξη ασθενών στο ερευνητικό πρωτόκολλο από όλες τις ομάδες στόχευσης, συμπεριλαμβανομένων μαρτύρων, ασθενών με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής χωρίς ένδειξη χειρουργικής επέμβασης ($\Delta < 5.5$ εκ.) και ασθενών με ένδειξη χειρουργικής αποκατάστασης ($\Delta \geq 5.5$ εκ.). Συνολικά εντάχθηκαν επτά (7) ασθενείς και προγραμματίζονται 3 επιπρόσθετοι : 3 ασθενείς από την ομάδα ασθενών με ιστορικό αγγειίτιδας χωρίς ενεργό νόσο, 3 ασθενείς με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής χωρίς ένδειξη χειρουργικής αποκατάστασης ($\Delta < 5.5$ εκ.) και 1 ασθενής με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής προς χειρουργική αποκατάσταση ($\Delta \geq 5.5$ εκ.).

2.2.1 Υπερηχοκαρδιογραφικός Έλεγχος

Σε όλους τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκε πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη κατά την ένταξη στο πρωτόκολλο, με σκοπό τη μέτρηση της διαμέτρου της κοιλιακής αορτής, την εκτίμηση αιμοδυναμικών παραμέτρων-ρών του αγγείου για την υπολογισμό του WSS και την καταγραφή πιθανών συνυπαρχουσών καρδιακών παθήσεων.

2.2.2 Συλλογή Βιολογικών Δειγμάτων

Πραγματοποιήθηκε προγραμματισμένη συλλογή δειγμάτων αίματος από όλους τους ενταγμένους ασθενείς, σύμφωνα με το ερευνητικό πρωτόκολλο. Τα δείγματα πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για τρανσκριπτομικές αναλύσεις που στοχεύουν στη μελέτη φλεγμονωδών μηχανισμών που προσβάλλουν το αορτικό τοίχωμα.

2.2.3 Συλλογή απεικονιστικών εξετάσεων-Αξονικές αγγειογραφίες κοιλιακής αορτής

Στο πλαίσιο της μελέτης πραγματοποιήθηκε συλλογή και αξιολόγηση διαθέσιμων αξονικών αγγειογραφιών κοιλιακής αορτής (CTA) από τους ενταγμένους ασθενείς, όπου αυτές υπήρχαν και ήταν κλινικά ενδεδειγμένες. Οι εξετάσεις χρησιμοποιήθηκαν για την ακριβή μορφολογική εκτίμηση της κοιλιακής αορτής, συμπεριλαμβανομένης της μέγιστης διαμέτρου του ανευρύσματος, της έκτασης και της ανατομίας του ανευρυσματικού τοιχώματος, καθώς και της παρουσίας ενδοτοιχωματικού θρόμβου.

Αξονική αγγειογραφία δεν ήταν διαθέσιμη σε έναν (1) ασθενή με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής διαμέτρου <5,5 εκ., καθώς δεν υπήρχε κλινική ένδειξη για τη διενέργεια της εξέτασης κατά τον χρόνο ένταξης στη μελέτη. Για τους υπόλοιπους ασθενείς, οι απεικονιστικές εξετάσεις εντάχθηκαν στη βάση δεδομένων του πρωτοκόλλου και προορίζονται για συσχέτιση με κλινικές, υπερηχοκαρδιογραφικές και μοριακές παραμέτρους.

2.2.4 Διενέργεια απεικονίσεων PET-CT

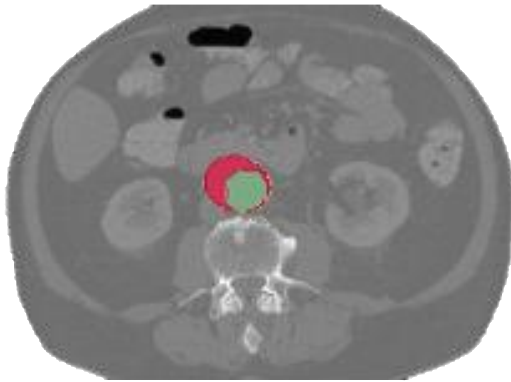
Στους επιλεγμένους ασθενείς της μελέτης πραγματοποιήθηκε απεικόνιση PET-CT με τη χρήση του ραδιοφαρμάκου ¹⁸F-NaF (Sodium Fluoride), με στόχο την εκτίμηση της βιολογικής ενεργότητας- διεργασίας μικροαποτιτανώσεων του αορτικού τοιχώματος. Η μέθοδος αυτή επιλέχθηκε λόγω της ικανότητάς της να ανιχνεύει διεργασίες βιολογικά ενεργών μικροαποτιτανώσεων και ενεργού αναδιαμόρφωσης του αγγειακού τοιχώματος, οι οποίες σχετίζονται με την εξέλιξη και την αστάθεια των ανευρυσμάτων (37).

Οι απεικονίσεις PET-CT πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τυποποιημένο πρωτόκολλο και τα δεδομένα καταγράφηκαν ποσοτικά (π.χ. SUV) και ποιοτικά, με έμφαση στην εντόπιση και την ένταση της πρόσληψης του ¹⁸F-NaF στο ανευρυσματικό τοίχωμα. Τα αποτελέσματα προορίζονται για συσχέτιση με τα ευρήματα των αξονικών αγγειογραφιών, των υπερηχοκαρδιογραφικών μετρήσεων και των τρανσκριπτομικών αναλύσεων, στο πλαίσιο της διερεύνησης παθοφυσιολογικών μηχανισμών φλεγμονής και αποδόμησης του αορτικού τοιχώματος.

2.3 Απεικονιστικές και Υπολογιστικές Αναλύσεις

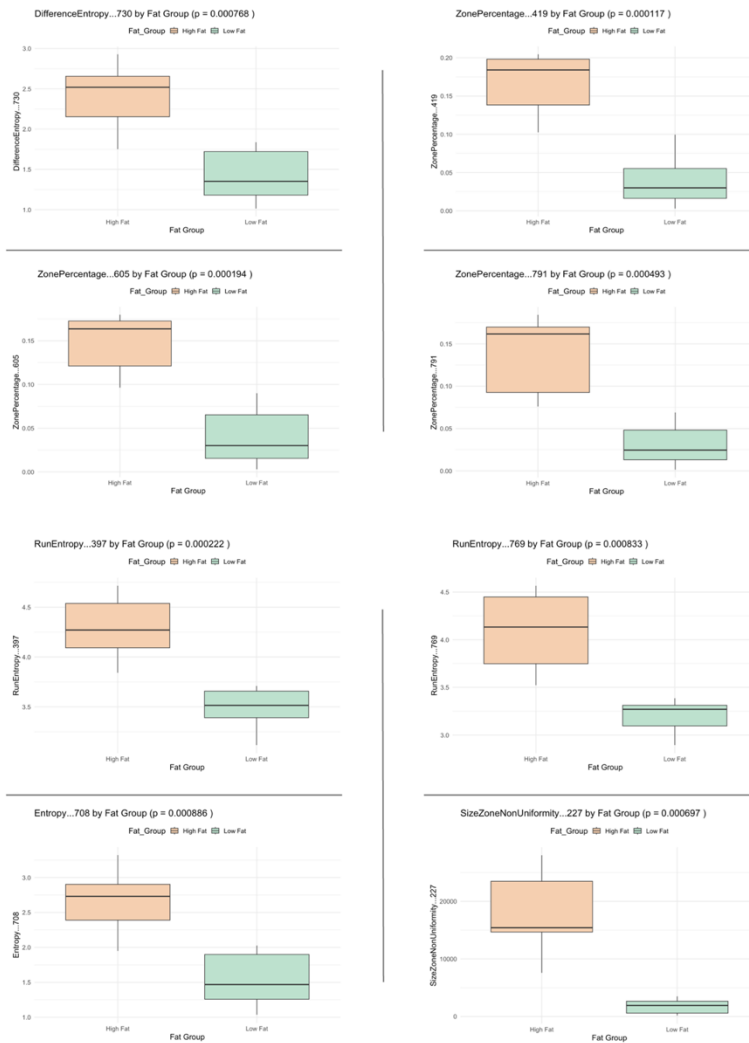
Κατά την περίοδο αναφοράς υλοποιήθηκαν εξετάσεις PET/CT με χρήση ¹⁸NaF για τη μελέτη της βιολογικής δραστηριότητας του αορτικού τοιχώματος, ενώ συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν δεδομένα CTA. Πραγματοποιήθηκε τμηματοποίηση, εξαγωγή ραδιομικών χαρακτηριστικών και ανάπτυξη υπολογιστικών ροών εργασίας για την ανάλυση και ενοποίηση ραδιομικών και τρανσκριπτομικών δεδομένων. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα καταδεικνύουν την ύπαρξη χαρακτηριστικών με προγνωστικό ενδιαφέρον, τα οποία αξιοποιούνται για την ανάπτυξη μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης.

