

Kristina Grošel¹, Jera Grošel², Mojca Mlinarič³, Urh Grošel⁴

Strojno učenje v interpretaciji rezultatov obremenitvene scintigrafije srčne mišice

*Machine Learning Methods in Interpretation of Results
of Stress Myocardial Perfusion Scintigraphy*

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: koronarna bolezen – scintigrafija, umetna inteligenca, odločanje

Ishemična bolezen srca (IBS) je glavni vzrok (prezgodnje) umrljivosti pri nas in drugod v razvitem svetu. Diagnostika IBS je stopenjska. Izboljšanje diagnostične točnosti obremenitvene scintigrafije srčne mišice (OSSM) kot najvišje neinvazivne stopnje bi doprinesla k zgodnejši diagnozi IBS in preko zmanjšane potrebe po nadaljni diagnostiki tudi k njeni večji dostopnosti. Odločitvena sposobnost metod strojnega učenja, ki so po začetnem učenju na primerih z vstavljenimi rešitvami sposobne samostojnega odločanja, že dosega, na nekaterih področjih pa celo presega človeško. Naša raziskava predstavlja poskus uporabe metod strojnega učenja v interpretaciji rezultatov OSSM v diagnostiki IBS, s predpostavko, da bi to utegnilo zvišati diagnostično točnost preiskave. Namen naše raziskave je bil izbrati in (iz)učiti primeren program strojnega učenja za izdelavo ekspertnega sistema. Nato smo želeli preveriti njegovo diagnostično vrednost v interpretaciji rezultatov OSSM. V raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili v sklopu diagnostike IBS obravnavani na Kliniki za nuklearno medicino Kliničnega centra v Ljubljani med 1. 1. 2001 in 31. 12. 2004. Vsi zajeti bolniki so imeli opravljeno celotno stopenjsko diagnostiko IBS in so izpolnjevali ostale vključitvene kriterije. V prvem delu raziskave smo iz dokumentacije vsakega bolnika izpisali 55 za diagnostiko IBS ključnih podatkov, pridobljenih v sklopu stopenjske diagnostike IBS. Izračunali smo diagnostično vrednost (občutljivost, specifičnost, točnost) interpretacije rezultatov OSSM s standardnim načinom odločanja. V drugem delu smo, po izboru in učenju programa strojnega učenja, imenovanega Naivni Bayesov klasifikator, dobili dva ekspertna sistema za interpretacijo numeričnih in slikovnih rezultatov OSSM (»Naivni bajsi I« in »Naivni bajsi II«). Izračunali smo diagnostične vrednosti interpretacije rezultatov OSSM takih načinov odločanja in jih primerjali z vrednostimi standardnega načina odločanja. V končno analizo smo zajeli 350 bolnikov. S standardnim načinom odločanja je bila občutljivost interpretacije rezultatov OSSM 68 %, specifičnost 70 % in točnost 69 %. Z odločanjem z ekspertnim sistemom »Naivni bajsi I« je bila občutljivost interpretacije rezultatov OSSM 67 %, specifičnost 70 % in točnost 68 %. Z odločanjem z ekspertnim sistemom »Naivni bajsi II« je bila občutljivost interpretacije rezultatov OSSM 69 %, specifičnost 80 % in točnost 74 %. Prag statistične pomembnosti ($p < 0,05$, McNemarov test) presegeta višja specifičnost in točnost interpretacije rezultatov OSSM z odločanjem z ekspertnim sistemom »Naivni bajsi II« v primerjavi s standardnim načinom odločanja. Izsledki naše raziskave potrjujejo le drugo hipotezo: interpretacija slikovnih rezultatov OSSM z odločanjem z ekspertnim sistemom »Naivni bajsi II« ima višjo diagnostično točnost kot interpretacija s standardnim

¹ Kristina Grošel, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

² Jera Grošel, štud. med., Klinika za nuklearno medicino, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

³ Mojca Mlinarič, štud. med., Klinika za nuklearno medicino, Zaloška 7, 1000 Ljubljana.

⁴ Urh Grošel, dr. med., podipl. štud., Center for biomedical ethics and law, KU Leuven.

načinom odločanja. Prve hipoteze nismo uspeli potrditi. Interpretacija numeričnih rezultatov OSSM z odločanjem z ekspertnim sistemom »Naivni bajsi I« v naši raziskavi nima višje diagnostične točnosti kot interpretacija s standardnim načinom odločanja, pač pa primerljivo.

