

## ภาพถ่ายทางสมองก่อนและหลัง COVID-19 ในธนาคารทรัพยากรชีวภาพแห่งสหราชอาณาจักร

### บทคัดย่อ

มีหลักฐานที่แน่ชัดที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของโรคที่เกี่ยวกับสมองในผู้ป่วยโควิด-19 ซึ่งอาจเป็นการเกิดความผิดปกติทางระบบประสาทที่เกิดจากตัวเชื้อไวรัส(neurotropism) ในปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับภาพถ่ายทางสมองส่วนใหญ่ได้มุ่งเน้นไปที่คุณภาพพยาธิสภาพโดยรวมของผู้ป่วยที่มีอาการระดับปานกลางจนถึงรุนแรง และทำการศึกษาในขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตามยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าสามารถตรวจพบผลกระทบของ COVID-19 ในกรณีที่ความรุนแรงของโรคน้อยกว่า ในลักษณะเชิงปริมาณและอัตโนมัติหรือไม่ ซึ่งจะเป็นสิ่งที่สามารถบ่งบอกกลไกการกระจายของโรคได้

ธนาคารทรัพยากรชีวภาพแห่งสหราชอาณาจักร (UK Biobank) เคยรวบรวมผู้เข้าร่วมการศึกษากว่า 40,000 คนก่อนเริ่มการระบาดใหญ่ของ COVID-19 ทำให้สามารถเชิญผู้เข้าร่วมการศึกษาได้หลายร้อยคนที่เคยมีภาพถ่ายทางสมองไว้ก่อนหน้านี้กลับมาถ่ายภาพอีกครั้งในปี 2021 ดังนั้นเราจึงศึกษาผลกระทบของโรคในสมองโดยใช้ข้อมูลต่อเนื่องหลายรูปแบบจากผู้เข้าร่วม 782 คนจากการศึกษาภาพซ้ำของ Biobank COVID-19 ของสหราชอาณาจักร โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษา 394 ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ระหว่างการสแกนสองครั้ง เราใช้การสแกนสมองเชิงโครงสร้างและการทำงานก่อนและหลังการติดเชื้อ

เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของสมองในช่วงเวลาที่ติดตามผู้ป่วยโควิด-19 จำนวน 394 รายกับกลุ่มควบคุม 388 ราย โดยมีอายุ เพศ เชื้อชาติ และช่วงเวลาระหว่างการสแกนเหมือนกันระหว่างกลุ่มการศึกษา

ผู้วิจัยศึกษาถึงผลกระทบที่สำคัญของโควิด-19 ในสมองด้วยการสูญเสียเนื้อสมองส่วน grey matter ใน parahippocampal gyrus ชีกซ้าย lateral orbitofrontal cortex ข้างซ้าย และ insula ด้านซ้าย เมื่อศึกษาถึงผิวสมองทั้งหมด ผลลัพธ์เหล่านี้ยังขยายไปถึง anterior cingulate cortex, supramarginal gyrus และ temporal pole นอกจากนี้เรายังเปรียบเทียบผู้ป่วย COVID-19 ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (n=15) กับผู้ที่ไม่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล (n=379) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ

เรายังพบผลการศึกษาในลักษณะนี้ใน การเปรียบเทียบการสูญเสีย grey matter ใน cingulate cortex นิวเคลียสส่วนกลาง amygdala และ hippocampal cornu ammonis (ทั้งหมด  $|Z| > 3$ ) ผลการศึกษาของเราพบความสัมพันธ์ของการสูญเสีย grey matter ใน limbic cortical areas ที่เชื่อมโยงโดยตรงกับระบบรับกลิ่นและรับรส

ข้อมูลภาพก่อนการติดเชื้อมีส่วนช่วยในการป้องกันการวินิจฉัยผิดพลาด

เนื่องจากจุดเริ่มต้นที่เป็นไปได้ของไวรัสไปยังระบบประสาทส่วนกลางอาจผ่านทางเยื่อเมือกในการรับกลิ่นและป้องกันกลิ่น ผลของภาพถ่ายทางสมองเหล่านี้เป็นสิ่งสำคัญที่ช่วยบอกการแพร่กระจายของโรคในร่างกาย (หรือตัวไวรัสเอง) ผ่านระบบของการรับกลิ่นและรับรส

## บทนำ

ในขณะที่การระบาดของโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ทั่วโลกได้คร่าชีวิตผู้คนไปแล้วหลายล้านคนทั่วโลก แต่ในวงการวิทยาศาสตร์และการแพทย์ได้ให้ความสำคัญกับผลกระทบในระยะยาวของ COVID-19 ความรุนแรงระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง มีหลักฐานที่ชัดเจนสำหรับพยาธิสภาพที่เกี่ยวข้องกับสมอง ซึ่งบางส่วนอาจเป็นผลมาจากไวรัสนิวโรโทรปีซึม คือ ความบกพร่องทางระบบประสาทและการรับรู้ที่พบในผู้ป่วย (ที่มีอุบัติการณ์ของอาการทางระบบประสาทมากกว่า 80% ของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง), ภาพถ่ายทางรังสีและการวิเคราะห์เนื้อเยื่อหลังเสียชีวิตแสดงให้เห็นถึงผลกระทบของ COVID-19 ต่อสมอง<sup>4</sup> (doi.org/10.3389/fnagi.2021.646908) และแสดงให้เห็นว่าตัวไวรัสเองส่งผลกระทบกับระบบประสาทส่วนกลาง

อาการทางคลินิกที่เด่นชัดอันหนึ่งซึ่งอาจปรากฏขึ้นก่อนเริ่มมีอาการของระบบทางเดินหายใจ คือ การแปรปรวนของระบบการดมกลิ่นและรับรสในผู้ป่วยโควิด-19 มีรายงานการศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้ พบว่า 100% ของผู้ป่วยในระยะกึ่งเฉียบพลันของโรคมียาญฐานของภาวะเสียการรับรู้บางส่วน (hypogeusia) และ 86% พบว่าจมูกได้กลิ่นลดลง (hyposmia) หรือ จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia) เซลล์รับกลิ่นที่มีเป็นจำนวนมากในจมูกมีความเสี่ยงสูงมากต่อการบุกรุกของ coronavirus และ SARS-CoV-2 แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในผู้ป่วยที่เสียชีวิตแล้ว

พบผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันในเรื่องอาการแสดงทางระบบประสาทและพยาธิวิทยาในสมองของผู้ป่วยโควิด-19 ตั้งแต่กระบวนการอักเสบไปจนถึงอุบัติการณ์ของหลอดเลือดสมองหรือความเสียหายของเยื่อหุ้มสมองหลอดเลือดที่ไม่มีความจำเพาะเจาะจงกับพยาธิวิทยาของโควิด-19

ซึ่งสมมติฐานที่เป็นไปได้คือการเข้าสู่สมองของไวรัสจะผ่านทางบริเวณจุดเชื่อมต่อของระบบประสาทและเนื้อเยื่ออ่อนของระบบรับกลิ่น และเข้าไปสู่ระบบประสาทรับกลิ่นและไปยังสมองในที่สุด ในระบบการดมกลิ่น

เซลล์ประสาทจะเชื่อมต่อไปยังปมรับกลิ่นและ piriform cortex (เปลือกสมองส่วนรู้กลิ่น), the parahippocampal gyrus/perirhinal cortex, entorhinal cortex and the amygdala นอกจากนี้การเชื่อมต่อของเปลือกสมองส่วนรู้กลิ่นยังรวมไปถึง insula และ บริเวณ medial and lateral orbitofrontal โดยเฉพาะอย่างยิ่ง insula เป็นส่วนด้านหลังของรอยต่อใน fronto-parietal operculum (“area-parietal operculum (“area G”)”) ซึ่งเป็นศูนย์กลางของ gustatory area ซึ่งจะส่งสัญญาณต่อไปยัง orbitofrontal cortex<sup>15</sup> (doi.org/10.1016/B978-012547626-3/50032-6)

ปัจจุบันการศึกษาภาพสมองส่วนใหญ่ของ COVID-19

ได้มุ่งเน้นไปที่กรณีมีอาการแบบเฉียบพลันและรายงานทางรังสีเพียงครั้งเดียวหรือในกรณีที่มีการตรวจด้วย CT, PET หรือ MRI ซึ่งพบความผิดปกติของสมองโดยรวมที่หลากหลายตั้งแต่ พบ hyperintensities ในเนื้อสมองส่วน white matter

มีการไหลเวียนเลือดที่ลดลงและสัญญาณของเหตุการณ์ขาดเลือดกระจายไปทั่วสมอง ซึ่งมักพบในสมองใหญ่

(doi.org/10.3389/fnagi.2021.646908)

มีจากการศึกษาขนาดใหญ่เพียงไม่กี่ชิ้นที่มุ่งเน้นไปที่ความเสียหายของหลอดเลือดสมองโดยใช้ CT หรือ MRI

ซึ่งพบว่าไม่มีจุดที่บอกความผิดปกติที่แน่นอนได้ เนื่องจากการกระจายตัวของ hyperintensities ในเนื้อสมองส่วน white matter หรือ

ภาวะเลือดออกในสมองแบบ microhaemorrhages ไม่มีรูปแบบที่ตายตัว ยกเว้นในบริเวณหลอดเลือดแดง middle หรือ posterior cerebral artery territories

และสมองส่วน basal ganglia เท่านั้น การศึกษาภาพถ่ายทางสมองของผู้ป่วยโควิด-19

เพื่อการเปรียบเทียบข้อมูลในเชิงปริมาณระหว่างผู้ป่วยผ่านการประมวลผลอัตโนมัติและจัดรูปแบบของการเรียงตัวของรูปภาพให้มี ตัวอย่างเช่น

การศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้ที่มุ่งเน้นไปที่ความสัมพันธ์ของความผิดปกติของความจำและการเรียนรู้ในผู้ป่วยในระยะกึ่งเฉียบพลัน 29 ราย ที่สัมพันธ์กับสมองบริเวณ fronto-parietal ซึ่งบ่งบอกว่า มี  $^{18}\text{F}$ -FDG hypometabolism นอกจากนี้การศึกษาโดยใช้ PET ได้แสดงให้เห็นถึงภาวะ hypometabolism ใน orbital gyrus rectus ทั้ง 2 ข้าง และ medial temporal lobe ข้างขวา ยังมีการศึกษาภาพถ่ายของหลายอวัยวะ โดยใช้ T2\* ของผู้ป่วยโควิดมากกว่า 50 รายที่เคยอดนอนโรงพยาบาลพบว่ามีความผิดปกติของสมองส่วนทาลามัสทั้งด้านซ้ายและขวา

ซึ่งเมื่อทำการศึกษาดูตามต่อไปพบว่าผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของ hyperintensity ในเนื้อสมองส่วนสีขาว

([www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257316v1.full](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257316v1.full)) อย่างไรก็ตาม

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าความผิดปกติเหล่านี้เกิดขึ้นก่อนการติดเชื้อ SARS-CoV-2 หรือไม่

การค้นพบนี้สามารถกำหนดความแปรปรวนของสมองที่เพิ่มขึ้นต่อผลกระทบที่เป็นอันตรายของ COVID-19

และความน่าจะเป็นที่สูงขึ้นที่จะแสดงอาการที่เด่นชัดมากขึ้น มากกว่าที่จะเป็นผลจากกระบวนการของโรค COVID-19

UK Biobank (UKB) นำเสนอข้อมูลที่สะท้อนถึงปัญหาเหล่านี้

ด้วยข้อมูลจากการศึกษาดูตามขนาดใหญ่ที่ศึกษาภาพสมองหลายรูปแบบเป็นครั้งแรก

โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการสแกนสมองก่อนที่จะติดเชื้อไวรัส จากนั้นพวกเขาถูกถ่ายภาพอีกครั้ง โดยเฉลี่ย 37

เดือนต่อมาในคนที่พบเชื้อ COVID-19

จากนั้นผู้เข้าร่วมเหล่านี้ก็ถูกจับคู่กับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการถ่ายภาพเหมือนกันแต่ผลการทดสอบ COVID-19

เป็นลบในการศึกษานี้รวมผู้ป่วยโควิด-19 ทั้งหมด 394 รายที่มีข้อมูลภาพที่ใช้งานได้ทั้งสองช่วงเวลา รวมถึงกลุ่มควบคุม 388 กลุ่ม ซึ่งตรงกับอายุ เพศ เชื้อชาติ และเวลาที่ผ่านไประหว่างการสแกนสองครั้ง

จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนมากอาจช่วยให้เราตรวจพบจุดเสียหายที่เกิดจากโรคได้แม้เพียงเล็กน้อย