Πραγματοποιήθηκαν τμηματοποιήσεις του αυλού της αορτής και του περιαορτικού λιπώδους ιστού και εξήχθη ένα εκτεταμένο σύνολο 889 ραδιομικών χαρακτηριστικών, που περιλάμβανε χαρακτηριστικά σχήματος και υφής. Η πιλοτική ανάλυση ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές σε texture-related ραδιομικά χαρακτηριστικά μεταξύ ομάδων ασθενών με χαμηλό και υψηλό όγκο περιαορτικού λίπους, υποδεικνύοντας ότι η ραδιομική ανάλυση μπορεί να αποτυπώσει φαινοτυπικές διαφοροποιήσεις με δυνητική προγνωστική αξία.



Εικόνα 1. Παράδειγμα τμηματοποιημένου αυλού κοιλιακής αορτής και περιαορτικού λιπώδους ιστού.

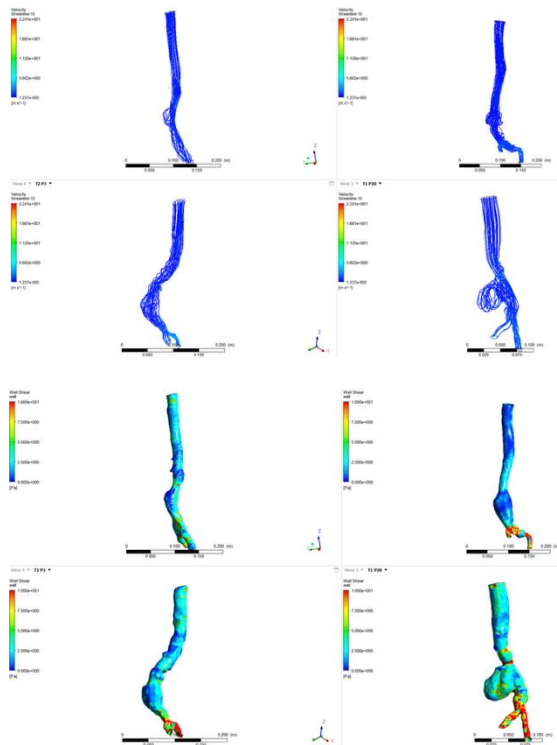
Region of Interest (ROI)



Εικόνα 2.

Ραδιομικά χαρακτηριστικά υφής του περιαορτικού λίπους με στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων σύγκρισης (ομάδα με υψηλό και ομάδα με χαμηλό όγκο περιαορτικού λίπους).

Παράλληλα, αναπτύχθηκαν υπολογιστικές ροές εργασίας για τον υπολογισμό αιμοδυναμικών δεικτών, με έμφαση στην ενδοθηλιακή διατμητική τάση τοιχώματος (wall shear stress – WSS), μέσω τρισδιάστατης ανακατασκευής της αορτής και εφαρμογής υπολογιστικής ρευστομηχανικής. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα



έδειξαν ότι σε αορτές με μεγαλύτερο βαθμό ανευρυσματικής διάτασης εμφανίζονται περιοχές χαμηλής ταχύτητας ροής και χαμηλής WSS, ιδιαίτερα σε σημεία έντονης εκτόνωσης του αυλού, εύρημα που συνάδει με αυξημένο κίνδυνο τοπικής παθολογικής εξέλιξης του τοιχώματος.

Εικόνα 3. Τρισδιάστατη ανακατασκευή του ενδοθηλιακού τοιχώματος και εφαρμογή υπολογιστικής ρευστομηχανικής με σκοπό την προσομοίωση της ροής του αίματος και τον υπολογισμό της ενδοθηλιακής τάσης τοιχώματος σε αορτές με διαφορετικό βαθμό ανευρύσματος.

Επιπλέον, έχει ξεκινήσει η ανάπτυξη τρισδιάστατων, εξατομικευμένων μοντέλων ΑΚΑ βασισμένων σε ιατρικές εικόνες, με στόχο την in-vivo εκτίμηση αιμοδυναμικών και εμβιομηχανικών δεικτών και τη διασύνδεσή τους με ραδιομικά και τρανσκριπτομικά δεδομένα.

Συνολικά, ο συνδυασμός προηγμένης απεικόνισης PET/CT με ^{18}NaF , ραδιομικής ανάλυσης CTA, και αιμοδυναμικών δεικτών έχει ως στόχο να αναδείξει νέους βιοδείκτες με προγνωστικό ενδιαφέρον για την εξέλιξη των ανευρυσμάτων κοιλιακής αορτής. Τα ευρήματα αυτά αποτελούν τη βάση για την ανάπτυξη και εκπαίδευση μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης, τα οποία αναμένεται να ενισχύσουν την εξατομικευμένη πρόγνωση και τη βελτιστοποίηση της κλινικής διαχείρισης των ασθενών.

2.4 Αξιολόγηση ραδιομικών χαρακτηριστικών περιαορτικού λίπους

Στο πλαίσιο της παρούσας ανάλυσης, ο συνολικός σχεδιασμός υιοθετήθηκε ως αυστηρά διερευνητικός, λαμβάνοντας υπόψη το περιορισμένο μέγεθος δείγματος και τη φύση των ραδιομικών δεδομένων υψηλής διαστασιμότητας. Η επιλογή χειροκίνητης τμηματοποίησης κρίθηκε απαραίτητη για τη διασφάλιση της ανατομικής ακρίβειας και της βιολογικής συνέπειας της περιοχής ενδιαφέροντος, δεδομένου ότι μικρές αποκλίσεις στην οριοθέτηση του περιαορτικού λιπώδους ιστού δύνανται να επηρεάσουν σημαντικά τα στατιστικά χαρακτηριστικά των εντάσεων. Αντίστοιχα, η χρήση μη παραμετρικών ελέγχων και δεικτών μεγέθους επίδρασης προτιμήθηκε έναντι

κλασικών παραμετρικών προσεγγίσεων, ώστε να αποφευχθούν υποθέσεις κανονικότητας και να αποτυπωθεί με μεγαλύτερη ευαισθησία η κατεύθυνση και η ένταση των διαφορών μεταξύ των ομάδων.

Πριν από την εξαγωγή των ραδιομικών χαρακτηριστικών, πραγματοποιήθηκε χειροκίνητη τμηματοποίηση του περιαορτικού λιπώδους ιστού σε κάθε εξεταζόμενο περιστατικό, με τη χρήση του λογισμικού 3D Slicer. Η τμηματοποίηση εκτελέστηκε σε τρισδιάστατο επίπεδο επί των αξονικών τομών, με στόχο την ακριβή απομόνωση της περιοχής ενδιαφέροντος και την ελαχιστοποίηση της επίδρασης γειτονικών ανατομικών δομών. Οι προκύπτουσες τρισδιάστατες μάσκες χρησιμοποιήθηκαν στη συνέχεια για την εξαγωγή των ραδιομικών χαρακτηριστικών.

Πραγματοποιήθηκε διερευνητική μονοπαραγοντική ανάλυση ραδιομικής με σκοπό τη διερεύνηση διαφορών μεταξύ περιπτώσεων ελέγχου και ανευρύσματος. Τα ραδιομικά χαρακτηριστικά εξήχθησαν από την περιοχή ενδιαφέροντος και αξιολογήθηκαν χαρακτηριστικά πρώτης τάξης και γεωμετρικά χαρακτηριστικά με τη χρήση του μη παραμετρικού ελέγχου Wilcoxon, ενώ το μέγεθος του αποτελέσματος εκτιμήθηκε με τον δείκτη Cliff's delta. Η διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο Benjamini–Hochberg για τον έλεγχο του ποσοστού ψευδών ανακαλύψεων (False Discovery Rate, FDR).