ABSTRACT

KEY WORDS: coronary disease – radionuclide imaging, artificial intelligence, decision making

Coronary artery disease (CAD) is the main cause of (premature) mortality in Slovenia and elsewhere in developed countries. The CAD diagnostic process is stepwise. An increase in the accuracy of stress myocardial perfusion scintigraphy (SMPS), one of the main steps in the diagnostics of CAD, would lead to an earlier diagnosis of CAD, while at the same time a decreased need for further diagnostic process would increase its availability. The decision making capability of machine learning methods, which are capable of independent decisions after initial learning on cases with implemented solutions, already achieves and in some fields even exceeds that of the humans. Our study is an attempt to use machine learning methods in interpretation of SMPS results in CAD diagnostics under the supposition that this could increase the diagnostic accuracy of this diagnostic method. Our intention was to choose and to learn adequate machine learning method to make an expert system. In addition, we wanted to objectify a value of its application in interpretation of SMPS results. Our study encompassed the patients who were treated during the course of the diagnostic process of CAD at the Department of Nuclear Medicine of Clinical Centre in Ljubljana in the period from 1 January 2001 to 31 December 2004. All encompassed patients had passed through the entire stepwise diagnostic process of CAD and also fulfilled all other criteria for the study. In the first part of the study we copied out 55 crucial data for the CAD diagnostics of each patient that were gained in the process of the stepwise CAD diagnostics. We calculated the diagnostic values (sensitivity, specificity and accuracy) of SMPS by means of the standard model of decision making. In the second part we, after the selection and training of machine learning method called Naïve Bayes Classifier, obtained two expert systems for SMPS that we named »Naivni bajsi I« and »Naivni bajsi II«. After that we calculated the diagnostic values for the SMPS with the aforementioned kinds of decision making and made a comparison between both expert systems and the standard model of decision making. In the final analysis we included 350 patients. With the standard model of decision making the sensitivity of SMPS was 68%, specificity 70% and accuracy 69%. In decision making with the expert system »Naivni bajsi I« sensitivity of SMPS was 67%, specificity 70% and accuracy 68%. In decision making with the use of expert system »Naivni bajsi II« sensitivity of SMPS was 69%, specificity 80% and accuracy 74%. The higher specificity and accuracy of the interpretation of SMPS results with the expert system »Naivni bajsi II« compared to the standard decision making model was found to be statistically significant ($p < 0,05$, McNemara's test). Only the second hypothesis was confirmed: The interpretation of image results of SMPS by decision making with the expert system »Naivni bajsi II« has a higher diagnostic accuracy compared to the model of standard decision making. We could not confirm the first hypothesis. The interpretation of numeric results of SMPS by decision making with the expert system »Naivni bajsi I« in our study does not have a higher diagnostic accuracy compared to the standard decision making model, and it only had comparable diagnostic accuracy.

UVOD

Naloga predstavlja poskus izboljšanja diagnostične točnosti obremenitvene scintigrafije

srčne mišice (OSSM) kot najvišje stopnje neinvazivne diagnostike kronične ishemične bolezni srca (IBS) z uporabo nekaterih metod strojnega učenja (SU).

Ishemična bolezen srca

IBS opredelimo kot stanje motenega delovanja srca zaradi neujemanja med ponudbo in potrebo po kisiku v srčni mišici (1, 2).

IBS je glavni vzrok obolevanja in umrljivosti v razvitem svetu (3–5). Obolevnost v Sloveniji je bila v zadnjih letih okoli 400 na 100.000 prebivalcev (6). Moški v mlajših in srednjih letih obolevajo dvakrat pogosteje kot ženske, s starostjo pa se razlika zmanjšuje (3).

Poglaviti vzrok IBS je ateroskleroza (ATS) venčnih arterij (VA), ki zaradi njihove zožitve zniža prekrvitev srčne mišice v mirovanju ali pa onemogoči zadosten porast prekrvitve pri povečani potrebi. Redkejši vzroki IBS so: krč VA, arterijski strdki VA, arteritis, prekatna hipertrofija (najpogosteje zaradi arterijske hipertenzije (AH) ali aortne zožitve), hušja slabokrvnost in prirojene nepravilnosti (1, 2, 7).

Glavni simptom IBS je sindrom prsne bolečine, imenovan angina pectoris (AP).

AP delimo na (8):

- značilno AP (ZAP), ki je ishemična prsna bolečina in se kaže kot tiščoča ali pekoča bolečina za prsnico, ponovljivo jo izzove telesni ali psihični napor ter popusti pri počitku ali po uporabi nitratov, najkasneje v 10 minutah,
- neznačilno AP (NAP), verjetno ishemično prsno bolečino, ki ima dve od zgoraj naštetih značilnosti ishemične bolečine, in
- neznačilno prsno bolečino (NPB), ki ima največ eno značilnost ishemične bolečine in se v drugih dveh jasno razlikuje od nje.