แต่กระจายตามพื้นที่อย่างสม่ำเสมอ เพื่อเน้นย้ำลักษณะการกระจายของไวรัสภายในสมองที่เป็นไปได้

การศึกษาดูตามตามยาวของควรรทำเพื่อศึกษาผลกระทบที่สังเกตเกิดขึ้นหลังการติดเชื้อว่าแท้จริงแล้วน่าจะเกิดจากตัวโรคเอง

ดังนั้นแนวทางทั่วไปของการศึกษานี้จึงเป็นดังนี้: (i) ใช้ข้อมูลการถ่ายภาพสมองจากผู้เข้าร่วม 782 คนที่เข้ารับการรักษาที่ UKB โดยได้รับการสแกน 2 ครั้ง โดยเฉลี่ย 3 ปีโดย 394 คนในจำนวนนี้ติดเชื้อ COVID-19 ในระหว่าง การสแกนสองครั้ง; (ii)

การประมาณ - จากข้อมูลการถ่ายภาพสมองหลายรูปแบบของแต่ละคน - ฟิโนไทป์ที่ได้รับจากการถ่ายภาพสมอง (IDPs)

ที่แตกต่างกันหลายร้อยรายการ) IDP แต่ละอันเป็นตัวชี้วัดที่ชัดเจนของโครงสร้างหรือหน้าที่ของสมอง (iii)

สร้างแบบจำลองผลกระทบ และประเมินการเปลี่ยนแปลงตามยาวใน IDP ระหว่างการสแกนทั้งสองครั้ง และ (iv)

ระบุความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมที่มีนัยสำคัญในการประมาณการเปลี่ยนแปลงของสมองตามยาวเหล่านี้โดยทำการเปรียบเทียบหลายรายการระหว่าง IDPs ผู้วิจัยทำสิ่งนี้สำหรับการมุ่งความสนใจของ IDP

ที่กำหนดไว้ล่วงหน้าเพื่อทดสอบสมมติฐานที่ว่าระบบรับกลิ่นเป็นเส้นทางหลักของการติดเชื้อในสมอง

เช่นเดียวกับชุดการวิเคราะห์เชิงสำรวจโดยพิจารณาจาก IDP ทั้งหมด ในทั้งสองกรณีผู้วิจัยระบุผลกระทบที่มีนัยสำคัญ (ค่า

corrected-P < 0.05) ของ COVID-19

ซึ่งส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับการสูญเสียเนื้อสมองส่วนสีเทาในบริเวณเปลือกนอกที่เชื่อมต่อโดยตรงกับสมองส่วนที่รับกลิ่น และรับรส

## วิธีการศึกษา

### รูปแบบการศึกษา

จากภาพถ่ายส่วนหนึ่งของ UK Biobank ซึ่งอาสาสมัครกว่าพันคนได้รับการสแกนสมองก่อนการระบาดของ COVID-19 จะเริ่มขึ้น ซึ่งโดยภาพรวมแล้วเป็นข้อมูลการถ่ายภาพสมองหลายรูปแบบที่มีควบคุมคุณภาพ ซึ่งรวบรวมจาก 4 แหล่งข้อมูลที่มีฮาร์ดแวร์ภาพ ซอฟต์แวร์สแกนเนอร์ และกระบวนการที่เหมือนกัน และได้ข้อมูลจากผู้เข้าร่วม 42,729 คน ที่มีอายุเกิน 45 ปี และเผยแพร่ให้นักวิจัยทั่วโลกได้ใช้

ก่อนการระบาดของโควิด-19 การสแกนตามยาว (การสแกนครั้งแรกและครั้งที่สอง) ได้เริ่มขึ้นแล้วในการถ่ายภาพของ UKB โดยมีผู้เข้าร่วมประมาณ 3,000 คนเข้ารับการตรวจครั้งที่สองก่อนที่จะหยุดการสแกนชั่วคราวในปี 2020 อันเป็นผลมาจากการระบาดใหญ่ หลังจากนั้นไม่นานในเดือนกุมภาพันธ์ 2564 ผู้เข้าร่วม UK Biobank หลายร้อยคนที่ได้มีส่วนร่วมในการศึกษาของ UKB ก่อนการระบาดใหญ่ได้รับเชิญให้กลับมาสแกนครั้งที่สอง ซึ่งการศึกษาในการสร้างภาพซ้ำนี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาผลกระทบของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ต่ออวัยวะภายในโดยเปรียบเทียบการสแกนภาพที่ถ่ายจากผู้เข้าร่วมก่อนและหลังการติดเชื้อ ในจำนวนนั้น ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการตรวจสอบว่าป่วย COVID-19 โดยอิงจากข้อมูลการดูแลหลัก (แพทย์ทั่วไป) บันทึกของโรงพยาบาล หรือผลการทดสอบแอนติเจนที่เชื่อมโยงบันทึกไปยังชุดข้อมูลสาธารณสุขในอังกฤษ เวลส์ และสกอตแลนด์ แหล่งข้อมูลอื่นที่ถูกเก็บจากชุดตรวจแอนติเจนที่ส่งจาก UKB ไปยังผู้เข้าร่วมทุกคนที่ต้องการ และชุดตรวจแอนติเจนชุดที่ 2 ถูกส่งไปยังผู้เข้าร่วมทั้งหมดที่พบผลบวกจากการตรวจชุดที่ 1 และผู้ที่ระบุว่ายังไม่ได้รับการฉีดวัคซีน เพื่อตรวจสอบผลลัพธ์อีกครั้งและลดจำนวนผลบวกที่ผิดพลาด

เกณฑ์การคัดเข้าของการศึกษานี้มีดังนี้:

- เคยเข้าร่วมการประเมินภาพแล้วจากจุดตรวจ 1 ใน 3 ที่ (ที่ 4 เปิดก่อนการระบาดใหญ่จะเริ่มขึ้น)
- ยังคงอาศัยอยู่ในพื้นที่ที่ทำการเก็บข้อมูลของคลินิกที่ผู้ป่วยเข้ารับสำหรับการประเมินการ

### ถ่ายภาพครั้งแรก

- ไม่พบความผิดปกติในการเข้ารับการตรวจครั้งแรก
- ยังไม่ถอนตัวหรือเสียชีวิต
- มีอีเมลและที่อยู่ไปรษณีย์ที่ถูกต้อง
- ได้การสแกนคุณภาพสูงจากการเข้ารับการตรวจครั้งแรก
- อาศัยอยู่ภายในระยะ 60 กม. จากคลินิก (ขยายเป็น 75 กม. ในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564) เนื่องจากข้อจำกัดการเดินทางในช่วงล็อกดาวน์

(ดูรายละเอียดเพิ่มเติมในเอกสารออนไลน์: [https://biobank.ndph.ox.ac.uk/showcase/showcase/docs/casecontrol\\_covidimaging.pdf](https://biobank.ndph.ox.ac.uk/showcase/showcase/docs/casecontrol_covidimaging.pdf))

จากนั้นจึงเลือกการควบคุมจากผู้เข้าร่วม UK Biobank ที่เหลือซึ่งมีผลการตรวจโควิดเป็นลบ (จากชุดตรวจการไหลด้านข้างที่บ้าน และไม่มีประวัติการทดสอบเป็นบวกจากการดูแลเบื้องต้น บันทึกของโรงพยาบาล หรือสาธารณสุขเขต/อังกฤษ/สกอตแลนด์) ผู้ที่สามารถจับคู่กับผู้ป่วยโควิดแต่ละรายได้ โดยการจับคู่ทำได้ตามเกณฑ์ 5 ข้อ:

- เพศ
- เชื้อชาติ (ขาว/ไม่ขาว เนื่องจากจำนวนที่น้อยเกินไปที่จะแยกแยะได้ละเอียดยิ่งขึ้น)
- วันเดือนปีเกิด (+/-6 เดือน)
- ตำแหน่งของการประเมินภาพ
- วันที่ประเมินภาพครั้งแรก (+/-6 เดือน)

## การประมวลผลภาพ

ในการศึกษานี้เราใช้ IDP ที่สร้างโดยทีมของเราในนามของ UKB เป็นหลัก และเปิดให้นักวิจัยทุกคนในUKB ใช้ได้ IDPs เป็นมาตรฐานสรุป โดยแต่ละส่วนจะอธิบายถึงโครงสร้างหรือหน้าที่ของสมองที่แตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับรูปแบบการถ่ายภาพที่ใช้

กระบวนการนี้ประกอบด้วยการสแกน MRI เซิงโครงสร้างสามแบบ: T1, T2 fluid attenuation inversion Recovery (FLAIR) และ MRI ที่ถ่วงน้ำหนักความไวต่อความไวต่อยา เช่นเดียวกับ diffusion MRI และ MRI ขณะพักและทำงาน การสแกน T1 ทำให้สามารถหาค่าปริมาตรของสมองและ CSF ได้ทั้งหมด

รวมถึงการวัดปริมาตรของเนื้อสมองส่วนสีเทา รวมถึงความหนาและพื้นที่ของเปลือกสมองอย่างจำเพาะเจาะจงกับบริเวณของสมอง การสแกน T2 FLAIR ระบุความแตกต่างที่อาจบ่งบอกถึงการอักเสบหรือความเสียหายของเนื้อเยื่อ MRI

ที่ถ่วงน้ำหนักความไวต่อความอ่อนไหวนั้นไวต่อปริมาณธาตุเหล็กในเนื้อสมอง การวัดค่า MRI

แบบกระจายช่วยให้เข้าใจถึงความสมบูรณ์ของโครงสร้างจุลภาคของเนื้อเยื่อ Resting-state functional MRI

ทำในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีกิจกรรมหรืองานใด ๆ ซึ่งสามารถใช้เป็นดัชนีบ่งบอกการเชื่อมต่อการทำงานระหว่างบริเวณสมอง

ข้อมูลการเชื่อมต่อการทำงานในสมองของแต่ละบุคคลประกอบไปด้วยมีสัญญาณที่มีความสำคัญ

แต่มีสัญญาณรบกวนภายในเมื่อทำการพิจารณาเป็นรายบุคคล

ดังนั้นเราจึงเน้นไปที่การวิเคราะห์ของเราเกี่ยวกับเครือข่ายการเชื่อมต่อการทำงานแบบลดขนาด 6 มิติ

สำหรับการถ่ายภาพด้วยการสแกนครั้งที่สองของ UKB ในผู้ป่วย COVID-19 นั้น

เป็นครั้งแรกที่มีการเพิ่มการสร้างภาพการติดฉลากหลอดเลือดแดง (การไหลเวียนของเลือด) ลงในกระบวนการถ่ายภาพ

เราไม่ได้ใช้ข้อมูลนี้ในการศึกษาระยะยาวของเรา เนื่องจากข้อมูล ASL นี้มีให้แค่ครั้งที่สองของการสแกนเท่านั้น

ดังนั้นเราจึงใช้ 2,105 IDP จากที่เผยแพร่โดย UKB ซึ่งรวมถึง: ตำแหน่งและปริมาณของเนื้อเยื่อ,

พื้นที่ผิวของเปลือกสมอง, ปริมาตรและความหนา, ตำแหน่งและความเข้มข้นของเนื้อเยื่อ,

ความแตกต่างของเนื้อสมองสีเทาและสีขาว, ความหนาแน่นของเนื้อสมองสีขาว, โครงสร้างจุลภาคของของเนื้อสมองสีขาวเช่น แอนไอโซโทรปีและการแพร่กระจาย สถานะพักที่สัมพันธ์กับแอมพลิจูดที่วัดได้ และการเปิดใช้งาน fMRI เรายังได้สร้าง

IDP ใหม่ 255 รายการตามที่อธิบายไว้ด้านล่าง

เราคำนวณ IDP เพิ่มเติมที่ได้รับโดยใช้ Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) ซึ่งเพิ่มเข้าไปในกระบวนการประมวลผลของ US Biobank เมื่อเร็วๆ นี้ ซึ่งอธิบายได้ดังนี้ ข้อมูลขนาดและเฟสจาก MRI ที่ถ่วงน้ำหนักความไว

ถูกนำมาประมวลผลเพื่อทำการวัดในเชิงปริมาณที่สะท้อนถึงคุณสมบัติความไวของเนื้อเยื่อเกี่ยวกับอาการทางคลินิก ในกระบวนการหลักของ UK Biobank