Αρκετά ραδιομικά χαρακτηριστικά παρουσίασαν συνεπή κατεύθυνση διαφοροποίησης μεταξύ των ομάδων, συμπεριλαμβανομένων των:

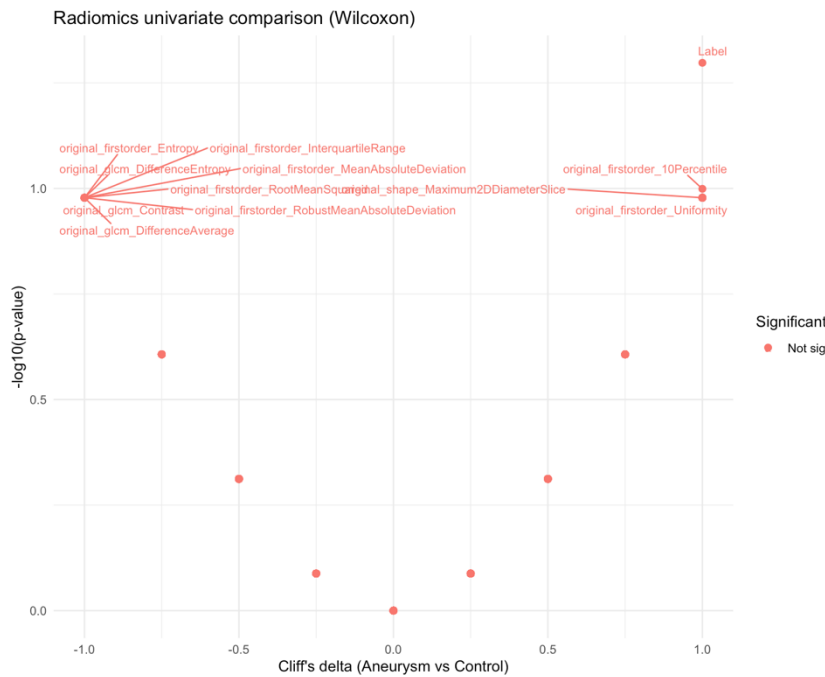
- original_firstorder_10Percentile
- original_firstorder_Entropy
- original_firstorder_InterquartileRange
- original_firstorder_MeanAbsoluteDeviation
- original_firstorder_RobustMeanAbsoluteDeviation, original_firstorder_RootMeanSquared,

καθώς και του γεωμετρικού χαρακτηριστικού:

- original_shape_Maximum2DDiameterSlice.

Τα χαρακτηριστικά αυτά εμφάνισαν μέτρια έως μεγάλα μεγέθη επίδρασης, υποδηλώνοντας συστηματικές μεταβολές στην κατανομή των εντάσεων και στη γεωμετρία της βλάβης μεταξύ των περιπτώσεων ανευρύσματος και των ομάδων ελέγχου. Ωστόσο, κανένα από τα εξεταζόμενα χαρακτηριστικά δεν διατήρησε στατιστικά σημαντική διαφορά μετά τη διόρθωση FDR, γεγονός που πιθανώς αντικατοπτρίζει το μικρό μέγεθος δείγματος και την υψηλή διαστασιμότητα του χώρου των ραδιομικών χαρακτηριστικών.

Η απεικόνιση μέσω διαγράμματος τύπου volcano ανέδειξε ότι πολλαπλά χαρακτηριστικά παρουσίασαν μεγάλα μεγέθη επίδρασης αλλά συγκεντρώθηκαν σε παρόμοια επίπεδα p-τιμών, εύρημα συμβατό με τη διακριτή φύση των μη παραμετρικών ελέγχων σε μικρά δείγματα.

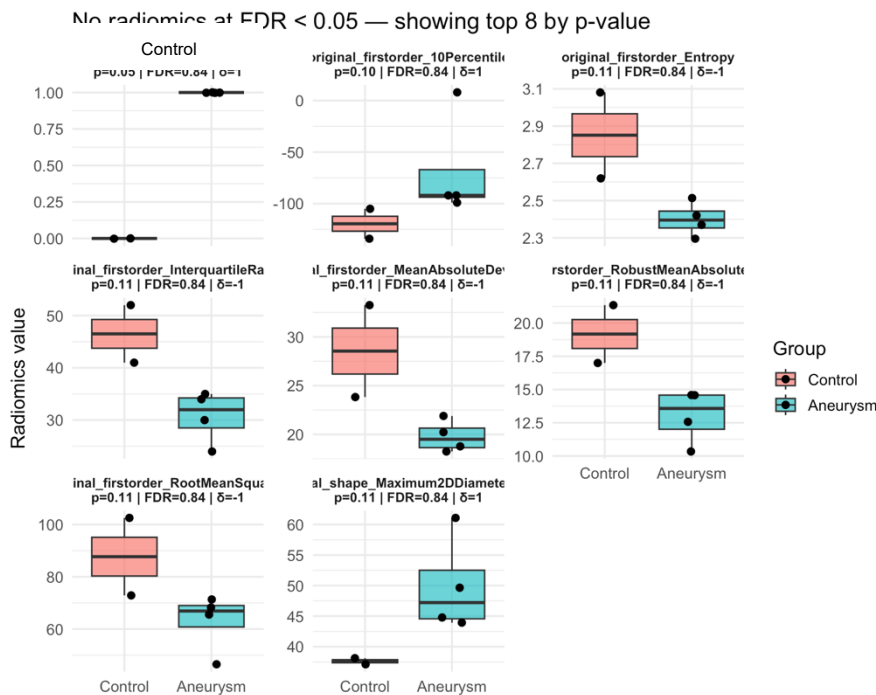


Εικόνα 4.

Διάγραμμα τύπου volcano που απεικονίζει τη σχέση μεταξύ του μεγέθους επίδρασης (Cliff's delta) και της στατιστικής σημαντικότητας ($-\log_{10}$ p-τιμής) για τα ραδιομικά χαρακτηριστικά κατά τη σύγκριση μεταξύ ομάδας ελέγχου και ανευρύσματος. Παρατηρούνται χαρακτηριστικά με

μεγάλα μεγέθη επίδρασης, χωρίς ωστόσο να διατηρούν στατιστικά σημαντικές διαφορές μετά τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις.

Η απεικόνιση μέσω boxplots των χαρακτηριστικών με τη χαμηλότερη p-τιμή κατέδειξε περαιτέρω συνεπείς τάσεις διαφοροποίησης μεταξύ των ομάδων, αν και παρατηρήθηκε σημαντική επικάλυψη των τιμών. Συνολικά, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι χαρακτηριστικά πρώτης τάξης που σχετίζονται με την κατανομή εντάσεων καθώς και ένα γεωμετρικό χαρακτηριστικό ενδέχεται να αποτυπώνουν βιολογικά σχετικές διαφορές μεταξύ ανευρύσματος και ομάδων ελέγχου· ωστόσο, τα ευρήματα θα πρέπει να θεωρηθούν διερευνητικά και να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερους, ανεξάρτητους πληθυσμούς.



Εικόνα 5.

Boxplots των ραδιομικών χαρακτηριστικών με τις χαμηλότερες p-τιμές, που απεικονίζουν την κατανομή των τιμών μεταξύ ομάδας ελέγχου και ανευρύσματος. Παρά την παρουσία συνεπών τάσεων διαφοροποίησης μεταξύ των ομάδων, παρατηρείται

επικάλυψη των τιμών, γεγονός που αντικατοπτρίζει το μικρό μέγεθος δείγματος και τον διερευνητικό χαρακτήρα της ανάλυσης.

Συνολικά, η παρούσα ραδιομική ανάλυση αναδεικνύει ότι ο περιαορτικός λιπώδης ιστός φέρει μετρήσιμες ποσοτικές πληροφορίες που ενδέχεται να σχετίζονται με την παρουσία ανευρύσματος, ιδίως σε επίπεδο ετερογένειας εντάσεων και γεωμετρικών χαρακτηριστικών. Παρότι οι παρατηρούμενες διαφοροποιήσεις δεν διατήρησαν στατιστική σημαντικότητα μετά τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις, η συνέπεια στην κατεύθυνση των αποτελεσμάτων και τα μέτρια έως μεγάλα μεγέθη επίδρασης υποστηρίζουν τη βιολογική τους σημασία. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να θεωρηθούν ως υποθετικά σήματα που θέτουν τη βάση για μελλοντικές, στοχευμένες αναλύσεις σε μεγαλύτερες και καλύτερα χαρακτηρισμένες κοόρτες, καθώς και για την ενσωμάτωση πολυπαραγοντικών ή μηχανικής μάθησης προσεγγίσεων με σκοπό την περαιτέρω διερεύνηση της διαγνωστικής και προγνωστικής αξίας των ραδιομικών χαρακτηριστικών.