Stopenjska diagnostika ishemične bolezni srca

Standardna diagnostika IBS ima 4 stopnje (9, 10):

1. rutinske preiskave (anamneza, klinični pregled, laboratorijske preiskave in rentgenogram (RTG)),
2. obremenitveno elektrokardiografsko (EKG) testiranje (OET),
3. neinvazivne metode prikaza prekrvitve ali delovanja srčne mišice (OSSM ali obremenitveni ultrazvok (UZ) srca),
4. morfološka preiskava (angiografija venčnih arterij (AVA)).

Obremenitvena scintigrafija srčne mišice

OSSM je selektivni prikaz prekrvitve srčne mišice z uporabo scintigrafske metode. Mišico scintigrafsko obarvamo, sliko posnamemo z ustrezno tehniko. V izvedbi OSSM posname mo dva niza slik, obremenitvenega in v mirovanju, slike nato med seboj primerjamo. Če je VA zožena, se med obremenitvijo ishemični predel scintigrafsko slabše obarva kot neishemični, saj je povirje arterije slabše prekrvljeno. Ko preiskavo ponovimo v mirovanju, je ob odsotnosti popolne zapore ali brazgotine obarvanost homogena, saj prekrvljenost zadostuje potrebam. Predeli z razliko v obarvanosti predstavljajo prekrvritveno kritična področja (11–14).

S polarnim prikazom (BE, angl. *bull's eye*) namišljeno izrezan levi prekat prikažemo v krogu. Središče predstavlja srčno konico, levi del pretin, zgornji del sprednjo steno, desni stransko in spodnji del spodnjo steno levega prekata. Razporeditev obarvanosti kaže na prehodnost posamezne VA. V izvedbi OSSM dobimo tri polarne slike: obremenitveno, v mirovanju in odštevno. Ta prikaže prekrvritveno kritična območja (15, 16).

Glavne indikacije za OSSM so: nediagnostični OET, levokračni blok (LKB), nezmožnost telesne obremenitve, ocena pomena znane zožitve VA, ocena uspešnosti posega na VA, simptomatika ob negativni AVA in druge. Ena od dodatnih indikacij je izključevanje IBS pri rizičnih poklicih (večja točnost od OET) (11, 13–15, 17).

Ob, Sp in T OSSM so približno 90% (18). Zaradi zahtevne tehnologije in cene radioizotopa je preiskava cenovno na vrhu hierarhične lestvice stopenjske neinvazivne diagnostike IBS (15).

Odločanje v diagnostiki ishemične bolezni srca

Po anamnezi in pregledu bolnika zdravnik prične diagnostični proces v smeri predvidene diagnoze. S potrebnim nizom preiskav bolezen potrdi ali izključi. To imenujemo diagnostično odločanje (19).

Za IBS obstaja več načinov odločanja (20, 21):

- standardni,
- verjetnostni (angl. *probabilistic approach*) in
- umetna inteligenca (UI), kamor spada SU.

Umetna inteligenca

Umetna inteligenca je veja računalniške znanosti. Njen cilj je ustvariti računalnik, ki bo sposoben iz obsežne podatkovne baze sam izpeljati smiselne zaključke. Ti bodo v medicini uporabni v diagnostiki, zdravljenju in napovedovanju izida različnih kliničnih slik (22).

Ekspertni sistem (ES) imenujemo za nek problem programiran računalnik.

Ločimo deduktivni in induktivni ES (23).

Bazo znanja deduktivnega ES sestavimo ročno z zakodiranjem pomembnih elementov znanja iz obstoječe literature (deduktivno učenje). Moč deduktivnega ES je v obsegu podatkovne baze, ki jo vsebuje. Sposoben je dvojiškega odgovora. Najbolj znan program za odčitavanje OET je komercialni CADENZA (24), za odčitavanje OSSM pa PERFEX (25, 26).

Induktivni ES temelji na avtomatski gradnji baze znanja z algoritmi za induktivno učenje. Računalnik na podlagi vstavljenega podatka sam tvori bazo znanja in smiselne zaključke, izhodni podatek presega podatkovno bazo. Sistem ima vrsto podvej. Ena izmed glavnih in najhitreje razvijajočih se je SU (27, 28).

Strojno učenje

Osnovni princip SU je avtomatsko generiranje baz znanja. V računalnik, opremljen z ustreznim programom vendar brez podatkovne baze, zaporedno vstavljamo nize opazovanih podatkov s končno rešitvijo. Računalnik tako izučimo in dobimo ES (29).

Niz podatkov s končno rešitvijo imenujemo učeči niz. Ta je lahko numerična ali slikovna. Rešitev je numerična (dvojiška).