ใช้ข้อมูลขนาดจากเสียงสะท้อนสองตัวเพื่อจัดทำแผนที่เชิงปริมาณของการสลายตัวของสัญญาณ T2\* แต่ในการศึกษานี้เราได้ปรับกระบวนการดังต่อไปนี้เพื่อป้องกันข้อผิดพลาดที่จะเกิดขึ้น โดยให้การวัด T2\* แรงขึ้นเล็กน้อย ค่ามัธยฐาน T2\* จำนวนภายใน 17 โครงสร้างย่อย (ประมาณจาก T1) ของ IDPs ซึ่ง 14 จุดเป็นบริเวณเดิมที่ UK Biobank ทำการสแกนอยู่แล้วและการศึกษานี้ได้เพิ่มบริเวณที่น่าสนใจ (ROI) อีก 3 แห่ง: บริเวณด้านซ้ายและขวาของ substantia nigra และบริเวณที่มีความทึบแสงสูงในเนื้อสมองส่วนสีขาวสูง (รอยโรค) ประการที่สอง ข้อมูลเฟสของ MRI ที่ถ่วงน้ำหนักความไวได้รับการประมวลผลสำหรับ QSM หลังจากกระบวนการได้รับการพัฒนาขึ้นมาสำหรับ UK Biobank ([www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257316v1.full](http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257316v1.full)) กล่าวโดยย่อ คือ

ข้อมูลเฟสของแต่ละช่องสัญญาณถูกรวมเข้าด้วยกันตามแนวทาง MCPC-3D-S 26

ข้อมูลเฟสที่ช่องสัญญาณถูกเปิดออกโดยใช้อัลกอริทึมแบบ Laplacian และกรองโดยใช้อัลกอริทึม V-SHARP เพื่อลบภาพพื้นหลัง แผนที่ความอ่อนไหวถูกคำนวณโดยใช้ อัลกอริทึม iLSQR ความอ่อนไหวใน CSF

ถูกใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงสำหรับแผนที่ความอ่อนไหว QSM IDPs (อ้างอิง CSF) IDPs ถูกคำนวณในโครงสร้างย่อย 17 โครงสร้างเดียวกันกับ T2\* IDPs

IDPs เพิ่มเติมถูกสร้างขึ้นผ่านการแบ่งส่วนย่อยของฮิปโปแคมปัสและอะมิกดาลา และนิวเคลียสทาลามิกตามที่เราใช้ในกระบวนการ FreeSurfer ผู้วิจัยแยกจุด ROI เหล่านี้ออกจากการประมวลผล FreeSurfer และนำไปใช้กับ T2\* และการกระจายภาพเพื่อสร้าง IDP ย่อยเพิ่มเติม Substantia nigra

ยังใช้ในการแยกปริมาตรของเนื้อสมองสีเทา T2\* และการวัดการแพร่กระจาย

สุดท้าย เราได้สร้าง IDPs ใหม่ที่ปรับให้เข้ากับระบบการดมกลืนตามที่อธิบายไว้ด้านล่าง

## สมมติฐานของระบบการรับกลิ่นและการรับรส

อ้างอิงจากการทดลองในสัตว์ทดลองและผลการชันสูตรพลิกศพที่ผ่านมา ผู้วิจัยเลือกที่จะเน้นการวิเคราะห์เบื้องต้นจากในส่วนย่อยของ 332 บริเวณที่น่าสนใจ (297 บริเวณที่สามารถทำซ้ำได้) จาก IDP ที่มีอยู่ซึ่งสอดคล้องกับลักษณะทางกายวิภาคของการเชื่อมต่อหลักและรองของสมองส่วนรับกลิ่นและรับรส ได้แก่ piriform cortex, parahippocampal gyrus/perirhinal cortex, entorhinal cortex, amygdala, insula, frontal/parietal operculum, medial and lateral orbitofrontal cortex, hippocampus และ basal ganglia (doi.org/10.1076/B26978-3-0125 /50032-6). เนื่องจากไม่มีการติดฉลากของ piriform cortex ใน Atlases ใดๆ ที่ใช้ในการประมวลผลภาพ ของ UK Biobank เราจึงปรับปรุง ROI ที่เผยแพร่ก่อนหน้านี้เพื่อศึกษา piriform cortex (frontal และ temporal), anterior olfactory nucleus และ olfactory tubercle โดยการแก้ไขหลักนี้ olfactory ROI ในพื้นที่มาตรฐานของเรา (<https://github.com/zelanolab/primaryolfactorycortexparcellation>) เรายังใช้แผนที่จากการวิเคราะห์ fMRI ในสถานะพักของการศึกษาเดียวกันของแต่ละส่วนในสี่ส่วนของ ROI นี้ (piriform frontal, piriform temporal, anterior olfactory nucleus และ olfactory tubercle) ไปยังส่วนที่เหลือของสมอง เพื่อสร้าง ROI เพิ่มเติมอีกสี่แห่งที่เชื่อมต่อการทำงานกับพื้นที่รับกลิ่นหลักเหล่านี้ ดังนั้น เราปิดบังแผนที่การเชื่อมต่อของค่า  $t$  เพื่อเก็บเฉพาะ voxels ที่สำคัญ และแยกปริมาณเนื้อสมองส่วนสีเทา (GM), T2\* และค่าการแพร่กระจายเพิ่มเติมโดย (i) การถดถอยแต่ละแผนที่เหล่านี้ลงใน GM, T2\* หรือภาพการแพร่กระจายในพื้นที่ดั้งเดิมที่เกี่ยวข้อง หรือ (ii) โดยการทำไบนารีแผนที่และแยกค่าเฉลี่ยและค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 95

หน้ากากสำหรับแยกป่องรับกลิ่นด้านซ้ายและขวาถูกสร้างขึ้นโดยการวาดหน้ากากไบนารีสำหรับป่องรับกลิ่นด้านขวาโดยอาศัยรูปแบบของ T2 FLAIR ที่สร้างจาก 713 ของผู้เข้าร่วมการทดลอง และจำลองสิ่งนี้เพื่อให้ได้มาสก์สำหรับด้านซ้าย (ได้รับการยืนยันโดย ภาพตรวจสอบว่าสมมาตรและมีประสิทธิภาพ) จากนั้นหน้ากากทั้งสองจะถูกกระตุ้นด้วย T2 โดยใช้ความแรงตาม ROI ของแต่ละบริเวณ และปรับปริมาตรบางส่วนให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน ซึ่งจะได้แผนที่สุดท้ายพร้อมป้ายกำกับด้วยค่าต่างๆ อยู่ระหว่าง 0-1 สำหรับไฮโปทาลามัส เราได้รวมและปรับปรุง ROI จากสองงานวิจัยที่ผ่านมาที่เกี่ยวข้องกับแผนที่ความเป็นไปได้ของไฮโปทาลามัส และ พื้นที่ย่อยในบริเวณไฮโปทาลามัส (<https://neurovault.org/collections/3145/>) ทั้งแผนที่ความน่าจะเป็นของไฮโปทาลามัสและแผนที่ไบนารีที่ได้รวบรวมจากพื้นที่ย่อยของไฮโปทาลามัส 26 แห่งแล้วถูกเปลี่ยนเป็นพื้นที่มาตรฐานของเราโดยที่ทำการปิดกั้นแผนที่ไบนารี จากนั้นเราดึงข้อมูลปริมาตรและการวัดความเข้มของค่าเฉลี่ย T2 และเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 95 ในพื้นที่ดั้งเดิมของอาสาสมัคร โดยใช้แผนที่ของแผนที่ของปล่องรับกลิ่นและไฮโปทาลามัส (ไม่มีเกณฑ์ และมีเกณฑ์ที่ 0.3) สำหรับไฮโปทาลามัส เราได้แยกเมตริกเหล่านี้เพิ่มเติมจาก T2\* และการกระจายของภาพ (โมเดลเทนเซอร์การแพร่ MD และ FA และรุ่น NODDI OD, ISOVF, ICVF) รายการทั้งหมดของ ROI ที่กำหนดไว้ล่วงหน้าและทำซ้ำได้มีอยู่ในตารางเสริม 1

## แนวทางการสำรวจ

ชุดสมมุติฐานของ 2,360 IDPs ที่อธิบายไว้ข้างต้น (รวมถึง 2,105 ที่เผยแพร่แล้วโดย UKB) ใช้สำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบของโรคต่อโครงสร้างและการทำงานของสมองทั้งในด้านการทำงานและโครงสร้าง (ดูรายการทั้งหมดในตารางเสริมที่ 2)

## การจำลองทางสถิติ

แบบจำลองต่อไปนี้ถูกนำมาใช้ในลักษณะเดียวกันกับทั้งการวิเคราะห์ที่ขับเคลื่อนด้วยสมมติฐานของชุดย่อยของ IDP และการวิเคราะห์เชิงสำรวจของ IDP ทั้งหมด

IDP ทั้งหมดจากผู้เข้าร่วมการศึกษาถูกรวบรวมสำหรับการประมวลผลเริ่มต้น: 42,729 ครั้งของการสแกนใน 1 ชุดข้อมูล (ก่อนการระบาดใหญ่ทั้งหมด), 2,943 ครั้งของการสแกนก่อนการระบาดใหญ่ 2 ชุดข้อมูลและ 798 สแกน 2 ชุดข้อมูลหลังจากมีการระบาดของโควิด (ผู้ป่วย COVID และการควบคุม รวมกัน) ค่าผิดปกติขั้นสุด (IDP ส่วนบุคคลจากสแกนแต่ละครั้ง) ถูกเอาออกโดยอาศัยพื้นฐานของค่าเบี่ยงเบนสัมบูรณ์ค่ามัธยฐานที่มากกว่าค่ามัธยฐานมากกว่า 5 เท่า (สำหรับ IDP ที่กำหนด)

IDPs จากผู้ป่วย 798 คนที่รับเข้ารับถ่ายภาพระหว่างการระบาดใหญ่ (ผู้ป่วย COVID และผู้ควบคุมรวมกัน) ได้ทำให้เป็นชุดข้อมูลเดียวที่ประกอบด้วยภาพถ่ายภาพ 1,596 ครั้งและตัดปัจจัยรบกวนของการศึกษาแบบตัดขวางออกไป (การสแกนทุกครั้งเหมือนกัน) ได้แก่ ขนาดศีรษะ, ตำแหน่งเตียงของสแกนเนอร์ และการเคลื่อนไหวของภาพในข้อมูล MRI แบบกระจาย (ตัวแปรที่สับสนเหล่านี้ใช้การลบค่าผิดปกติก่อนตามที่อธิบายไว้ข้างต้น) จากนั้นคำนวณความแตกต่างระหว่างค่า IDP ที่จุดเวลาสองจุด ( $\Delta IDP = IDP2 - IDP1$ ) เพื่อป้อนเข้าสู่การวิเคราะห์ผลโรคหลัก

ผู้ป่วยที่อย่างน้อยภาพโครงสร้างที่ถ่วงน้ำหนัก T1 สามารถใช้ได้จากทั้งสองช่วงเวลา ส่งผลให้ได้  $\Delta IDPs$  จากผู้ป่วย 782 คน

ณ จุดนี้ เราประเมินความสามารถในการทำซ้ำการสแกนด้วยการสแกนซ้ำของ IDP โดยหลักแล้วเพื่อละทิ้ง IDP ที่ไม่สามารถทำซ้ำได้อย่างมากระหว่างการสแกน และเพื่อวัดความคมชัดระหว่างความแปรปรวนของผู้ป่วยที่แท้จริงกับความแปรปรวนของการสแกนและสัญญาณรบกวนระหว่างสแกน สำหรับแต่ละ IDP เราหาค่าความสัมพันธ์ของค่าจากการสแกนครั้งที่ 1 กับค่าจากการสแกนครั้งที่ 2 และทำการวิเคราะห์แยกกันสำหรับผู้ป่วย COVID และกลุ่มควบคุม ส่งผลให้เกิดการวัดซ้ำ 2 แบบ (ความสัมพันธ์แบบเพียร์สัน) สำหรับแต่ละ IDP

สิ่งนี้อนุมานว่าผลกระทบจากอายุและโรคที่อาจเกิดขึ้นนั้นละเอียดอ่อนเมื่อเปรียบเทียบกับความแปรปรวนระหว่างผู้เข้าร่วมการศึกษาและสัญญาณรบกวนของ IDP และแท้จริงแล้วเวกเตอร์ ( $NIDPs \times 1$ )

ของความสามารถในการทำซ้ำสำหรับผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมมีความสัมพันธ์กันอย่างมากระหว่าง ( $r=0.98$ );