2.5 Μετρήσεις TBR

Η παρούσα ανάλυση σχεδιάστηκε ως στοχευμένη, διερευνητική ποσοτική αξιολόγηση μοριακής απεικόνισης, λαμβάνοντας υπόψη το ιδιαίτερα περιορισμένο μέγεθος δείγματος και την ετερογένεια της υποκείμενης παθοφυσιολογίας. Η χρήση του ¹⁸F-NaF επιλέχθηκε λόγω της γνωστής του συσχέτισης με ενεργές διεργασίες μικροασβετώσεων και αγγειακής αναδιαμόρφωσης, οι οποίες θεωρούνται κρίσιμες στην εξέλιξη του ανευρύσματος κοιλιακής αορτής. Η ποσοτικοποίηση βασίστηκε σε καθιερωμένους δείκτες (Max SUV) και κανονικοποιήθηκε (TBR), ώστε να περιοριστεί η επίδραση τεχνικών παραγόντων και διακυμάνσεων πρόσληψης.

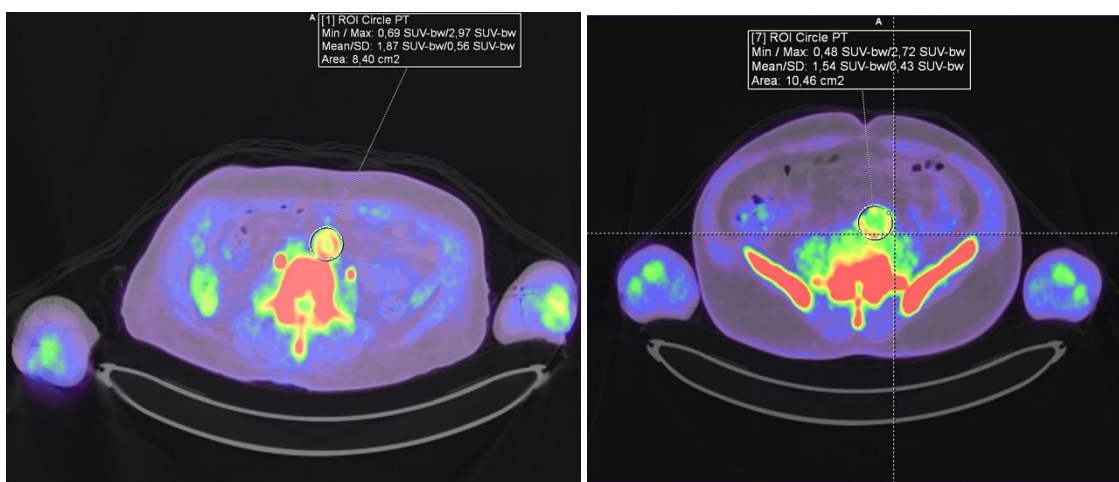
Πραγματοποιήθηκε ανάλυση βασισμένη στην απεικόνιση PET-CT που υποβλήθηκαν οι ασθενείς, με χρήση ραδιοφαρμάκου ¹⁸F-NaF, με σκοπό τη σύγκριση ασθενών με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής και ομάδας ελέγχου. Η ποσοτική αξιολόγηση της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου στην κοιλιακή αορτή ανέδειξε αυξημένη πρόσληψη

στους ασθενείς με ανεύρυσμα σε σύγκριση με το άτομο ελέγχου. Συγκεκριμένα, τόσο η μέση μέγιστη τυποποιημένη τιμή πρόσληψης (Max SUV) όσο και ο λόγος στόχου προς υποστρώματος (TBR) ήταν υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών, με τη διερεύνηση μέσω μονοδειγματικού στατιστικού ελέγχου έναντι των τιμών του μάρτυρα να καταδεικνύει στατιστικά σημαντικές διαφορές (Max SUV: 2.55 vs. 1.57, $p = 0.041$, TBR: 3.19 vs. 1.82, $p = 0.038$). Λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος, τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να θεωρηθούν διερευνητικά. Ωστόσο, υποδηλώνουν αυξημένη πρόσληψη ^{18}F -NaF στο ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής σε σύγκριση με controls και στηρίζουν την ανάγκη περαιτέρω μελετών σε μεγαλύτερους πληθυσμούς.

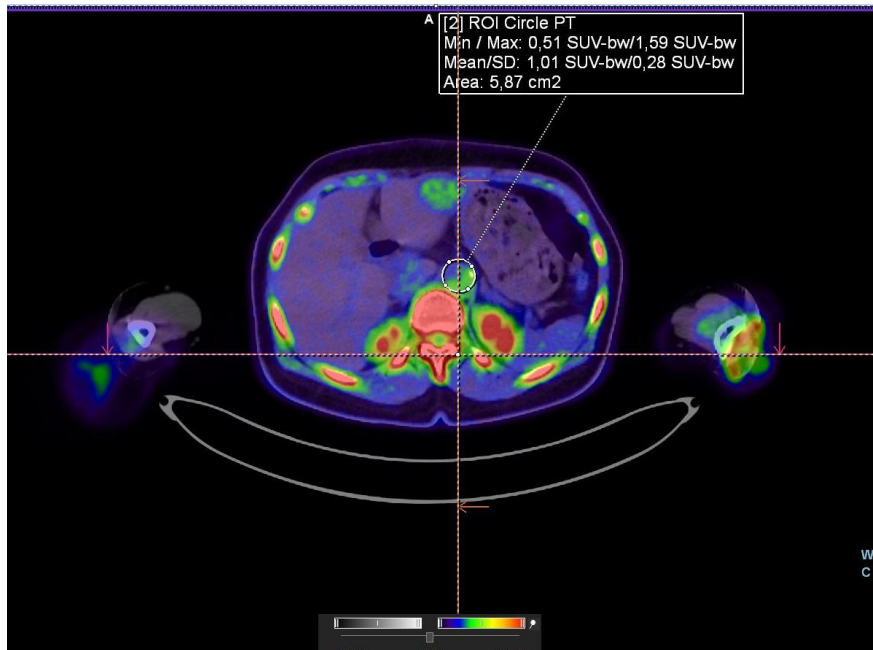
Variable Patients mean Control mean p-value

Max SUV	2.55	1.57	0.041
TBR	3.19	1.82	0.038

Πίνακας 1. Πίνακας που απεικονίζει τις μέσες τιμές Max SUV και TBR μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.



Εικόνα 6. Τιμές Max SUV σε ασθενείς με ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής.



Εικόνα 7. Τιμές Max SUV σε ασθενή της ομάδας ελέγχου.

Συνολικά, τα ευρήματα της ανάλυσης PET-CT υποδεικνύουν ότι το ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής χαρακτηρίζεται από αυξημένη μοριακή δραστηριότητα, όπως αυτή αποτυπώνεται από την αυξημένη πρόσληψη ^{18}F -NaF, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η παρατηρούμενη αύξηση του TBR ενισχύει την υπόθεση ότι οι μηχανισμοί μικροασβέστωσης και ενεργού αγγειακής αναδιαμόρφωσης διαφοροποιούνται ουσιαστικά μεταξύ των δύο παθολογικών καταστάσεων. Παρά τον διερευνητικό χαρακτήρα και τους αναπόφευκτους περιορισμούς που απορρέουν από το μικρό δείγμα, τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν τη δυνητική αξία του ^{18}F -NaF PET-CT ως εργαλείου βιολογικής φαινοτυπικής διάκρισης και θέτουν τις βάσεις για μελλοντικές, προοπτικές μελέτες σε μεγαλύτερες κοόρτες με σκοπό την επιβεβαίωση της διαγνωστικής και προγνωστικής της σημασίας.

2.6 Ανάλυση μεταγραφώματος

Επεξεργασία και ποσοτικοποίηση δεδομένων

Έλεγχος ποιότητας και αποκοπή

Τα ακατέργαστα αναγνωστικά δεδομένα αλληλούχισης υποβλήθηκαν σε έλεγχο ποιότητας και αποκοπή προσαρτημάτων (adapter trimming) χρησιμοποιώντας το Trim Galore, το οποίο ενσωματώνει το Cutadapt για την αφαίρεση προσαρτημάτων και εφαρμόζει φιλτράρισμα ποιότητας για την απομάκρυνση βάσεων και αναγνωσμάτων χαμηλής ποιότητας. Το βήμα αυτό διασφάλισε την απομάκρυνση τεχνικών τεχνημάτων και περιοχών αλληλουχίας χαμηλής αξιοπιστίας πριν από την ποσοτικοποίηση.

Ποσοτικοποίηση μεταγράφων

Τα αποκομμένα αναγνώσματα ποσοτικοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το Salmon, μια ελαφριά, χωρίς στοίχιση (alignment-free) μέθοδο ποσοτικοποίησης μεταγράφων που βασίζεται σε quasi-mapping. Το Salmon λαμβάνει υπόψη ειδικές ως προς την αλληλουχία και τη θέση παραμέτρους κατά την ποσοτικοποίηση και παράγει εκτιμήσεις αφθονίας σε επίπεδο μεταγράφου και γονιδίου. Οι ποσοτικοποιήσεις σε επίπεδο γονιδίου (quant.genes.sf) χρησιμοποιήθηκαν για όλες τις αναλύσεις που ακολούθησαν.