V primeru diagnostike IBS so nizi podatkov za posameznega bolnika lahko vsi numerični podatki posamezne ali vseh stopenj diagnostike ali pa npr. scintigrafska slika srca. Končna rešitev je dvojiški rezultat AVA (pristnost IBS: da/ne oz. 1/0) (21, 22, 26).

Računalnik na osnovi končne rešitve vsak podatek ovrednoti (ustrezno obteži). Z naslednjimi učečimi nizi (bolniki) vsakega od teh podatkov dodatno obteži ali ga razbremeni. Število učečih primerov mora večkrat presežati število opazovanih podatkov. Večje kot je učeče število, večja je pričakovana naučenost ES (30).

Postopek učenja se s celotno učečo serijo večkrat ponovi. Med ponavljanjem naučenost ES do neke ponovitve raste, sledi plato in nato prične naučenost padati. Tak sistem je v računalniškem žargonu »prenaučen«, izgubi selektivnost in prekomerno vrednoti nepomembne podatke («šume»). Ena od pomembnih postavk tega učenja je zato prenehanje ob optimalni ponovitvi, ponavadi to pomeni približno 10 učenj (30).

Stopnjo naučenosti se med učenjem ocenjuje s prečnim preverjanjem. Iz učeče serije se oddvoji določeno število (10–50%) primerov (testni primeri), ki se jih vstavi v računalnik brez končne rešitve. Dobljene rezultate se primerja z dejanskimi (30).

Metode strojnega učenja

Ločimo osnovne in kompleksne metode SU (23, 27). Kot je razvidno iz spodaj navedenih primerov, so principi delovanja teh metod zelo raznoliki.

Nekaj osnovnih metod strojnega učenja

Odlčitveno drevo (angl. *decision tree*). V fazi učenja program izdelava odlčitveno drevo s končno diagnozo. V fazi uporabe se vsak opazovani znak na vsakem razpotju usmeri proti 0 ali 1 glede na svojo vrednost (pozitiven ali negativen), po tem načelu sledi do naslednjega razpotja. Rezultat je razmerje med številom ponovitev 0 in 1 (npr. 0,87). Ta odraža verjetnost pojava (npr. bolezni) (23, 31) k-najbližjih sosedov (angl. *k-nearest neighbours*). Računalnik za nov dani primer v shranjeni množici učnih primerov poišče najbolj podobnega. Za vsak primer izračuna naklon premice verjetnosti – k. Rešitev je rezultat (npr. diagnoza) primera z najbližjim k v ekspertni bazi (32).

Nevronske mreže. Nevronske mreže posnemajo delovanje sinaps v možganih (33). Vsak vstavljeni podatek je svoj nodus, povezan z vsemi ostalimi nodusi, tudi večnivojsko. V fazi učenja se vsak nodus ustrezno obteži, vsak od ostalih nodusov ga lahko obteži ali razbremeni (npr. zmerno obtežen nodus NAP zelo obteži nodus kajenje, negativen rezultat OET oba nodusa razbremeni). Vsaka učeči niz vpliva na težo posameznega nodusa. Izhodni podatek je končna teža nodusa (med 0 in 1) (23, 30).

Kompleksni sistemi strojnega učenja

Posamezne metode so lahko poljubno kombinirane, lahko so vezane zaporedno ali večnivojsko. Druga možnost je kombinacija s statističnimi metodami, z verjetnostnim računom, ki temelji na Bayesovi postavki pred- in potestne verjetnosti (Bayesov klasifikator) (33), z multivariantno analizo, z drugimi matematičnimi metodami. Nekateri primeri teh metod so: Bayesov klasifikator, kjer ločimo naivnega in seminaivnega; C, ki se deli na C 1-C 10, z vrsto podsistemov, označenih z decimalkami (npr. C 5,5), itd.

Naivni Bayesov klasifikator (BAYES). Predpostavlja pogojno neodvisnost vrednosti različnih atributov pri danem razredu. Naloga učnega algoritma je s pomočjo učne množice podatkov približati verjetnosti na desni strani enačbe. Znanje BAYES je torej tabela približkov apriornih verjetnosti razredov in tabela pogojnih verjetnosti pri dani vrednosti atributa (23).

Uporaba strojnega učenja v diagnostiki ishemične bolezni srca

Potrebe po diagnostiki in zdravljenju IBS presegajo razpoložljiva denarna sredstva. Zvišana točnost preiskav zmanjša potrebo po nadaljnjih preiskavah in tako posredno omogoča diagnosticiranje več ljudi (9).

Diagnostična točnost metod SU ponekod že presega človeško, v prihodnosti je pričakovati, da bo s tehničnim razvojem še naraščala. Metode strojnega učenja se v rutinski klinični diagnostiki danes uporabljajo zgolj izjemoma (16).