ดังนั้นเราจึงเฉลี่ยค่าจากผู้ป่วยและค่าจากควบคุมเหล่านี้เพื่อให้มีการวัดความสามารถในการทำซ้ำเดียวสำหรับ IDP แต่ละรายการ ณ จุดนี้ จากชุดเริ่มต้นของ 2,360 IDPs พบว่า IDPs ที่ทำซ้ำได้น้อยที่สุด ( $r < 0.5$ ) จะถูกตัดออกและ เหลือ 2,023 IDPs สุดท้าย IDPs ที่มีข้อมูลขาดหายไปในระดับสูง (ค่าจากอาสาสมัครน้อยกว่า 50 ราย) ถูกตัดออก เหลือรวม 2,022 IDPs และ  $\Delta IDPs$

แม้ในเบื้องต้นจะมีการจับคู่ระหว่างกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษา ข้อมูลที่ขาดหายไปทำให้ไม่สามารถทำการจับคู่ได้ ดังนั้นเราจึงรวมการสร้างแบบจำลองตัวแปรเหล่านั้นซึ่งเดิมใช้เป็นเกณฑ์การจับคู่ ดังนั้นแต่ละ  $\Delta IDP$



(ซึ่งรวมอยู่ในผู้ป่วยทั้งหมดและกลุ่มควบคุม) จึงถูกตัดปัจจัยรบกวนออกไป:

ความแตกต่างระหว่างอายุของอาสาสมัครในการสแกนแต่ละครั้ง ความแตกต่างของช่องสี่เหลี่ยมของอายุ (เพื่ออธิบายการความเป็นอิสระของ IDP และอายุ) เพศโดยพันธุกรรม และเชื้อชาติ (ขาวกับไม่ขาว) จากนั้น  $\Delta IDP$  ที่ถูกตัดปัจจัยรบกวนออกแต่ละอันถูกหาค่าความสัมพันธ์กับตัวแปรไบนารีของผู้ป่วยเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งปรับตามอายุจากการสแกนครั้งที่ 2 (ซึ่งอยู่ในช่วงเวลาที่ใกล้เคียงกับการติดเชื้อ COVID-19 สำหรับกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด โดยมีข้อผิดพลาดน้อยกว่าหนึ่งปี) เนื่องจากผลกระทบของโควิด-19 เพิ่มขึ้นมากขึ้นแบบทวีคูณเมื่ออายุเพิ่มขึ้น เราจึงใช้ปัจจัยของอายุในการสแกน 2 (อายุ) เพื่อปรับค่าตัวแปรแบบผู้ป่วย-เทียบกับ-การควบคุมแบบไบนารี โดยสมการถดถอยคือ:

$$\text{PatientvsControlRegressor} = \text{demeaned}(\text{PatientvsControlBinaryIndicator}) * (\text{อายุที่สแกนครั้งที่ 2})^6$$

ทางเลือกเฉพาะของอายุไม่ถูกนำมาเป็นเกณฑ์: ตัวอย่างเช่น ให้ตัวเลือกการถดถอยที่เกือบจะเหมือนกัน ( $r > 0.95$ ) กับตัวเลือกการเพิ่มอายุอื่นๆ เช่น อายุ<sup>10</sup> และ  $10^{\text{อายุ}/20}$  ตัวถดถอยนี้ยังสัมพันธ์กันอย่างสูงกับตัวถดถอยแบบไบนารีที่ "ไม่มีรูปแบบ" ( $r = 0.8$ ) และในทำนองเดียวกัน ความสัมพันธ์ระหว่างโรค IDP ขั้นสุดท้าย (สถิติ Z) ก็มีความคล้ายคลึงกันอย่างมาก ( $r = 0.87$ ) ระหว่างการใช้ตัวถดถอยแบบปรับเปลี่ยนเทียบกับตัวถดถอยที่ไม่ได้ปรับเปลี่ยน

จากนั้นจึงปรับค่าถดถอยของผู้ป่วยเทียบกับกลุ่มควบคุมเพื่อหาค่าปัจจัยที่ส่งผลอันคล้ายคลึงกันกับที่ใช้กับค่า  $\Delta IDP$  ในบางกรณีการดำเนินการนี้อาจส่งผลต่อความถูกต้องของการแลกเปลี่ยนในการทดสอบการเปลี่ยนแปลง และเราตรวจสอบแล้วว่าค่า p ที่แก้ไขแล้วที่นี่ (โดยไม่มีการเทียบกับการถดถอยของตัวถดถอยของผู้ป่วยเทียบกับกลุ่มควบคุม) เหมือนกัน ( $r > 0.999$ )

จากนั้นคำนวณสหสัมพันธ์แบบเพียร์สันเพื่อค้นหาจุดแข็งของความสัมพันธ์ระหว่างแต่ละ  $\Delta IDP$  และตัวแปรของผู้ป่วยกับกลุ่มควบคุม ตามด้วยการเปลี่ยนแปลงของพีชเชอร์เป็นสถิติ Z (รวมถึงการกำหนดมาตรฐานโดยการปรับขนาดโดย  $\sqrt{N-3}$ ) และด้วยเหตุนี้จึงนำ พิจารณารูปแบบต่างๆ ของข้อมูลที่ขาดหายไปสำหรับ IDP ต่างๆ) สำหรับความสัมพันธ์ของ IDP แต่ละรายการ ข้อมูลที่ขาดหายไปจะถูกละเว้น (หัวข้อนั้นจะถูกละไว้สำหรับการวิเคราะห์ย่อหน้านั้น) สถิติ Z มีค่าเนื่องจากการวัดมาตรฐานของความแรงของผลกระทบ ซึ่งพิจารณาจากระดับความเป็นอิสระที่แตกต่างกันใน IDP ต่างๆ

จากนั้นเราใช้การทดสอบการเรียงสับเปลี่ยนเพื่อแก้ไขการเปรียบเทียบหลายรายการระหว่าง IDP ในขณะที่พิจารณาการความเป็นอิสระที่แข็งแกร่งระหว่างคำตอบเหล่านี้ เราสุ่มเรียงสับเปลี่ยนการถดถอยของผู้ป่วยเทียบกับกลุ่มควบคุมที่สัมพันธ์กับ  $\Delta IDP$  โดยมีการเรียงสับเปลี่ยนแบบสุ่ม 5,000 ครั้ง ในการเรียงสับเปลี่ยนแต่ละครั้ง เราคำนวณค่าความสัมพันธ์ Z สำหรับแต่ละ  $\Delta IDP$  และบันทึกค่าสัมบูรณ์สูงสุดใน IDP ทั้งหมด เมื่อใช้ค่าสัมบูรณ์ เราได้แก้ไขลักษณะการทดสอบแบบสองด้าน (เราไม่ได้คาดคะเนทิศทางของผลกระทบของโรคไว้ล่วงหน้า)

หลังจากสร้างการแจกแจงค่าการกระจายของค่าสูงสุดของ IDP แล้ว เราก็ทดสอบหาค่า  $|Z|$  ค่าเทียบกับสิ่งนี้ เพื่อให้ได้ค่า p-value ที่แก้ไขข้อผิดพลาดในครอบครัว P<sub>fwe</sub> แก้ไขอย่างเต็มที่สำหรับการเปรียบเทียบหลายรายการระหว่าง IDP

เราอ้างอิงถึงการวิเคราะห์เปรียบเทียบกลุ่มหลักด้านล่างนี้ (เปรียบเทียบ  $\Delta$ IDP ระหว่างผู้ป่วย COVID กับกลุ่มควบคุม) ในรูปแบบที่ 1 ในการวิเคราะห์ห้ร่อง เรายังใช้วิธีการเดียวกันเพื่อเปรียบเทียบผู้ป่วย COVID ที่รักษาในโรงพยาบาลกับกลุ่มควบคุม (แบบจำลอง 2)

และเพื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยโควิดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (แบบจำลอง 3) แม้ว่าความสามารถในการตรวจหาผลกระทบในการทดสอบเหล่านี้จะลดลง

เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมีจำนวนค่อนข้างน้อย

สำหรับทั้ง 3 แบบจำลองของการทดสอบดำเนินการสองครั้ง: ขั้นแรกโดยใช้ชุด IDP ที่เน้นความสำคัญก่อนซึ่งระบุสำหรับการวิเคราะห์ที่อิงตามสมมติฐาน จากนั้นใช้ชุด IDP

ทั้งหมดสำหรับการวิเคราะห์เชิงสำรวจเพิ่มเติม ในทั้งสองกรณี IDP

ถูกระบุว่ามีผลความแตกต่างของกลุ่มที่มีนัยสำคัญซึ่งได้รับการแก้ไขอย่างสมบูรณ์สำหรับการเปรียบเทียบหลายรายการ

## ผลการศึกษา

### ผู้เข้าร่วมการศึกษา

UK Biobank (UKB) ได้เผยแพร่ข้อมูลจากการศึกษาการสร้างภาพซ้ำของ COVID-19 ณ วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2564 ผู้เข้าร่วมการศึกษา 404 รายเข้าตามเกณฑ์การคัดเข้าของการศึกษาการสร้างภาพซ้ำ และได้รับการระบุว่าติดเชื้อโควิด-19 โดยอิงจากข้อมูลการดูแลหลัก (แพทย์) บันทึกของโรงพยาบาล ผลการทดสอบแอนติเจนที่ระบุผ่านบันทึกการเชื่อมโยงไปยังชุดข้อมูลด้านสาธารณสุขในอังกฤษ เวลส์ และสกอตแลนด์ หรือชุดข้อมูลการตรวจโควิดเองที่บ้านที่ให้ผลลัพธ์ที่เป็นบวก 2 ครั้งจากผู้ป่วยโควิด 404 รายนี้ มีผู้ป่วยทั้งหมด 394 รายที่มีเข้ารับการสแกนสมองได้ทั้งสองช่วงเวลาของการศึกษา (ตารางที่ 1 และ 2)

โดยรวมแล้ว กลุ่มควบคุม 388

คนที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าของการศึกษาและมีการสแกนสมองที่ใช้งานได้ทั้งสองช่วงเวลาของการศึกษา (ตารางที่ 1)

โดยสถานะการติดเชื้อ COVID ถูกระบุโดยใช้ตัวแปร UKB Showcase 41000

### ตารางที่ 1. ข้อมูลหลักของผู้ป่วยโควิดและกลุ่มควบคุมที่เข้าร่วมการศึกษา การทดสอบแบบ Non-parametric

ถูกใช้กรณีที่ตัวแปรสำหรับแต่ละกลุ่มไม่ถูกกระจายแบบปกติ (Lilliefors  $P = 1e-03$ ) การทดสอบ Kolmogorov-Smirnov ใช้สำหรับการเปรียบเทียบอายุที่การสแกนครั้งที่ 1 หรือ 2 และ จำนวนปีระหว่างการสแกนครั้งที่ 1 หรือ 2 การทดสอบ Chi-square ใช้สำหรับเพศ เชื้อชาติ และการวินิจฉัยโรคเบาหวาน Mann-Whitney U-test ใช้สำหรับความดันโลหิต systolic และ diastolic น้ำหนัก อัตราส่วนเอว/สะโพก และดัชนีมวลกาย

	ผู้ป่วยโควิด	กลุ่มควบคุม	P
จำนวนของผู้เข้าร่วม	394	388	
อายุที่การสแกนครั้งที่ 1, mean±SD (range)	59.1±7.0 (46.9–80.2)	60.4±7.5 (47.1–79.8)	0.13
อายุที่การสแกนครั้งที่ 2, mean±SD (range)	62.2±6.7 (51.3–81.4)	63.5±7.1 (51.3–81.3)	0.09
เพศ, ชาย/หญิง	170 (43.1%) / 224 (56.9%)	166 (42.8%) / 222 (57.2%)	0.92
เชื้อชาติ, ชาว/ไม่ชาว *	382 (97.0%) / 12 (3.0%)	377 (97.2%) / 11 (2.8%)	0.86
ปีระหว่างการสแกนครั้งที่ 1 และ 2, mean±SD (range)	3.1±1.6 (1.0–7.0)	3.1±1.6 (1.0–6.9)	0.96
ความดันโลหิต systolic [mm.ปรอท]	115.1±30.2	114.1±31.1	0.72
ความดันโลหิต Diastolic [mm.ปรอท]	79.8±8.8	79.8±9.0	0.76
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน	15	20	0.36
น้ำหนัก [กก]	76.1±15.4	75.9±15.3	0.74
อัตราส่วนเอว/สะโพก	0.85±0.09	0.85±0.09	0.84
ดัชนีมวลกาย[กก/ม <sup>2</sup> ]	26.4±4.1	26.4±4.3	0.99

\* ความแตกต่างของผิวขาว/ผิวไม่ขาวแสดงเป็นตัวเลขเนื่องจากจำนวนต่ำเกินไปที่จะแยกแยะได้