Σχεδιαστική Λογική και μεθοδολογία για την αναγνώριση ασθενοειδικών χαρακτηριστικών έκφρασης

Αναλυτικοί περιορισμοί και επιλογές σχεδιασμού

Το σύνολο των δεδομένων, αυτή τη χρονική στιγμή, αποτελείται από τέσσερα δείγματα ασθενών χωρίς συσχετιζόμενα κλινικά ή πειραματικά μεταδεδομένα και χωρίς βιολογική επανάληψη. Υπό αυτές τις συνθήκες, τα συμβατικά πλαίσια διαφορικής έκφρασης που βασίζονται σε αρνητική διωνυμική μοντελοποίηση (π.χ. edgeR, DESeq2) είναι στατιστικά ακατάλληλα, καθώς απαιτούν επανάληψη για την εκτίμηση παραμέτρων διασποράς ειδικών ανά γονίδιο.

Κατά συνέπεια, η ανάλυση σχεδιάστηκε ως μια διερευνητική, εστιασμένη στη μεταβλητότητα αξιολόγηση, και όχι ως τυπικός έλεγχος υποθέσεων. Ο κύριος στόχος ήταν η ταυτοποίηση γονιδίων και οδών που εμφανίζουν ασθενοειδικές αποκλίσεις έκφρασης, και όχι η στατιστικά σημαντική διαφορική έκφραση μεταξύ προκαθορισμένων ομάδων.

Κανονικοποίηση και φιλτράρισμα έκφρασης

Οι εκτιμώμενοι μετρητές σε επίπεδο γονιδίου από το Salmon κανονικοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο trimmed mean of M-values (TMM) ώστε να ληφθούν υπόψη οι διαφορές μεγέθους βιβλιοθήκης και σύνθεσης μεταξύ των δειγμάτων. Γονίδια με χαμηλή έκφραση φιλτραρίστηκαν πριν από τις επόμενες αναλύσεις, διατηρώντας μόνο γονίδια με επαρκή έκφραση μεταξύ των δειγμάτων ώστε να εξασφαλιστούν σταθερές εκτιμήσεις μεταβλητότητας.

Οι κανονικοποιημένες τιμές έκφρασης μετασχηματίστηκαν σε log-counts per million (logCPM), παρέχοντας μια κλίμακα κατάλληλη για τη σύγκριση προτύπων έκφρασης μεταξύ ασθενών.

Επιλογή χαρακτηριστικών βάσει μεταβλητότητας

Ελλείψει επανάληψης, η σημασία των γονιδίων ορίστηκε με βάση τη δια-ασθενική μεταβλητότητα και όχι τη διαφορική έκφραση. Για κάθε γονίδιο, η μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών ποσοτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την τυπική απόκλιση και

συναφή συνοπτικά στατιστικά που υπολογίστηκαν στις κανονικοποιημένες τιμές logCPM.

Ωστόσο, τα ακατέργαστα μέτρα μεταβλητότητας εξαρτώνται έντονα από το μέσο επίπεδο έκφρασης. Για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος, εφαρμόστηκε διόρθωση μέσης-διακύμανσης με μοντελοποίηση της σχέσης μεταξύ του μέσου επιπέδου έκφρασης ανά γονίδιο και της μεταβλητότητας χρησιμοποιώντας τοπικά σταθμισμένη παλινδρόμηση (LOESS). Αυτό επέτρεψε την εκτίμηση της αναμενόμενης μεταβλητότητας για ένα δεδομένο επίπεδο έκφρασης.

Στη συνέχεια, τα γονίδια χαρακτηρίστηκαν από την απόκλιση σταθεροποιημένης διακύμανσης, η οποία ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της παρατηρούμενης μεταβλητότητας και της αναμενόμενης μεταβλητότητας δεδομένης της μέσης τους έκφρασης. Η προσέγγιση αυτή δίνει προτεραιότητα σε γονίδια που είναι ασυνήθιστα μεταβλητά μεταξύ ασθενών σε σχέση με γονίδια παρόμοιας έκφρασης, και όχι απλώς σε γονίδια με υψηλή έκφραση.

Αναπαράσταση με z-score σταθεροποιημένης διακύμανσης

Για τη διατήρηση της ταυτότητας των γονιδίων και της κατευθυντικότητας των αλλαγών έκφρασης, οι κανονικοποιημένες τιμές logCPM μετασχηματίστηκαν περαιτέρω σε z-scores σταθεροποιημένης διακύμανσης. Για κάθε γονίδιο, οι τιμές έκφρασης μεταξύ ασθενών κεντραρίστηκαν ως προς τον μέσο όρο του γονιδίου και κλιμακώθηκαν με βάση την αναμενόμενη μεταβλητότητα που προέκυψε από το μοντέλο μέσης-διακύμανσης.

Αυτά τα z-scores παρέχουν μια τυποποιημένη αναπαράσταση των ασθενοειδικών αποκλίσεων έκφρασης, όπου θετικές τιμές υποδηλώνουν υψηλότερη από τον μέσο όρο έκφραση για ένα δεδομένο γονίδιο σε έναν συγκεκριμένο ασθενή, ενώ αρνητικές τιμές υποδηλώνουν χαμηλότερη από τον μέσο όρο έκφραση.

Η αναπαράσταση αυτή επιτρέπει την άμεση απεικόνιση ασθενοειδικών προτύπων έκφρασης, αποφεύγοντας υποθέσεις σχετικά με υποκείμενες στατιστικές κατανομές ή συνιστώσες διακύμανσης.