NAMEN IN HIPOTEZE

Naša raziskava predstavlja poskus uporabe metod SU v interpretaciji rezultatov OSSM v diagnostiki IBS, s predpostavko, da bi to utegnilo zvišati diagnostično točnost preiskave.

Namen naše raziskave je bil izbrati in (iz)učiti primeren program SU za izdelavo ES. Nato smo želeli preveriti njegovo diagnostično vrednost v interpretaciji rezultatov OSSM.

Oblikovali smo dve hipotezi:

- Interpretacija numeričnih rezultatov OSSM z odločanjem z ES »Naivni bajsi I« ima višjo

diagnostično točnost kot interpretacija s standardnim načinom odločanja.

- Interpretacija slikovnih rezultatov OSSM z odločanjem z ES »Naivni bajsi II« ima višjo diagnostično točnost kot interpretacija s standardnim načinom odločanja.

METODE

Raziskava je potekala s soglasjem Komisije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje RS.

Bolniki

V raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili v sklopu diagnostike IBS obravnavani na Kliniki za nuklearno medicino Kliničnega centra v Ljubljani (KNM KC) med 1. 1. 2001 in 31. 12. 2004. Vsak od teh bolnikov je izpolnjeval vse kriterije za uvrstitev v raziskavo, ki smo jih predhodno določili (tabela 1).

Tabela 1. Kriteriji za uvrstitev v raziskavo. IBS – ishemična bolezen srca, OET – obremenitveno EKG-testiranje, OSSM – obremenitvena scintigrafija srčne mišice, AVA – angiografija venčnih arterij, AP – angina pektoris, MI – infarkt srčne mišice.

1. V diagnostiki IBS opravljene rutinske preiskave, OET, OSSM in AVA.
2. Vse preiskave so bile opravljene v sklopu iste diagnostične obdelave.
3. Pri bolniku med stopnjami diagnostike ni prišlo do novih dogodkov v zvezi z boleznijo (poslabšanje AP ali MI).
4. Popolnost in dostopnost bolnikove diagnostične dokumentacije.

Potek raziskave

V prvem delu raziskave smo iz arhivirane dokumentacije vsakega bolnika zbrali 55 za IBS značilnih ali z njo povezanih podatkov, ki so bili pridobljeni v sklopu celotne stopenjske diagnostike IBS.

V drugem delu smo najprej izračunali diagnostične vrednosti OSSM s standardnim načinom odločanja. Po izboru in učenju ustreznega programa SU smo izdelali ES za interpretacijo rezultatov OSSM (poimenovali smo ju »Naivni bajsi I in II« – ime namiguje na uporabljen program SU, poimenovanem po slavnem matematiku Bayesu (34)) smo izračunali še diagnostične vrednosti takega načina odločanja. Na koncu tega dela raziskave smo standardni način in ES odločanja medsebojno primerjali.

Podatki iz stopenjske diagnostike ishemične bolezni srca

Rutinske preiskave

Iz zapisov rezultatov rutinskih preiskav bolnika smo zajeli spol, starost, indeks telesne mase (BMI), podatke o dejavnih tveganja: AH, SB, značaj (telesna nedejavnost, stresogenost), hormonski status bolnic (kontracepcija, menopavza), morebitni IBS in možganska kap (CVI) v družini, razvade (kajenje). Opredelili smo tip AP, zabeležili znake, ki bi lahko bili pogojeni z IBS ali popuščanjem srca (palpitacije, dispneja). Opisali smo morebitne pretekle srčne dogodke (MI, PTCA, CABG), v grobem opredelili EKG v mirovanju (ritem, levokračni blok (LKB), ST-spojnica). Ugotovili smo vrednosti maščob in holesterolov v krvi bolnika.

Vse rezultate rutinskih preiskav smo dobili v arhivu Kardiorespiratornega laboratorija (KRL). Podatki so bili pridobljeni v času OET.

Obremenitveno elektrokardiografsko testiranje

Iz tega zapisa smo zajeli: doseženo frekvenco srca (HR), delež najvišje frekvence srca (HRmax), doseženo obremenitev (v W in MET), vrednost dvojnega produkta, HR 1 minuto po obremenitvi, spremembo arterijskega pritiska (sistolčni arterijski pritisk med obremenitvijo (SAPO),istolčni arterijski pritisk v mirovanju (SAPM), diastolični arterijski pritisk med obremenitvijo (DAPM)), diastolični arterijski pritisk v mirovanju (DAPM)), EKG-spremembe (ST-spojnica, motnje ritma), obremenitvene simptome (bolečina, dispneja, utrujenost, omotica).