แม้จะมีการจับคู่ผู้ป่วยโควิด-19 และกลุ่มควบคุมที่ตรงกันแบบเดิม

แต่การแจกแจงอายุของพวกเขาก็แตกต่างกันเล็กน้อยแม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม

เนื่องมาจากรูปแบบของข้อมูลที่ขาดหายไป/ใช้งานได้ต่างกัน (รูปที่ 1) โปรดทราบว่ากลุ่มควบคุมนั้นมีอายุเฉลี่ยเล็กน้อย (ไม่แตกต่างทางสถิติ) กว่ากลุ่ม COVID ซึ่งคาดว่าจะทำให้การเปลี่ยนแปลงใดๆ

ระหว่างจุดเวลาทั้งสองนั้นยากขึ้นในการเปรียบเทียบกลุ่ม แทนที่จะทำได้ง่ายขึ้น (ตัวอย่างเช่น สิ่งนี้ชัดเจน กรณีที่มีผลลัพธ์ใน IDPs ที่วัดความหนาและปริมาตรของเยื่อหุ้มสมองซึ่งทั้งหมดจะลดลงตามอายุและพยาธิสภาพส่วนใหญ่)

**ตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกหลักที่มีให้สำหรับผู้ป่วยโควิด จากข้อมูลผู้ป่วย COVID 394**  
รายที่ใช้ในการวิเคราะห์หลักของเรา 60 รายถูกระบุว่าติดเชื้อโควิดจากการใช้ชุดตรวจแอนติเจนที่บ้าน ดังนั้นจึงไม่มีข้อมูลทางคลินิกเพิ่มเติม (หรือวันที่ของการวินิจฉัย) ในบันทึกการดูแลหลักหรือโรงพยาบาลของพวกเขา

	จำนวน หรือ ค่าเฉลี่ย (SD)
จำนวนของผู้ที่ติดเชื้อ โควิด	394
แหล่งการวินิจฉัย	
- แพทย์	14
- โรงพยาบาล	47
- หน่วยงานของสาธารณสุขของอังกฤษ เวลส์ และสกอตแลนด์	273
- ใช้ชุดตรวจเองที่บ้าน	60
รวม	394
จำนวนผู้ป่วยโควิด พร้อมข้อมูล ณ วันที่วินิจฉัย	334
วันที่วินิจฉัย	
- 2020/01/01 – 2020/03/31	4
- 2020/04/01 – 2020/06/30	22
- 2020/07/01 – 2020/09/30	17
- 2020/10/01 – 2020/12/31	194
- 2021/01/01 – 2021/04/01	97
รวม	334
จำนวนวันของการติดเชื้อ โควิดก่อนการสแกนครั้งที่ 2, mean±SD (range)	134.9±72.6 (34–402)
จำนวนผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล	15
- สาเหตุหลักมาจาก COVID-19	11
- สาเหตุรองมาจาก COVID-19	4
- จำนวนวันที่นอนโรงพยาบาล, mean±SD (range)	10.3±10.6 (0–39)
- เข้ารับการรักษาในหน่วยผู้ป่วยวิกฤต	2
- ใส่ท่อช่วยหายใจ	1
- ใช้เครื่องช่วยหายใจแบบแรงดันบวกต่อเนื่อง	1
- เครื่องช่วยหายใจแบบไม่สอดท่อ	1
- การรักษาด้วยออกซิเจนรูปแบบอื่น	1
- ไม่มีการบันทึก	7

จากผู้ป่วย 334 รายที่ได้รับข้อมูลทางคลินิกผ่านบริการปฐมภูมิ (แพทย์) หรือบันทึกของโรงพยาบาล 15 รายเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคโควิด-19 รวมถึงผู้ป่วยวิกฤต 2 ราย (ตารางที่ 2 และ 3) ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเหล่านี้มีอายุโดยเฉลี่ยที่มากกว่า มีความดันโลหิตสูงและ BMI และมีแนวโน้มที่จะเป็นผู้ชายและเป็นโรคเบาหวานมากกว่า (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโควิด (ผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลกับผู้ป่วยที่ไม่อยู่ในโรงพยาบาล)  
สำหรับขั้นตอนทางสถิติ โปรดดูตารางที่ 1

	นอนโรงพยาบาล	ไม่อยู่ในโรงพยาบาล	P
จำนวนผู้ป่วย	15	379	
อายุที่รับการรักษาครั้งที่ 1, mean±SD (range)	67.0±8.4 (52.2–80.2)	58.8±6.8 (46.9–77.0)	<0.001
อายุที่รับการรักษาครั้งที่ 2, mean±SD (range)	69.6±7.9 (57.4–81.4)	61.9±6.5 (51.3–80.0)	<0.001
เพศ, ชาย/หญิง	11 (73.3%) / 4 (26.7%)	159 (42.0%) / 220 (58.0%)	0.016
เชื้อชาติ, ชาว/ไม่ชาว *	15 (100%) / 0 (0%)	367 (96.8%) / 12 (3.2%)	0.48
ปี ระหว่างการสแกนครั้งที่ 1 และ 2, mean±SD (range)	2.5±1.4 (1.0–5.8)	3.2±1.6 (1.1–7.0)	0.21
ความดันโลหิต systolic [mm.ปรอท]	130.0±32.6	114.5±30.0	0.08
ความดันโลหิต Diastolic [mm.ปรอท]	84.4±9.1	79.6±8.8	0.04
ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน		12	<0.001
น้ำหนัก [กก]	86.0±11.2	76.1±15.5	0.0044
อัตราส่วนเอว/สะโพก	0.92±0.08	0.84±0.09	0.0012
ดัชนีมวลกาย[kg/m <sup>2</sup> ]	28.9±3.7	26.3±4.1	0.010

\* ความแตกต่างของผิวขาว/ผิวไม่ขาวแสดงเป็นตัวเลขเนื่องจากจำนวนต่ำเกินไปที่จะแยกแยะได้

### ผลลัพธ์ศึกษาติดตามสมมติฐานของระบบการรับกลิ่นและการรับรส

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของเวลาและกลุ่ม ในผู้ป่วย COVID 394 รายและกลุ่มควบคุม 388 ราย (แบบจำลอง 1) บน 297 IDPs ให้ผลลัพธ์ที่มีนัยสำคัญ 8 รายการที่รอดจากการแก้ไขสำหรับการเปรียบเทียบหลายรายการ (ตารางที่ 4 รูปที่ 1 ตารางเสริม S1 สำหรับรายการผลลัพธ์ทั้งหมด)

ผลกระทบระยะยาวที่มีนัยสำคัญทั้งหมดพบได้ในบริเวณการรับกลิ่นและรับรสของคอร์เทกซ์ปฐมภูมิหรือทุติยภูมิในซีกซ้าย โดยใช้ข้อมูลเนื้อสมองส่วนสีเทา (ความหนาและปริมาตร) IDP สี่แห่งครอบคลุมพื้นที่ที่คล้ายกันของ parahippocampal gyrus/perirhinal cortex ในซีกซ้าย (จุดแตกต่างกันเล็กน้อยถูกกำหนดโดย 3 Atlas ที่มีอยู่แล้ว) ในขณะที่ IDP สามแห่งครอบคลุมพื้นที่ของเปลือกสมองส่วน orbitofrontal ด้านข้างซ้าย

พื้นที่สุดท้ายอยู่ใน superior insula ด้านซ้าย (อยู่ด้านบนของ circular sulcus ใน insula)

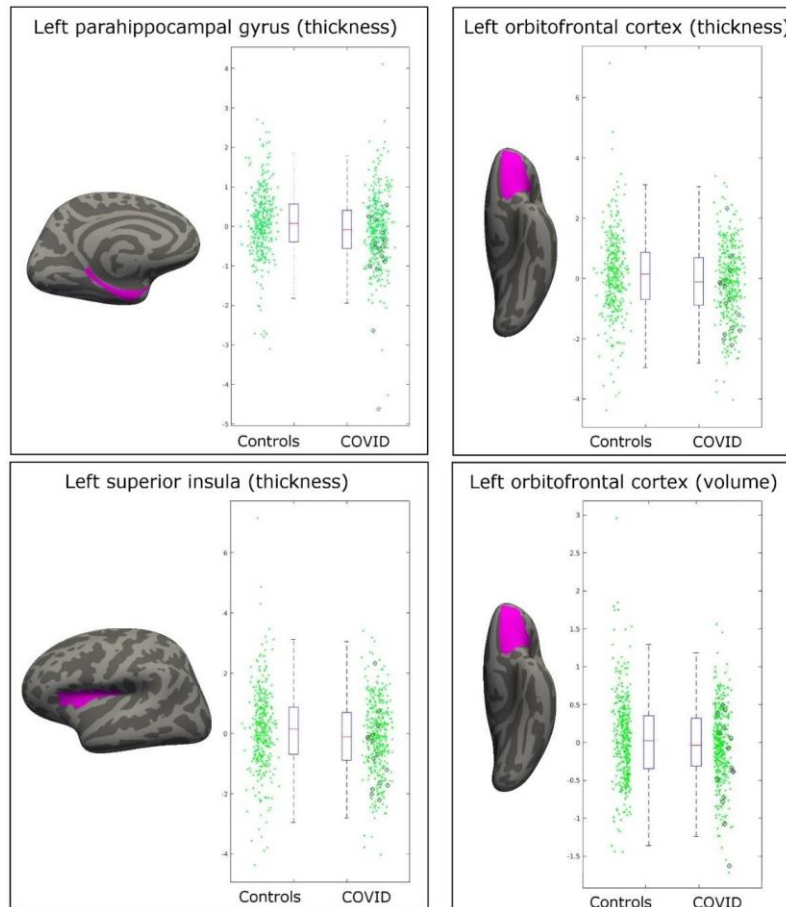
ทั้งสามบริเวณมีการลดความหนาหรือปริมาตรของเนื้อสมองสีเทาเมื่อเวลาผ่านไปในผู้ป่วยโควิด-19 จำนวน 394 ราย เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม 388 ราย

แม้ว่าผลลัพธ์เหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญสำหรับการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยโควิดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 15 รายกับกลุ่มควบคุม 388 ราย (แบบจำลองที่ 2) หรือระหว่างผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 15 รายและผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 379 ราย (แบบจำลอง 3) มีแนวโน้มว่าเนื่องจากระดับความเป็นอิสระลดลง ในสองแบบจำลองนี้ ค่า Z ที่ได้จากการเปรียบเทียบอีกสองกลุ่มนี้บ่งชี้ว่าเห็นผลกระทบที่คล้ายกันใน parahippocampal gyrus ( $Z=-4.3$ )

สูงสุดสำหรับรุ่น 2;  $Z=-3.2$  สำหรับรุ่น 3) และ superior insula ในระดับที่น้อยกว่า (สูงสุด  $Z=-3.3$ ;  $Z=-2.1$ ) คือ  
รีเลย์ของเปลือกสมองระบบการรับกลิ่นและการรับรส

ตารางที่ 4. ตามสมมติฐานวิธีการดมกลิ่นและการรับรส: ผลการเปรียบเทียบกลุ่มตามยาว ผลลัพธ์ 10 อันดับแรกจาก 297 IDPs โดยอิงจากค่า p-values ที่แก้ไขข้อผิดพลาดในครอบครัว (FWE) ซึ่งแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโควิด 394 รายและกลุ่มควบคุม 388 รายแตกต่างกันในช่วงเวลาใด ตัวหนา หมายถึง  
การแก้ไขสำหรับการเปรียบเทียบหลายรายการโดยพิจารณาจากความแตกต่างนี้  
ผลลัพธ์ที่มีนัยสำคัญทั้งหมดพบได้ในบริเวณการรับกลิ่นและการรับรสของคอร์เทกซ์ปฐมภูมิหรือทุติยภูมิในซีกซ้าย  
โดยใช้ข้อมูลเนื้อสมองส่วนสีเทา (ปริมาตร ความหนา) ตามที่ระบุโดยค่า Z ในการเปรียบเทียบอีกสองกลุ่ม  
ผลลัพธ์เหล่านั้นคล้ายกันสำหรับการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย COVID ที่เข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาล 15 รายกับกลุ่มควบคุม  
และระหว่างผู้ป่วย COVID ที่รักษาในโรงพยาบาลกับผู้ที่ไม่ได้เข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน  
parahippocampal gyrus และ superior insula (ซึ่ง เป็นทั้งรีเลย์คอร์เทกซ์แรกของระบบการดมกลิ่นและการรับกลิ่นตามลำดับ)  
การวัดความสามารถในการทำซ้ำแสดงความคล้ายคลึงกันของการสแกนซ้ำของ IDP ในผู้ป่วยโควิดและกลุ่มควบคุม (ดู  
วิธีการทดลอง)