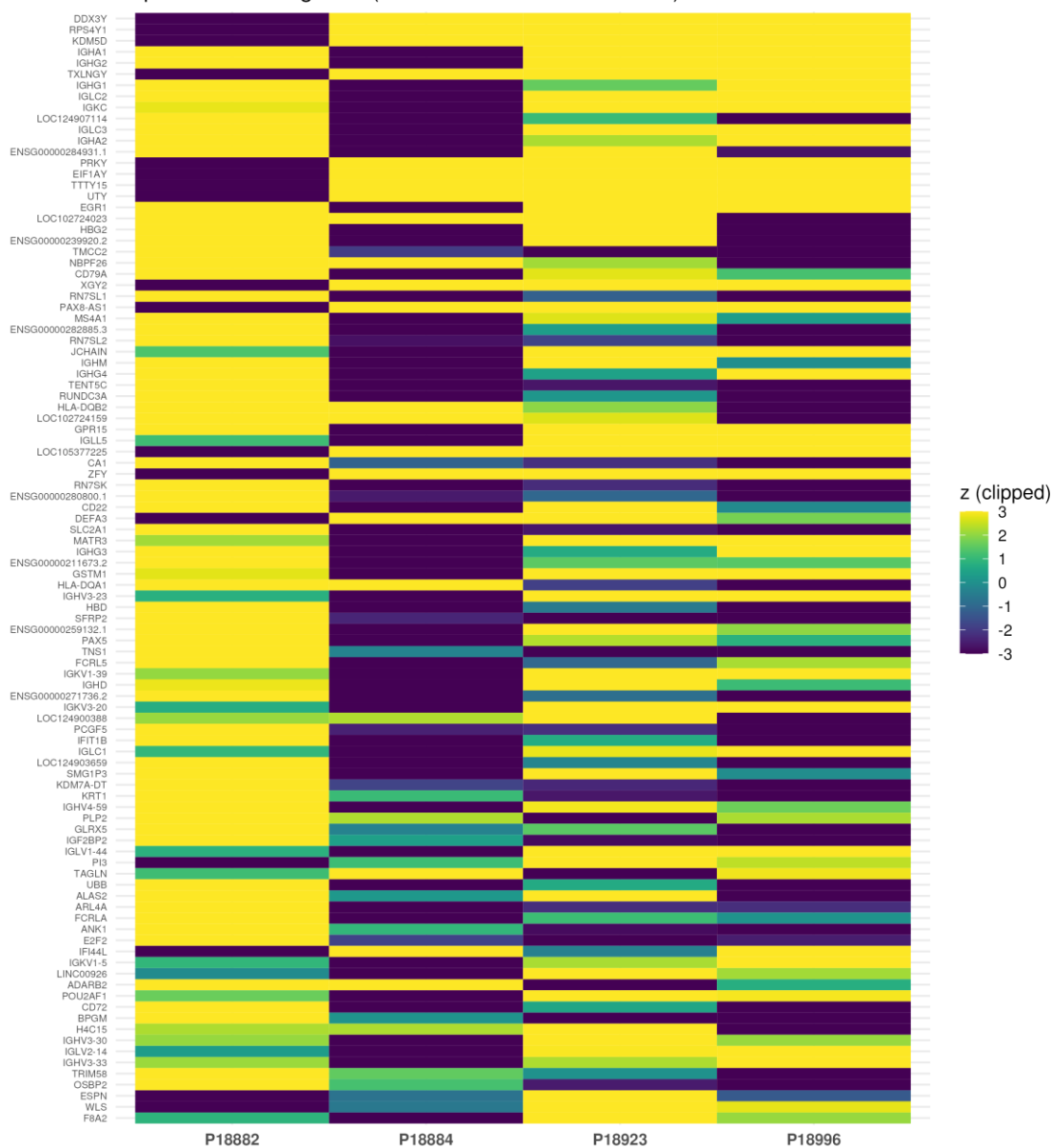
Επισκόπηση αποτελεσμάτων

Οπτικοποίηση με θερμοχάρτες ασθενοειδικών προτύπων έκφρασης

Τα γονίδια που εμφάνισαν τις υψηλότερες αποκλίσεις σταθεροποιημένης διακύμανσης επιλέχθηκαν για οπτικοποίηση. Οι θερμοχάρτες δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας z-scores σταθεροποιημένης διακύμανσης, επιτρέποντας την άμεση σύγκριση των προτύπων έκφρασης μεταξύ ασθενών (Εικόνα 8).

Οι θερμοχάρτες αυτοί αναδεικνύουν γονίδια με έντονα ασθενοειδικά προφίλ έκφρασης, αποκαλύπτοντας τόσο κοινές όσο και μοναδικές αποκλίσεις έκφρασης εντός της κοόρτης. Σημαντικό είναι ότι τα πρότυπα αυτά αντιπροσωπεύουν σχετικές διαφορές έκφρασης εντός του συνόλου δεδομένων και όχι στατιστικά συναγόμενη διαφορική έκφραση.

Top 100 variable genes (variance-stabilized z-scores)

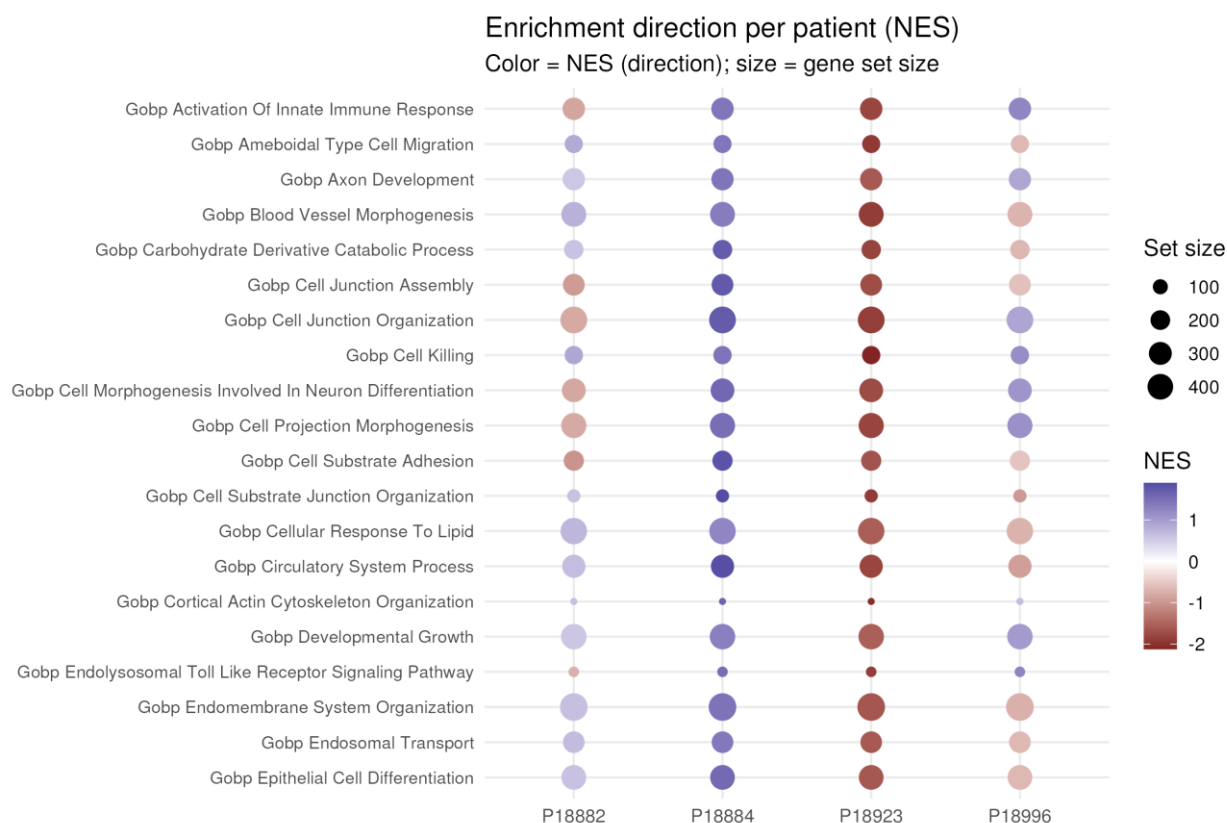


Εικόνα 8. Αναπαράσταση 100 μεγαλύτερων z-score σταθεροποιημένης διακύμανσης των ασθενών.

Ανάλυση εμπλουτισμού οδών

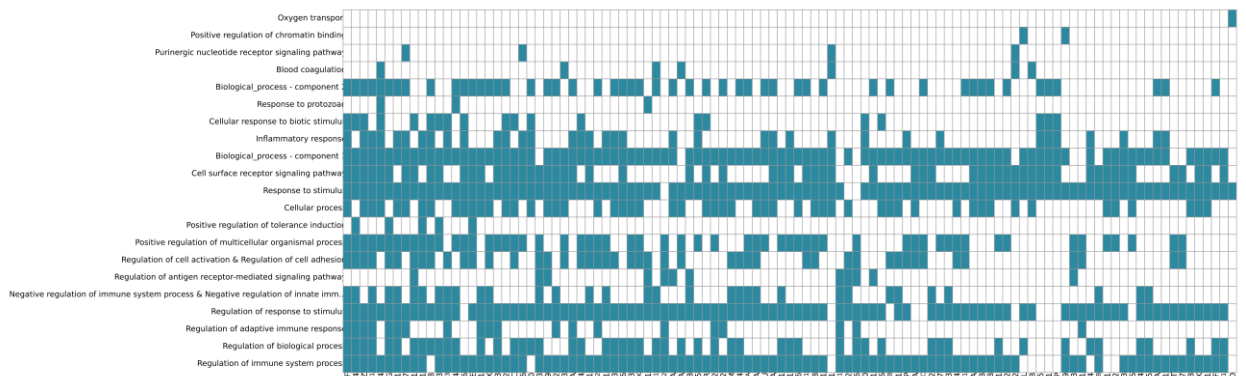
Για την τοποθέτηση των ασθενοειδικών αποκλίσεων έκφρασης στο επίπεδο των οδών, πραγματοποιήθηκε ανάλυση εμπλουτισμού συνόλων γονιδίων (GSEA) με ασθενοκεντρικό τρόπο. Για κάθε ασθενή, τα γονίδια κατατάχθηκαν με βάση τα z-scores σταθεροποιημένης διακύμανσης, αντικατοπτρίζοντας σχετική υπερέκφραση ή υποέκφραση σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς.

Σύνολα γονιδίων (C5, GO:BP) από τη Molecular Signatures Database (MSigDB) χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογηθεί εάν συγκεκριμένες βιολογικές οδοί είναι εμπλουτισμένες μεταξύ γονιδίων που εμφανίζουν ακραίες θετικές ή αρνητικές αποκλίσεις σε μεμονωμένους ασθενείς. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει την ταυτοποίηση οδών που είναι σταθερά ή μοναδικά διαταραγμένες μεταξύ ασθενών, παρά την απουσία συγκρίσεων σε επίπεδο ομάδων.