V sklopu OSSM so imeli vsi bolniki v KRL opravljeno OET po Bruceovem protokolu do predvidene HRmax ali do simptomov. Podatke o OET smo dobili v arhivu KRL.

Obremenitvena scintigrafija srčne mišice

Iz tomografskih slik OSSM smo ločeno numerično opisali scintigrafsko obarvanje/prekrvitev povirja vsake od treh VA (leva sprednja descendenta VA (LAD), leva krožna VA (LCX), desna VA (RCA)). Opazovano področje smo

opisali z 0, če je bilo prekrvljeno normalno, s 4, če je bila zapora popolna, vmesna stanja pa z 1, 2 in 3.

Ločeno smo po enakem načelu opisali obremenitveni scintigram in scintigram v mirovanju, v celoti z osmimi številkami. Vse podatke smo zbrali iz arhiva opisov diagnostičnih obravnav KNM.

Angiografija venčnih arterij

AVA je bila v naši raziskavi referenčna preiskava. Bolnike smo na podlagi opisa angiograma VA razdelili na koronarografsko pozitivne, če je bila prisotna vsaj 50 % zožitev premera ene ali več glavnih VA ali njihovih proksimalnih vej, in koronarografsko negativne, če je bila zožitev manjša ali je ni bilo.

Vsi bolniki so bili v času AVA hospitalizirani na Kliničnem oddelku za kardiologijo. Rezultate AVA smo izpisali iz ustreznih arhiviranih popisov zdravljenja.

Diagnostična vrednost obremenitvene scintigrafije srčne mišice glede na način odločanja

Standardno odločanje

Ob, Sp in T OSSM s standardnim načinom odločanja smo izračunali s primerjavo rezultatov OSSM z rezultati AVA, ki nam je služila kot standard. Uporabili smo formule za izračun Ob, Sp in T (tabela 2).

Tabela 2. Enačbe za izračun občutljivosti, specifičnosti in točnosti za obremenitveno scintigrafijo srčne mišice (36, 37). a – število bolnikov s pozitivnim izidom obremenitvene scintigrafije srčne mišice (ossm) in pozitivnim izidom angiografije venčnih arterij (ava), b – število bolnikov s pozitivnim izidom ossm in negativnim izidom ava, c – število bolnikov s negativnim izidom ossm in pozitivnim izidom ava, d – število bolnikov s negativnim izidom ossm in negativnim izidom ava.

$$\text{Občutljivost} = a / (a + b)$$

$$\text{Specifičnost} = d / (c + d)$$

$$\text{Točnost} = (a + d) / (a + b + c + d)$$

Strojno učenje in izdelava ekspertnega sistema

Glede na podatke iz literature in s sodelovanjem strokovnjaka s Fakultete za računalništvo

tvo in informatiko Univerze v Ljubljani (FRI) smo izbrali za naš tip podatkov prikladen program SU, imenovan Naivni Bayesov klasifikator (BAYES). Prednosti tega programa so: toleranca odsotnosti posameznih podatkov, sprejem zveznih in nezveznih spremenljivk, prilagojenost posebnostim medicinskih raziskav (11).

ES »Naivni bajsi I«. Program BAYES smo po običajnem načelu SU učili z vsemi numerično opisanimi podatki stopenjske diagnostike IBS, vključno z numerično opisano scintigrafsko sliko srčne mišice in z referenčnim dvojiškim rezultatom AVA (1 – pozitiven, 0 – negativen).

Po učenju smo dobili ES za interpretacijo rezultatov OSSM z numerično podatkovno bazo v diagnostiki IBS. Ta ES smo poimenovali »Naivni bajsi I«. Rezultate smo primerjali z AVA in izračunali Ob, Sp in T OSSM s tem ES.

ES »Naivni bajsi II«. Zbrani digitalni zapisi polarnih slik OSSM so bili na FRI za računalniško branje dodatno obdelani s programom ArTeX (38).

Nato smo učili program BAYES še z obdelanimi digitalnimi zapisi polarnih scintigrafskih slik in z numeričnimi zapisi AVA kot referenčnim podatkom.

Po učenju smo dobili ES za interpretacijo rezultatov OSSM s slikovno podatkovno

bazo v diagnostiki IBS. Ta ES smo poimenovali »Naivni bajsi II«. Rezultate smo primerjali z AVA in izračunali Ob, Sp in T OSSM s tem ES.

Primerjava standardnega načina in ekspertnih sistemov odločanja

Diagnostične vrednosti vseh treh metod smo medsebojno primerjali.