	COVID เทียบ ควบคุม			COVID/นอน รพ เทียบ ควบคุม		COVID/นอน รพ vs COVID/ไม่นอน รพ		L/R	Repro
	r	Z	Pfwe	Z	Pfwe	Z	Pfwe		
คำอธิบาย Imaging-Derived Phenotype (IDP)									
Parahippocampal gyrus - ความหนา (DKT atlas)	-0.16	-4.2	0.01	-4.4	0.07	-3.2	0.42	L	0.83
Lateral orbitofrontal cortex - ความหนา (DKT atlas)	-0.16	-4.2	0.01	-2.5	0.93	-1.2	1	L	0.58
Parahippocampal gyrus - ความหนา (Desikan atlas)	-0.14	-3.9	0.03	-4.3	0.08	-3.3	0.36	L	0.83
Lateral orbitofrontal cortex - ปริมาตร (Desikan atlas)	-0.15	-4.0	0.03	-2.7	0.79	-1.6	1	L	0.93
Lateral orbitofrontal cortex - ความหนา (Desikan atlas)	-0.14	-3.9	0.03	-2.1	1	-0.8	1	L	0.63
Perirhinal cortex - ความหนา (Brodmann's area atlas)	-0.15	-4.0	0.03	-2.1	1	-0.6	1	L	0.60
Parahippocampal gyrus - ความหนา (Destrieux atlas)	-0.15	-4.0	0.03	-2.2	0.98	-0.6	1	L	0.71
Superior insula - ความหนา (Destrieux atlas)	-0.15	-3.9	0.03	-3.8	0.14	-2.1	1	L	0.82
Entorhinal cortex - ความหนา (DKT atlas)	-0.14	-3.7	0.06	-0.3	1	1.1	1	L	0.58
Lateral orbitofrontal cortex - ปริมาตร (DKT atlas)	-0.14	-3.7	0.07	-2.3	0.97	-1.3	1	L	0.92



**รูปที่ 1 ผลการเปรียบเทียบกลุ่มตามยาวที่สำคัญที่สุด บริเวณหลัก 3 บริเวณที่มีการสูญเสียเนื้อสมองสีเทา (ความหนา ปริมาตร) ในการสแกน 2 ครั้งอย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วยโควิดคือ parahippocampal gyrus, lateral orbitofrontal cortex, และ superior insula ผลลัพธ์ทั้งหมดเกิดขึ้นในสมองซีกซ้าย สำหรับแต่ละบริเวณเชิงพื้นที่ของ IDP ที่น่าสนใจได้แสดงเป็นสีม่วงแดง**

ซ้อนทับบนพื้นผิวเชื่อมหุ้มสมองแบบ FreeSurfer

ด้านขวาเป็นแผนผังแบบกระจายและแบบกล่องแสดงความแตกต่างของความหนาหรือปริมาตรของคอร์เทกซ์ระหว่างการถ่ายภาพ 2 ครั้งสำหรับกลุ่มควบคุม 388 รายและผู้ป่วยโควิด 394 ราย ในวงกลมสีดำมีผู้ป่วยโควิดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 15 ราย แกน y ทั้งหมดเป็นหน่วยที่กำหนดได้เองตามสัดส่วนของการวัดดั้งเดิม

เนื่องจากขั้นตอนการทำให้เป็นมาตรฐานในการประมวลผลล่วงหน้าของ IDP

## แนวทางการสำรวจ

2,022 IDP ผ่านการทดสอบเบื้องต้นของความสามารถในการทำซ้ำและความสมบูรณ์ของข้อมูล (ดูตารางเสริม S2 สำหรับรายการทั้งหมดของ IDP ที่ทำซ้ำได้และผลลัพธ์) การวิเคราะห์หลัก (แบบจำลองที่ 1) เปิดเผยมาตรการที่ประชากรที่มีความแตกต่างตามยาวอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยโควิด 394 รายและกลุ่มควบคุม 388 รายหลังการแก้ไขสำหรับการเปรียบเทียบหลายรายการ: การวัดปริมาตรทั้งหมด 2 แบบ (อัตราส่วนของปริมาตรของสมองที่แบ่งเป็นส่วนๆ เทียบกับปริมาตรในกะโหลกศีรษะทั้งหมดโดยประมาณที่สร้างโดย FreeSurfer และปริมาตรของ lateral ventricle ข้างขวา) และสองมาตรการที่ยืนยันการมีส่วนร่วมของบริเวณเยื่อหุ้มสมองที่เกี่ยวข้องกับการดมกลิ่นอย่างอิสระ เนื่องจากแบบจำลองที่ 2 และ 3 มีระดับความเป็นอิสระที่จำกัดมาก (ผู้ป่วยโควิด 15 รายที่รักษาในโรงพยาบาลเทียบกับกลุ่มควบคุม และผู้ป่วยโควิดที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล 15 รายเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล) ผลลัพธ์ทั้ง 4 รายการจึงไม่มีนัยสำคัญสำหรับการเปรียบเทียบอีกสองกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม ค่า Z แนะนำอีกครั้งว่าผลกระทบของ COVID-19 ยังคงสามารถวัดได้ในโจรสฟาราอิปโปแคมปัลด้านซ้าย (สูงสุด  $Z=-4.4$  สำหรับรุ่น 2; สูงสุด  $Z=-3.3$  สำหรับรุ่น 3)

**ตารางที่ 5. วิธีการสำรวจ: ผลการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มตามยาว** ผลลัพธ์ 10 อันดับแรกแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโควิด 394 รายและกลุ่มควบคุม 388 รายแตกต่างกันในช่วงเวลาใด ตัวหนา การค้นพบนี้ยังคงมีการแก้ไขสำหรับการเปรียบเทียบหลายรายการโดยพิจารณาจากความแปรปรวนนี้ นอกเหนือจากการวัดโดยรวมที่เกี่ยวข้องกับการสูญเสียปริมาตรสมอง (การเพิ่มปริมาตรของ CSF) ผลพบว่าการเชื่อมต่อหลักและรองของระบบการรับกลิ่นและการรับรส (ในซีกซ้าย) ตามที่ระบุโดยค่า Z ในการเปรียบเทียบอีกสองกลุ่ม ผลลัพธ์เหล่านี้คล้ายกันสำหรับการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย COVID ที่รักษาในโรงพยาบาลกับกลุ่มควบคุม และระหว่างผู้ป่วย COVID ที่รักษาในโรงพยาบาลกับผู้ที่ไม่ได้รักษาในโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน parahippocampal gyrus



	ติดโควิด เทียบ ไม่ติดโควิด			ติดโควิด นอน รพ เทียบ ไม่ติดโควิด		ติดโควิด นอน รพ เทียบ ติดโควิด ไม่นอน รพ		L/R	Repro
	r	Z	Pfwe	Z	Pfwe	Z	Pfwe		
อัตราส่วน ปริมาตรสมอง/ปริมาตรโดยรวมของช่องสมอง	-0.19	-5.0	0.001	-2.9	0.99	-2.0	1	N/A	0.92
Lateral ventricle - ปริมาตร	0.17	4.4	0.02	2.2	1	0.7	1	R	0.98
Parahippocampal gyrus - ความหนา (DKT atlas)	-0.16	-4.2	0.04	-4.4	0.19	-3.2	0.93	L	0.83
Lateral orbitofrontal cortex - ความหนา (DKT atlas)	-0.16	-4.2	0.04	-2.5	1	-1.2	1	L	0.58
ปริมาตรน้ำไขสันหลัง CSF ที่ไม่ได้ปรับปริมาตร	0.15	4.1	0.07	1.7	1	-0.3	1	N/A	0.98
Lateral orbitofrontal cortex - ปริมาตร (Desikan atlas)	-0.15	-4.0	0.09	-2.7	1	-1.6	1	L	0.93
Perirhinal cortex - ความหนา (Brodmann's area atlas)	-0.15	-4.0	0.09	-2.1	1	-0.6	1	L	0.6
Parahippocampal gyrus - ความหนา (Destrieux atlas)	-0.15	-4.0	0.11	-2.2	1	-0.6	1	L	0.71
Superior insula - ความหนา (Destrieux atlas)	-0.15	-3.9	0.12	-3.8	0.49	-2.1	1	L	0.82
Parahippocampal gyrus - ความหนา (Desikan atlas)	-0.14	-3.9	0.14	-4.3	0.23	-3.3	0.90	L	0.83

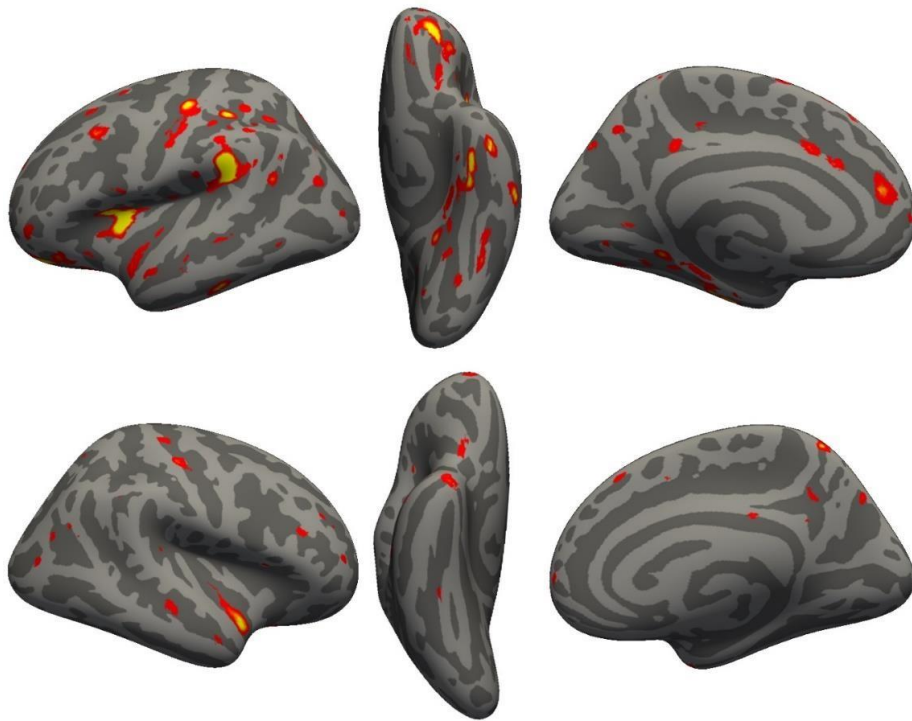
เนื่องจากผลการสำรวจอันดับต้นๆ และสมมติฐาน พบว่า IDP

ของความหนาของเปลือกสมองโดยเฉพาะอย่างยิ่งในซีกซ้าย ( 11 จาก 20 อันดับแรกสำหรับแนวทางการสำรวจ และ 10 จาก 20 สำหรับแนวทางตาม ROI) เราดำเนินการวิเคราะห์เพิ่มเติมด้วยภาพความแตกต่างของความหนาตามยาวระหว่างผู้ป่วยโรคโควิด-19 จำนวน 394 รายและกลุ่มควบคุม 388 รายบนเปลือกสมองทั้งหมด (รูปที่ 2)

สิ่งนี้ชี้ให้เห็นอีกครั้งว่าผลกระทบที่ร้ายแรงที่สุดของ COVID-19 นั้นสามารถเห็นได้เด่นชัดในสมองซีกซ้าย โดยขยายเกิน parahippocampal gyrus, orbitofrontal cortex และ insula ไปยังรอยูนูน supramarginal gyrus ด้านซ้าย และ anterior cingulate cortex และใน temporal pole ด้านขวา. และพบได้เช่นกันในซีกซ้ายแต่น้อย

ข้อสังเกต เมื่อดูค่าสูงสุด |Z| ค่าสำหรับแบบจำลอง 3

ซึ่งเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงตามยาวระหว่างผู้ป่วยโควิดที่รักษาในโรงพยาบาลและผู้ป่วยที่ไม่อยู่ในโรงพยาบาล ผลกระทบที่ใหญ่ที่สุด 20 อันดับแรกสามารถเห็นได้อย่างน่าเชื่อถือในพื้นที่ที่เกี่ยวข้องกับการดมกลิ่นและความจำ (ตารางเสริมที่ 2) รวมถึงต่อม parahippocampal gyrus ด้านซ้าย anterior, posterior และ isthmus ของ cingulate cortex ด้านซ้าย และบริเวณ CA1 ด้านขวาของ hippocampus และ cortical nucleus ของ amygdala ด้านขวา