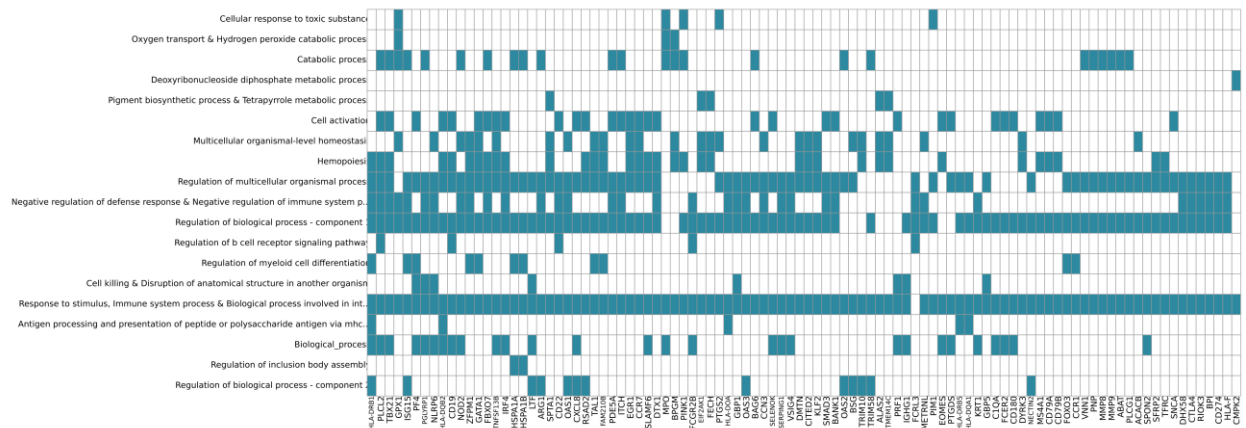


Εικόνα 9. Εμπλουτισμένες βιολογικές οδοί στην κοόρτη ασθενών με τον αλγόριθμο gsea from clusterProfiler. Ο κανονικοποιημένος δείκτης εμπλουτισμού (Normalized Enrichment Score, NES) υποδεικνύει εάν ένα σύνολο γονιδίων είναι εμπλουτισμένο προς την κορυφή ή προς τη βάση της ταξινομημένης λίστας γονιδίων. Τιμές NES > 0 υποδηλώνουν εμπλουτισμό μεταξύ γονιδίων που κατατάσσονται υψηλότερα στη θετική κατεύθυνση του στατιστικού δείκτη (κορυφή της λίστας), ενώ τιμές NES < 0 υποδηλώνουν εμπλουτισμό μεταξύ γονιδίων που κατατάσσονται υψηλότερα στην αντίθετη κατεύθυνση (βάση της λίστας).

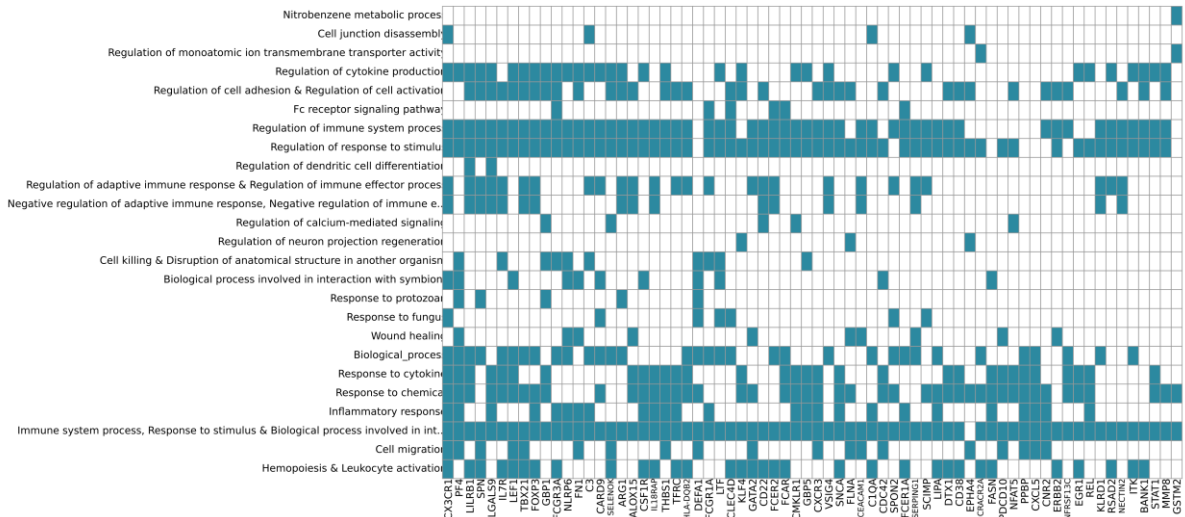
Χρησιμοποιώντας τα 1000 γονίδια με τη μεγαλύτερη διαφοροποίηση έκφρασης και τον αλγόριθμο BioInfoMiner, εντοπίσαμε (Εικόνες 5-8) ανά δείγμα εξεταζόμενου, εμπλουτισμένες βιολογικές οδούς καθώς και κεντρικά γονίδια (hub genes) ανά δείγμα.



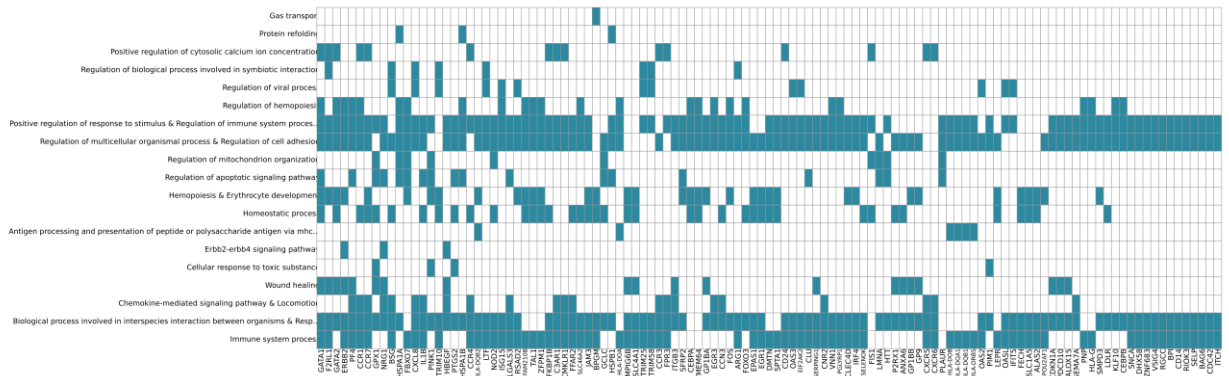
Εικόνα 10. Δείγμα 18884. Εμπλουτισμένες οδοί (Gene ontology) και hub genes.



Εικόνα 11. Δείγμα 18882. Εμπλουτισμένες οδοί (Gene ontology) και hub genes.



Εικόνα 12. Δείγμα 18923. Εμπλουτισμένες οδοί (Gene ontology) και hub genes.



Εικόνα 13. Δείγμα 18996. Εμπλουτισμένες οδοί (Gene ontology) και hub genes.

Πλαίσιο ερμηνείας

Όλα τα αποτελέσματα ερμηνεύονται ως διερευνητικοί δείκτες δια-ασθενικής ετερογένειας και όχι ως επιβεβαιωτικά στοιχεία διαφορικής ρύθμισης. Οι οδοί και τα γονίδια που αναδεικνύονται από αυτές τις αναλύσεις αποτελούν υποψήφια χαρακτηριστικά για περαιτέρω επικύρωση σε μεγαλύτερες, επαναλαμβανόμενες κούρτες ή σε ορθογώνια πειραματικά συστήματα.

2.6 Συμπεράσματα

Συνολικά, στο πλαίσιο του παρόντος παραδοτέου τεκμηριώνεται για πρώτη φορά η ανάπτυξη μιας ολοκληρωμένης και πολύπτυχης μεθοδολογικής προσέγγισης για τη μελέτη των ανευρυσμάτων κοιλιακής αρτηίας, η οποία συνδυάζει συστηματικά πολυτροπικά απεικονιστικά δεδομένα (CTA και PET/CT με ¹⁸F-NaF), ραδιομική ανάλυση του περιαορτικού λιπώδους ιστού, υπολογιστική ρευστομηχανική και εκτίμηση αιμοδυναμικών δεικτών (WSS), καθώς και τρανσκριπτομική ανάλυση και σε επόμενο στάδιο ραδιογενωμική συσχέτιση. Η ενοποίηση των επιμέρους αυτών

συνιστωσών σε ένα ενιαίο αναλυτικό και υπολογιστικό πλαίσιο συνιστά μια καινοτόμο ερευνητική υποδομή, η οποία δύναται να αξιοποιηθεί και να επεκταθεί σε μελλοντικές κλινικές και μεταφραστικές μελέτες. Η υποδομή αυτή δημιουργεί τις προϋποθέσεις για την ανάπτυξη και επικύρωση προηγμένων προγνωστικών μοντέλων, την εις βάθος διερεύνηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών εξέλιξης της νόσου και, μακροπρόθεσμα, τη στήριξη εξατομικευμένων στρατηγικών λήψης κλινικών αποφάσεων.