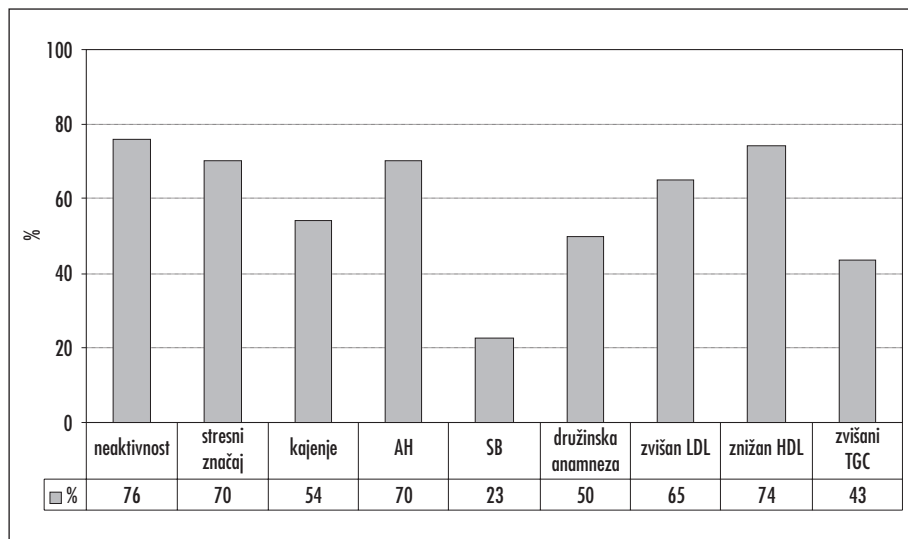
Statistična analiza podatkov

Zvezne spremenljivke, ki so bile normalno porazdeljene, smo opisali s povprečjem in standardnim odklonom (SO). Atributivne spremenljivke smo opisali z deleži.

Za primerjavo parov deležev smo uporabili McNemarov test. Pri testiranju hipotez smo šteli za statistično pomembne tiste ugotovitve, pri katerih je bilo tveganje napake manjše od 5 % ($p < 0,05$).

REZULTATI

V končno analizo smo zajeli 350 bolnikov, ki so bili v sklopu diagnostike IBS obravnavani na KNM KC med 1. 1. 2001 in 31. 12. 2004. Vsi zajeti bolniki so imeli opravljeno celotno stopenjsko diagnostiko IBS in so hkrati izpolnjevali ostale vključitvene kriterije.



Slika 1. Dejavniki tveganja za ishemično bolezen srca. AH – arterijska hipertenzija, SB – sladkorna bolezen, LDL – lipoproteini nizke gostote, HDL – lipoproteini visoke gostote, TGC – trigliceridi.

Tabela 3. Temeljne značilnosti bolnikov. BMI – indeks telesne mase, AP – angina pektoris, MI – infarkt srčne mišice, LKB – levokračni blok, CABG – premostitvena operacija venčnih arterij, PTCA – perkutana transluminalna angioplastika venčnih arterij, † povprečna vrednost, ± standardni odklon.

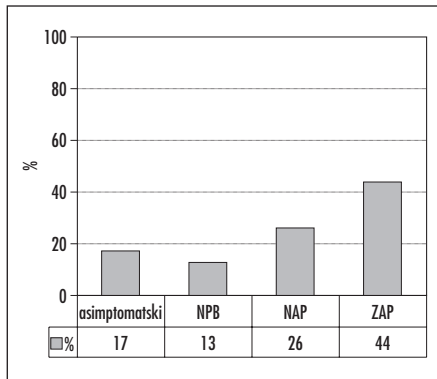
Značilnost	Število	Delež (%)
Vsi bolniki	350	100
Moški	269	76,9
Starost (leta) †	59,3 ± 10	
BMI (kg/m ²) †	27,9 ± 4	
Pomembnejši simptomi		
AP	190	54,4
Palpitacije	142	40,6
Dispneja	239	68,3
Spremljajoče bolezni		
MI	143	40,8
LKB	14	4,0
Predhodni posegi		
CABG	36	10,3
PTCA	104	29,7

Bolniki in rezultati stopenjske diagnostike

Rutinske preiskave

Ugotavljali smo temeljne značilnosti bolnikov. Prikazan je izbor za diagnostiko IBS pomembnejših značilnosti (tabela 3).

Pri bolnikih smo ugotavljali dejavnike tveganja za IBS. Prikazani so deleži bolnikov z vsakim od dejavnikov (slika 1).



Slika 2. Tip prsne bolečine. NPB – neznačilna prsna bolečina, NAP – neznačilna angina pektoris, ZAP – značilna angina pektoris.