**รูปที่ 2 การเปรียบเทียบกลุ่มตามยาวของผลการศึกษาด้านความหนาของเนื้อสมองสีเทา Thresholded map ( $|Z| > 3$ )**  
 แสดงความแตกต่างตามยาวที่ระหว่างผู้เข้าร่วม COVID 394 รายและกลุ่มควบคุม 388 ราย  
 การลดความหนาของเปลือกสมองระหว่างการสแกนสองครั้งในผู้ป่วยโควิดที่. สามารถเห็นได้ชัดเจนในมองซีกซ้ายใน anterior parahippocampal gyrus (perirhinal cortex), anterior และ lateral orbital gyrus, superior insula, supramarginal gyrus และ anterior cingulate cortex ส่วนในสมองซีกขวา ยังมีการลดความหนาของเนื้อสมองส่วนสีเทาใน temporal pole (พบน้อยในซีกซ้ายด้วย)

## อภิปรายผลการศึกษา

ตามความรู้ของเรา นี่เป็นการศึกษาการถ่ายภาพตามยาวครั้งแรกในผู้ป่วยโควิด-19 โดยที่ผู้ป่วยโควิดจะถูกสแกนในขั้นต้นก่อนที่จะติดเชื้อ การสำรวจต่อเนื่องหลายรูปแบบเกี่ยวกับผลกระทบของ SARS-CoV-2 ต่อสมองเกิดขึ้นได้โดยการใช้ประโยชน์จากทรัพยากรเฉพาะของโครงการ UK Biobank และการศึกษาการสร้างภาพซ้ำของ COVID-19 โดยเราสามารถรวมผู้เข้าร่วมการศึกษาได้ 782 คนที่เข้ารับการสแกนสมองและมีภาพที่ใช้งานได้ 2 ครั้ง: ผู้ป่วยโควิด 394 ราย และกลุ่มควบคุม 388 รายที่จับคู่กันตามอายุ เพศ เชื้อชาติ และช่วงเวลาระหว่างการสแกนสองครั้ง การวิเคราะห์ตามยาวมาพบผลกระทบที่สำคัญและเป็นอันตรายของ COVID-19 ต่อระบบรับกลิ่นและรับรส โดยมีการลดความหนาและปริมาตรของเนื้อสมองสีเทาใน parahippocampal gyrus, superior (dorsal) insula และ lateral orbitofrontal cortex ด้านซ้ายที่ลดลงอย่างเห็นได้ชัดในผู้ป่วยโควิด การตรวจเพิ่มเติมแสดงให้เห็นว่าผลกระทบนี้ขยายไปถึง anterior cingulate cortex, supramarginal gyrus ด้านซ้าย และ temporal pole ด้านขวา เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยไม่กี่ราย ( $n=15$ ) ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วย COVID-19 กับผู้ที่ไม่ได้แสดงความผิดปกติของการดมกลิ่นและความจำ พยาธิสภาพอยู่รอบ cingulate cortex ด้านซ้าย, และ hippocampus ด้านขวา และ amygdala ด้านขวา

ประโยชน์จากการใช้การออกแบบตามยาวเพื่อประเมินสภาพการทำงานของสมองเมื่ออายุมากขึ้นและมีการถดถอยของความทรงจำ ([www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.428915v2](http://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.428915v2)) การศึกษาการสร้างภาพซ้ำของสหราชอาณาจักร Biobank COVID-19 ด้วยการสแกนพื้นฐานที่ได้รับก่อนการติดเชื้อจาก SARS-CoV-2 และการสแกนครั้งที่สองหลังการติดเชื้อ ทำให้สามารถเข้าใจความแตกต่างที่มีอยู่ในสมอง (หรือปัจจัยเสี่ยง) ในระยะก่อนติดเชื้อของผู้ป่วย COVID-19 ได้มากขึ้น ตัวอย่างที่แสดงให้เห็นคือ

จากการเปรียบเทียบแบบภาคตัดขวางระหว่างผู้ป่วยโควิดกับกลุ่มควบคุมที่จุดเวลาที่สองหลังการติดเชื้อเท่านั้น (กล่าวคือ เทียบเท่ากับสิ่งที่ทำการศึกษาเฉพาะกิจ) จะเห็นผลที่ชัดเจนที่สุดในปริมาณเนื้อสมองของส่วน thalamus ( $r=-0.15$ ,  $Z=-4.3$ ,  $P_{fwe}=0.03$ ) ซึ่งผลที่นี้จะไม่พบในการสแกนพื้นฐาน แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก thalamus ของผู้เข้าร่วมที่ติดเชื้อโควิด-19 ในภายหลัง ดูเหมือนจะมีลักษณะที่แตกต่างจากการติดเชื้อ ( $r=-0.15$ ,  $Z=-4.3$ ,  $P_{fwe}=0.04$ )

ไม่ว่าความแตกต่างเหล่านี้จะมีบทบาทในภายหลังในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่าจะติดเชื้อไวรัสมากขึ้น หรือเพื่อพัฒนาอาการจากพวกเขา

จะต้องได้รับการตรวจสอบเพิ่มเติมโดยเชื่อมโยงเข้ากับข้อมูลทางพันธุกรรมหรือวิถีชีวิตที่หลากหลาย ความสามารถในการจดจำ สุขภาพด้านร่างกาย และสุขภาพอื่น ๆ ที่มีอยู่ใน UK Biobank

สิ่งนี้เน้นย้ำถึงความยากลำบากในการแปลผลของความแตกต่างหลังการติดเชื้อแบบภาคตัดขวางว่าเป็นผลสืบเนื่องมาจากโควิด-19 หรือ ไม่ มุมมองตามยาวของการออกแบบการศึกษานี้ รวมถึงการจับคู่ของผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมสำหรับอายุ เพศ ช่วงเวลาการสแกน และเชื้อชาติ ช่วยเพิ่มความสามารถในการตีความผลการศึกษาได้

และความมั่นใจว่าความหนาและปริมาตรของบริเวณสมองที่เกี่ยวข้องกับการดมกลิ่นจะลดลง

เป็นผลกระทบของกระบวนการเกิดโรค เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกต (เมื่อเทียบกับการศึกษาแบบสุ่มแบบควบคุม และแบบแทรกแซง) เราจึงไม่สามารถอ้างสาเหตุของโรคด้วยความแน่นอนได้อย่างแน่นอน

แต่ความคลุมเครือในการตีความจะลดลงอย่างมากเมื่อเทียบกับการศึกษาแบบภาคตัดขวางหลังการศึกษา

การศึกษาการถ่ายภาพเชิงปริมาณตามกลุ่มประชากรตามรุ่นของเรา

ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาเดี่ยวและการศึกษาต่อเนื่องส่วนใหญ่ที่ตีพิมพ์จนถึงตอนนี้ที่ไม่ได้เน้นที่ความผิดปกติอย่างร้ายแรงที่สามารถสังเกตได้ในระดับผู้ป่วยเป็นรายๆ เช่น ภาวะเลือดออกในเส้นเลือดเล็กๆ หรือ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ([doi.org/10.3389/fnagi.2021.646908](https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.646908))

อย่างไรก็ตามหากอาศัยรูปแบบที่สอดคล้องกันของความผิดปกติที่เกิดจากกระบวนการของโรค

ลักษณะการกระจายตัวของพยาธิสภาพในสมอง

ซึ่งสามารถค้นพบได้โดยการจัดแนวภาพทั้งหมดเข้าด้วยกันในพื้นที่มาตรฐานทั่วไป

ตามด้วยการใช้กระบวนการอัลกอริทึมในการประมวลผลภาพด้วยวิธีการเฉพาะ

การประมวลผลภาพแบบอัตโนมัตินี้มีเป็นเชิงวัตถุและเชิงปริมาณนี้เพื่อช่วยในการตรวจจับการเปลี่ยนแปลงที่ละเอียดอ่อนซึ่งจะไม่ปรากฏให้เห็นในระดับบุคคล แต่เป็นกลไกที่เป็นไปได้สำหรับการแพร่กระจายของโรคภายในระบบประสาทส่วนกลาง

การวิเคราะห์ที่ซับซ้อนด้วยสมมติฐานของเราแสดงให้เห็นถึงความเกี่ยวข้องที่ชัดเจนของระบบการรับกลิ่นและการรับรส ซึ่งได้รับการยืนยันเพิ่มเติมโดยการวิเคราะห์เชิงสำรวจและแผนที่เชิงจุดยอดเมื่อพิจารณาจากพื้นผิวเปลือกสมองทั้งหมด แม้ว่าจะไม่เห็นความแตกต่างตามยาวอย่างมีนัยสำคัญในเปลือกสมองpiriform หรือกระเปาะรับกลิ่น

(ทั้งคู่อยู่บริเวณเหนือไซนัสที่มีแนวโน้มที่จะบิดเป็นภาพในสมองได้ง่าย และทั้งคู่แยกออกจากกันโดยใช้ MRI ได้ยาก)

เราพบความผิดปกติที่เด่นชัดใน parahippocampal gyrus ด้านซ้าย (ตารางที่ 4 และ 5, รูปที่ 2) - บริเวณ limbic

ของสมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับความทรงจำของเหตุการณ์ – โดยเฉพาะในส่วนหน้าสุดหรือที่เรียกว่า perirhinal cortex หรือ

เปลือกสมองรอบนอก หน้าที่ของ parahippocampal gyrus ส่วนหน้าแตกต่างจากส่วนหลังของมัน

ซึ่งทำงานเกี่ยวกับเกี่ยวข้องกับความสัมพันธ์ และการจดจำลักษณะเฉพาะของข้อมูลวัตถุ

เช่นเดียวกันกับบทบาทเชิงบูรณาการสำหรับลำดับเหตุการณ์ชั่วคราวที่สัมพันธ์กันในความทรงจำแบบเป็นตอน

ที่สำคัญมันเชื่อมต่อโดยตรงกับ piriform cortex และ entorhinal cortex ซึ่งทั้งคู่เป็นส่วนหนึ่งของ primary olfactory cortex

ในทำนองเดียวกัน orbitofrontal cortex ซึ่งได้รับผลกระทบจากโควิด-19 มักหมายถึง olfactory cortex อันที่สอง

เนื่องจากการเชื่อมต่อโดยตรงกับ entorhinal และ piriform cortex เช่นเดียวกับ anterior olfactory nucleus

ในการศึกษาการเชื่อมต่อเชิงหน้าที่ของ primary olfactory cortex พบว่า orbitofrontal cortex เชื่อมต่อกับบริเวณรับกลิ่นหลักทั้งสี่ (frontal and temporal piriform cortex, anterior olfactory nucleus and olfactory tubercle)

อาจอธิบายได้ว่าทำไมมันถึงถูกกระตุ้นการทำงานได้แม้ในงานดมกลิ่นขั้นพื้นฐานและการดมกลิ่นจำเพาะ Insula

เป็นบริเวณที่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยCOVID และกลุ่มควบคุม

ซึ่งทำให้กล่าวได้ว่าไม่เพียงแต่การเชื่อมต่อโดยตรงกับ primary olfactory cortex เท่านั้น แต่ยังรวมไปถึง primary gustatory cortex ด้วย “Area G” (ส่วนหลังของ Insula ที่รอยต่อกับ frontal และ parietal operculum) ซึ่งเชื่อมต่อกับ orbitofrontal cortex เช่นกัน (doi.org/10.1016/B978-012547626-3/50032-6).

การสร้างภาพพบการสูญเสียเนื้อสมองสีเทาในอินซูลานั้นสัมพันธ์กับพื้นที่ของเนื้อสมองที่ใช้ในการรับรส. สิ่งที่น่าสนใจคืออาการทางระบบประสาทในระยะเริ่มต้นของโควิด-19 คือภาวะ hyposmia และ hypogeusia ซึ่งดูเหมือนจะมาก่อนอาการทางระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีการการรุนแรง นอกจากนี้

สมมติฐานที่ได้รับความนิยมคือจุดเริ่มต้นของระบบประสาทส่วนกลางคือผ่านทางกระเปาะรับกลิ่น.