Βιβλιογραφία

1. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014;5:4006.
2. Fahmy AS, Rowin EJ, Arafati A, Al-Otaibi T, Maron MS, Nezafat R. Radiomics and deep learning for myocardial scar screening in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2022;24(1):40.
3. Jang J, El-Rewaidy H, Ngo LH, Mancio J, Csecs I, Rodriguez J, et al. Sensitivity of Myocardial Radiomic Features to Imaging Parameters in Cardiac MR Imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2021;54(3):787-94.
4. Larue RT, Defraene G, De Ruyscher D, Lambin P, van Elmpt W. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: a review of technology and methodological procedures. *Br J Radiol*. 2017;90(1070):20160665.
5. Pasini G, Stefano A, Russo G, Comelli A, Marinozzi F, Bini F. Phenotyping the Histopathological Subtypes of Non-Small-Cell Lung Carcinoma: How Beneficial Is Radiomics? *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(6).
6. Polidori T, De Santis D, Rucci C, Tremamunno G, Piccinni G, Pugliese L, et al. Radiomics applications in cardiac imaging: a comprehensive review. *Radiol Med*. 2023;128(8):922-33.
7. Regenhardt RW, Raz E. Can Aneurysm Wall Radiomics Help Predict Rupture Risk? *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*. 2023;3(5):e001071.
8. Kalykakis G, Driest FV, Terentes D, Broersen A, Kafouris P, Pitsariotis T, et al. Radiomics-based analysis by machine learning techniques improves characterization of functionally significant coronary lesions. *European Heart Journal*. 2022;43(Supplement_2).
9. Kafouris PP, Koutagiar IP, Georgakopoulos AT, Spyrou GM, Visvikis D, Anagnostopoulos CD. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based textural features for prediction of event prone carotid atherosclerotic plaques. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(5):1861-71.
10. Antonopoulos AS, Boutsikou M, Simantiris S, Angelopoulos A, Lazaros G, Panagiotopoulos I, et al. Machine learning of native T1 mapping radiomics for classification of hypertrophic cardiomyopathy phenotypes. *Scientific Reports*. 2021;11(1):23596.
11. Zhang X, Cui C, Zhao S, Xie L, Tian Y. Cardiac magnetic resonance radiomics for disease classification. *Eur Radiol*. 2023;33(4):2312-23.
12. West HW, Dargas K, Antoniadou C. Advances in Clinical Imaging of Vascular Inflammation: A State-of-the-Art Review. *JACC: Basic to Translational Science*. 2024;9(5):710-32.
13. Casali M, Lauri C, Altini C, Bertagna F, Cassarino G, Cistaro A, et al. State of the art of (18)F-FDG PET/CT application in inflammation and infection: a guide for image acquisition and interpretation. *Clin Transl Imaging*. 2021;9(4):299-339.
14. Pijl JP, Nienhuis PH, Kwee TC, Glaudemans AWJM, Slart RHJA, Gormsen LC. Limitations and Pitfalls of FDG-PET/CT in Infection and Inflammation. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2021;51(6):633-45.
15. Park HJ, Chang SH, Lee JW, Lee SM. Clinical utility of F-18 sodium fluoride PET/CT for estimating disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11(4):1156-69.

16. De Azevedo D, Geers J, Gheysens O, Dweck M, Vancraeynest D. 18F-Sodium Fluoride PET/CT in Assessing Valvular Heart and Atherosclerotic Diseases. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2023;53(2):241-57.
17. Akerele MI, Karakatsanis NA, Forsythe RO, Dweck MR, Syed M, Aykroyd RG, et al. Iterative reconstruction incorporating background correction improves quantification of [18F]-NaF PET/CT images of patients with abdominal aortic aneurysm. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021;28(5):1875-86.
18. Tzolos E, Dweck MR. (18)F-Sodium Fluoride ((18)F-NaF) for Imaging Microcalcification Activity in the Cardiovascular System. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(7):1620-6.
19. Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(9):975-87.
20. Cho MJ, Lee M-R, Park J-G. Aortic aneurysms: current pathogenesis and therapeutic targets. *Experimental & Molecular Medicine*. 2023;55(12):2519-30.
21. Márquez-Sánchez AC, Koltsova EK. Immune and inflammatory mechanisms of abdominal aortic aneurysm. *Front Immunol*. 2022;13:989933.
22. Husmann L, Huellner MW, Gruenig H, Ledergerber B, Messerli M, Mestres CA, et al. Imaging characteristics and diagnostic accuracy of FDG-PET/CT, contrast enhanced CT and combined imaging in patients with suspected mycotic or inflammatory abdominal aortic aneurysms. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272772.
23. Chowdhury MM, Zieliński LP, Sun JJ, Lambracos S, Boyle JR, Harrison SC, et al. Editor's Choice - Calcification of Thoracic and Abdominal Aneurysms is Associated with Mortality and Morbidity. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(1):101-8.
24. Boyd AJ, Kuhn DCS, Lozowy RJ, Kulbisky GP. Low wall shear stress predominates at sites of abdominal aortic aneurysm rupture. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;63(6):1613-9.
25. Mutlu O, Salman HE, Al-Thani H, El-Menyar A, Qidwai UA, Yalcin HC. How does hemodynamics affect rupture tissue mechanics in abdominal aortic aneurysm: Focus on wall shear stress derived parameters, time-averaged wall shear stress, oscillatory shear index, endothelial cell activation potential, and relative residence time. *Computers in Biology and Medicine*. 2023;154:106609.
26. Kalykakis G-E, Antonopoulos AS, Pitsargiotis T, Siogkas P, Exarchos T, Kafouris P, et al. Relationship of Endothelial Shear Stress with Plaque Features with Coronary CT Angiography and Vasodilating Capability with PET. *Radiology*. 2021;300(3):549-56.
27. Davis FM, Tsoi LC, Ma F, Wasikowski R, Moore BB, Kunkel SL, et al. Single-cell Transcriptomics Reveals Dynamic Role of Smooth Muscle Cells and Enrichment of Immune Cell Subsets in Human Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Surg*. 2022;276(3):511-21.
28. Zhao G, Lu H, Chang Z, Zhao Y, Zhu T, Chang L, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the cellular heterogeneity of aneurysmal infrarenal abdominal aorta. *Cardiovasc Res*. 2021;117(5):1402-16.
29. Wu Z, Yu W, Luo J, Shen G, Cui Z, Ni W, et al. Comprehensive transcriptomic analysis unveils macrophage-associated genes for establishing an abdominal aortic aneurysm diagnostic model and molecular therapeutic framework. *European Journal of Medical Research*. 2024;29(1):323.
30. Gu X, Yu Z, Qian T, Jin Y, Xu G, Li J, et al. Transcriptomic analysis identifies the shared diagnostic biomarkers and immune relationship between Atherosclerosis

and abdominal aortic aneurysm based on fatty acid metabolism gene set. *Front Mol Biosci.* 2024;11:1365447.

31. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, Desai MY, Marwan M, Antonopoulos AS, et al. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J.* 2019;40(43):3529-43.

32. Chen W, Dilsizian V. PET assessment of vascular inflammation and atherosclerotic plaques: SUV or TBR? *J Nucl Med.* 2015;56(4):503-4.

33. Katritsis D, Kaiktsis L, Chaniotis A, Pantos J, Efstathopoulos EP, Marmarelis V. Wall Shear Stress: Theoretical Considerations and Methods of Measurement. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2007;49(5):307-29.

34. Lhomond S, Avril T, Dejeans N, Voutetakis K, Doultsinos D, McMahon M, et al. Dual IRE1 RNase functions dictate glioblastoma development. *EMBO Mol Med.* 2018;10(3).

35. Koutsandreas T, Binenbaum I, Pilalis E, Valavanis I, Papadodima O, Chatziioannou A. Analyzing and Visualizing Genomic Complexity for the Derivation of the Emergent Molecular Networks. *International Journal of Monitoring and Surveillance Technologies Research.* 2016;4:30-49.

36. Vlachavas EI, Pilalis E, Papadodima O, Koczan D, Willis S, Klippel S, et al. Radiogenomic Analysis of F-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Gene Expression Data Elucidates the Epidemiological Complexity of Colorectal Cancer Landscape. *Comput Struct Biotechnol J.* 2019;17:177-85.

37. Forsythe RO, Dweck MR, McBride OMB, Vesey AT, Semple SI, Shah ASV, et al. (18)F-Sodium Fluoride Uptake in Abdominal Aortic Aneurysms: The SoFIA(3) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(5):513-23.