ถึงแม้ผลการวิจัยที่พบผลการศึกษาที่เหมือนกันสม่ำเสมอของเราแสดงให้เห็น limbic network

ของการรับกลิ่นระดับปฐมภูมิและเปลือกสมองรับส่วนรับกลิ่นและการรับรส

และสะท้อนถึงกระบวนการทางพยาธิวิทยาที่เกี่ยวข้องกับสมองของโควิด-19

หรือผลกระทบโดยตรงของการแพร่กระจายของไวรัสเอง แต่ผลที่แท้จริงยังคงไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ผลการศึกษาส่วนใหญ่ biomarkers ของความหนาหรือปริมาตรของเนื้อสมองสีเทา

ซึ่งมีความไวมากในการตรวจเจอผลกระทบของกระบวนการทางระบบประสาทที่เสื่อมลง

เมื่อเทียบกับวิธีการสร้างภาพแบบอื่นๆ

และเป็นการวัดที่มีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งซึ่งทำให้เหมาะสำหรับการตั้งค่าตามยาว อันที่จริง ผลกระทบตามยาวระหว่าง COVID-19 และกลุ่มควบคุม พบการเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญใน limbic olfactory และ gustatory network (ในระดับที่ต่ำกว่า) ดังที่แสดงไว้ใน การเปลี่ยนแปลงในการกระจายของ Z ค่าทั่วผิวเปลือกสมองทั้งหมด

(ซึ่งเด่นชัดทางในด้านซ้ายมากกว่าทางด้านขวา, เสริม รูปที่ 2)

ผลการศึกษาที่ชัดเจนที่สุดพบในซีกซ้ายแม้ว่าจะยังคงต้องตรวจสอบว่าผลกระทบนี้มีนัยสำคัญหรือไม่

ซึ่งความไม่สมมาตรนี้อาจเกี่ยวข้องกับความไม่สมมาตรของระบบรับกลิ่น เช่น olfactory bulb เอง หรือ

ระดับความไวของการกระตุ้นของเซลล์ประสาทดังกล่าว, หรือกระบวนการรับกลิ่น.

ซึ่งซีกซ้ายดูเหมือนจะเกี่ยวข้องกับอารมณ์ด้านความจำในการดมกลิ่นมากกว่า (สมาคม Madeleine de Proust

ที่มีชื่อเสียงซึ่งดูเหมือนว่าจะตกเป็นเป้าหมายโดยเฉพาะใน COVID-19).

ความไม่สมดุลของหน่วยความจำในการดมกลิ่นนี้ถูกค้นพบโดยใช้การทดสอบการดมกลิ่นที่เรียบง่ายแต่มีประสิทธิภาพใน  
โรคอัลไซเมอร์ ซึ่งผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์มีความไวในการตรวจหากลิ่นที่ไม่สมดุลในสมองทั้งสองซีก (ซ้ายมากกว่าขวา)

ลักษณะของ limbic ของระบบรับกลิ่น และโดยเฉพาะอย่างยิ่งความใกล้ชิดทางกายภาพของพวกมัน hippocampus

ทำให้เกิดความเป็นไปได้ที่ผลกระทบระยะยาวของการติดเชื้อ SARS-CoV- 2 (ซึ่งบางคนแนะนำว่า coronavirus

เองเข้าสู่สมองผ่านทาง เส้นทางการดมกลิ่น) อาจนำไปสู่โรคอัลไซเมอร์หรือภาวะสมองเสื่อมในรูปแบบอื่นๆ ได้

สิ่งนี้นำไปสู่การสร้างความสัมพันธ์ระหว่างประเทศรวมถึงสมาคมโรคอัลไซเมอร์และตัวแทนจากกว่า 30

ประเทศเพื่อตรวจสอบคำถามเหล่านี้ การเปรียบเทียบใน "แบบจำลอง 3"

ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลกับผู้ที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

แสดงให้เห็นเพิ่มเติมว่าการสูญเสียเนื้อสมองส่วนสีเทาในบริเวณ limbic เด่นชัดมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง central nucleus of amygdala

(primary olfactory cortex), cingulate cortex และ cornu ammonis ของ the hippocampus

ซึ่งทั้งหมดมีส่วนเชื่อมต่อกับระบบการดมกลิ่นที่ปลายของกระเปาะรับกลิ่น นี่อาจแสดงถึงผลกระทบที่เป็นอันตรายมากขึ้นของ

COVID-19 หรือเกิดจากปัจจัยเสี่ยง (เนื่องจากผู้ป่วยในโรงพยาบาลมีอายุมากขึ้น มีดัชนีมวลกายและความดันโลหิตสูงขึ้น

และมีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นโรคเบาหวาน) หรือปฏิสัมพันธ์ของทั้งสองอย่าง

การสูญเสียเนื้อสมองสีเทาในบริเวณที่เกี่ยวข้องกับหน่วยความจำของสมองอาจเพิ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยเหล่านี้ที่จะเป็น โรคสมอง  
เสื่อมในระยะยาว

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ

การขาดการแบ่งกลุ่มของผู้ป่วยนอกเหนือจากข้อมูลว่าพวกเขาได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือไม่

(ข้อมูลเกี่ยวกับระดับความอึดตัวของ O2

และรายละเอียดของการรักษาหรือขั้นตอนของโรงพยาบาลในปัจจุบันได้รับจากผู้เข้าร่วมเพียงไม่กี่ราย)

การขาดความสัมพันธ์ทางคลินิก จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาจากเอเชียจำนวนน้อย คนผิวดำหรือชาติพันธุ์อื่นๆ ที่ไม่ใช่สีขาว

ที่ตรวจโดยชุดทดสอบตรวจโควิดที่ใช้ที่บ้านที่ให้ผลการวินิจฉัยที่หลากหลาย

สำหรับกรณีดังกล่าวยังไม่มี การแยกความแตกต่างในการวินิจฉัยผลตรวจเป็นบวกว่าเกิดจากโควิด-19 หรือด้วยการติดเชื้อ

ดังนั้นจึงไม่รวมผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ผลตรวจเป็นบวกโดยใช้ชุดตรวจแบบตรวจเองที่บ้านในการศึกษา. อีกประเด็นหนึ่ง คือ

วิธีการสรรหาผู้เข้าร่วมการศึกษาของ UK Biobank

ซึ่งอิงจากผู้เข้าร่วมที่เป็นอาสาสมัครโดยทำการไปยังบ้านของผู้ป่วยเพื่อรับการถ่ายภาพใหม่.

ซึ่งในกรณีนี้จะเป็นผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง ซึ่งเป็นจุดแข็งของการศึกษานี้. เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาทำการศึกษาในผู้ป่วย

COVID-19 ในที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง (doi.org/10.3389/fnagi.2021.646908)

จึงทำให้การศึกษานี้ได้ข้อมูลผลกระทบของโควิดต่อโรคในสมองในกรณีที่ความรุนแรงของโรคน้อยที่สุด.

นอกจากนี้ยังเป็นที่น่าสนใจเกี่ยวกับการศึกษาการสร้างภาพซ้ำของ Biobank COVID-19

เป็นการศึกษาต่อเนื่องและจะมีการรายงานของแต่ละบุคคลเกี่ยวกับอาการและการรักษา

ตลอดจนความแตกต่างเพิ่มเติมระหว่างกรณีวัคซีนและสถานะความรุนแรงของ COVID-19

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำภาพถ่ายตามยาวเพื่อเปรียบเทียบการสแกนสมองที่ได้จากบุคคลก่อนและหลังการติดเชื้อ SARS-CoV-2 กับการสแกนจากกลุ่มควบคุมที่จับเข้าคู่กัน

นอกจากนี้ยังเป็นหนึ่งในการศึกษาภาพสมองของสมองที่ใหญ่ที่สุดแห่งหนึ่งของ COVID-19 โดยมีผู้เข้าร่วม 782 คน. ซึ่งมีผู้ป่วย 394 คนที่ติดเชื้อ COVID-19

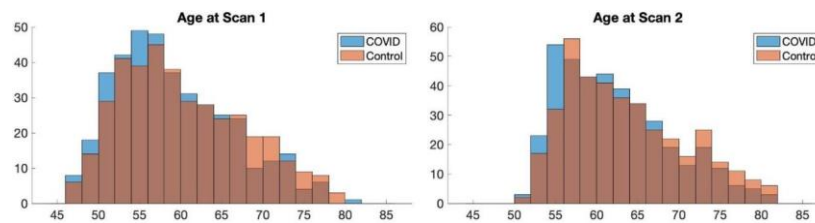
การออกแบบการศึกษาที่เป็นเอกลักษณ์ทำให้สามารถแยกแยะการมีส่วนร่วมของโรคออกจากปัจจัยเสี่ยงที่มีอยู่ก่อนได้ด้วยการใช้วิธีการแบบอัตโนมัติ จำเพาะและวัดเชิงปริมาณ

เราสามารถค้นพบรูปแบบเชิงพื้นที่ที่สอดคล้องกันของการสูญเสียเนื้อสมองสีเทาในบริเวณสมองส่วน limbic

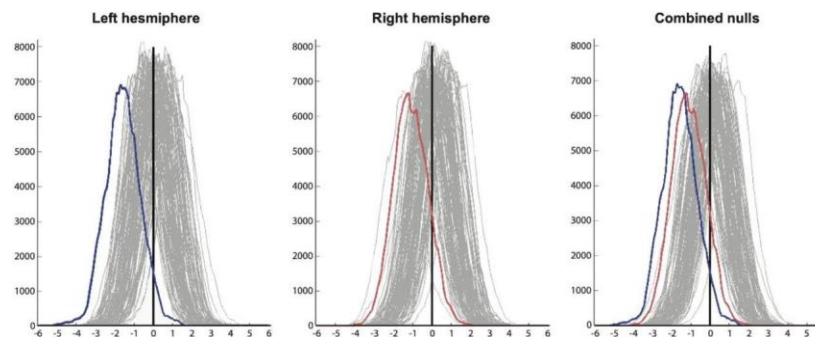
ที่สร้างเครือข่ายการรับกลิ่นและการรับรส ไม่ว่าการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติเหล่านี้เป็นจุดเด่นของ ของการแพร่กระจายของโรค (หรือไวรัสเอง) ในสมอง ซึ่งเป็นแนวทางในการศึกษาการความไวของ limbic system ในอนาคต

รวมทั้งความจำเป็นสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้ ในอนาคต

## ข้อมูลเพิ่มเติม



รูปที่ 1 เพิ่มเติม. การกระจายอายุของผู้ป่วยโควิดและการควบคุมในแต่ละช่วงเวลาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ Two-sample Kolmogorov-Smirnov ถูกนำมาใช้ในการคำนวณค่า P สำหรับการเปรียบเทียบอายุ เนื่องจากอายุของแต่ละกลุ่มไม่มีการกระจายแบบปกติ (Lilliefors  $P = 1e-03$  สำหรับแต่ละกลุ่ม และทั้งอายุที่ ในการสแกนครั้งที่ 1 หรือ การสแกนครั้งที่ 2) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการกระจายอายุระหว่างผู้ป่วยโควิดกับกลุ่มควบคุม ในการสแกนครั้งที่ 1:  $p = 0.13$  หรือที่ Scan 2:  $p = 0.09$



รูปที่ 2 เพิ่มเติม. ฮิสโตแกรมของสถิติการเปรียบเทียบกลุ่ม Z ของการเปลี่ยนแปลงตามยาวในความหนาของเปลือกสมอง ด้านซ้าย ฮิสโตแกรมของสถิติ Z (สีน้ำเงิน) ข้ามจุดยอดของความหนาของเปลือกสมอง ในซีกซ้าย (โดยมีเส้นสีเทาแสดง 100 ฮิสโตแกรมว่างที่สร้างขึ้นผ่านการเรียงสับเปลี่ยนแบบสุ่มของตัวแปรกลุ่ม) กลาง: สถิติ Z ของซีกโลกขวา (สีแดง) และค่า null ที่ตรงกัน ขวา: ฮิสโตแกรมสถิติ Z ในสมองซีกซ้ายและขวาที่ซ้อนทับกัน (ด้วยฮิสโตแกรมว่างที่เป็นสีเทา)

ตารางเสริม 1 รายการทั้งหมดของ IDP ที่ทำซ้ำได้ซึ่งใช้ในแนวทางที่อิงตามสมมติฐานและสถิติที่เกี่ยวข้อง โปรดดูเอกสาร PDF เพิ่มเติมที่แนบมา

ตารางเสริมที่ 2 รายการทั้งหมดของ IDP ที่ทำซ้ำได้ซึ่งใช้ในการสำรวจและสถิติที่เกี่ยวข้อง เวอร์ชัน 1 เรียงลำดับโดย IDP เวอร์ชัน 2 เรียงตามการลดลง  $|Z|$  จากการเปรียบเทียบกลุ่ม Model 3 (ผู้ป่วยโควิดที่รักษาในโรงพยาบาล vs ผู้ป่วยโควิดที่ไม่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล)

โปรดดูเอกสาร PDF เพิ่มเติมที่แนบมา