Tabela 4. Značilnosti obremenitvenega EKG-testiranja. HR – frekvenca srca, HRmax – najvišja frekvenca srca, W – watt, MET – metabolni ekvivalent, SAPM – sistolični arterijski pritisk v mirovanju, DAPM – diastolični arterijski pritisk v mirovanju, SAPO – sistolični arterijski pritisk med obremenitvijo, DAPO – diastolični arterijski pritisk med obremenitvijo, † povprečna vrednost, ‡ standardni odklon.

Značilnost	X†	SO‡
Dosežena HR (min ⁻¹)	126,6	22
Delež HRmax (%)	78,9	13
Dosežena obremenitev (W)	116,5	42
Dosežena obremenitev (MET)	5,8	2
HR 1 min po obremenitvi (min ⁻¹)	100,1	20
SAPM (mmHg)	140,3	22
DAPM (mmHg)	88,3	13
SAPO (mmHg)	185,5	34
DAPO (mmHg)	92,1	14
Dvojni produkt (HR · SAPM) (mmHg · min ⁻¹)	23707,6	6590

Prikazali smo deleže bolnikov, ki niso kazali simptomov in bolnikov z vsakim od tipov prsne bolečine (slika 2).

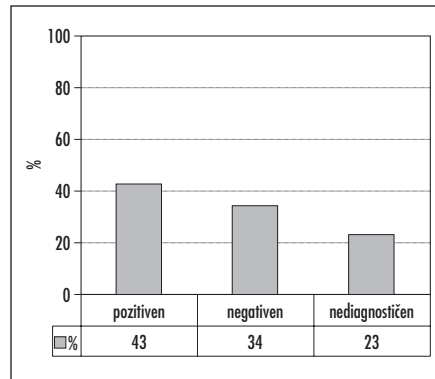
Obremenitveno elektrokardiografsko testiranje

Ugotavljali smo posamezne značilnosti OET bolnikov (tabela 4).

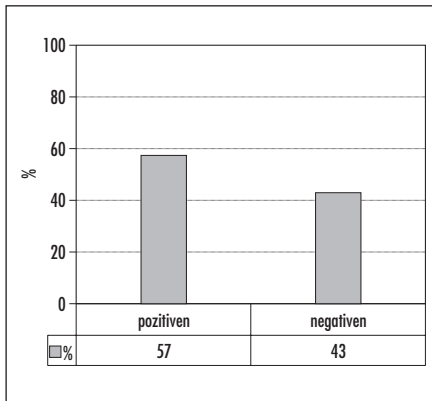
Bolnike smo razvrstili glede na izid OET (slika 5).

Obremenitvena scintigrafija srčne mišice

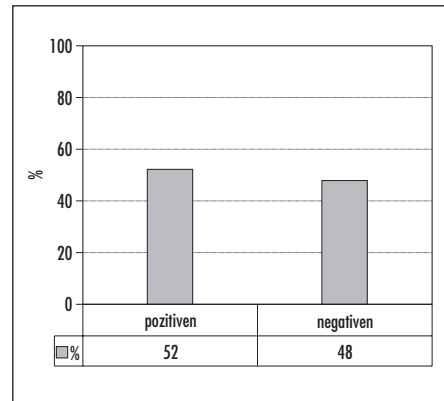
Iz rezultata OSSM smo ugotavljali črpalno funkcijo levega prekata (tabela 5).



Slika 3. Izid obremenitvenega EKG-testiranja.



Slika 4. Izid obremenitvene scintigrafije srčne mišice.



Slika 5. Izid angiografije venčnih arterij.

Bolnike smo razdelili glede na izid OSSM (slika 4).

Angiografija venčnih arterij

Bolnike smo razdelili glede na izid AVA (slika 5).

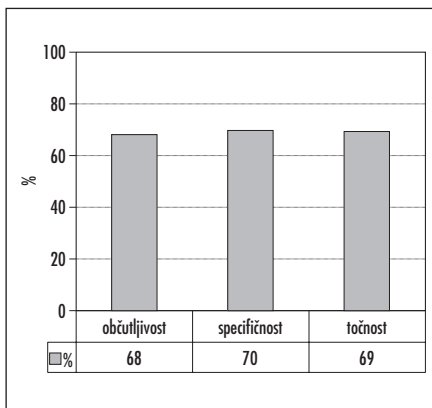
Tabela 5. Črpalna funkcija levega prekata. LVEF – iztisni delež levega prekata, EDV – končni diastolni volumen levega prekata, † povprečna vrednost, ‡ standardni odklon.

Značilnost	X†	SO‡
LVEF (%)	55,8	13
EDV (mL)	115,1	56,3

Diagnostična vrednost obremenitvene scintigrafije srčne mišice glede na način odločanja

Standardno odločanje

Izračunali smo Ob, Sp in T OSSM s standardnim načinom odločanja (tabela 2, slika 6).

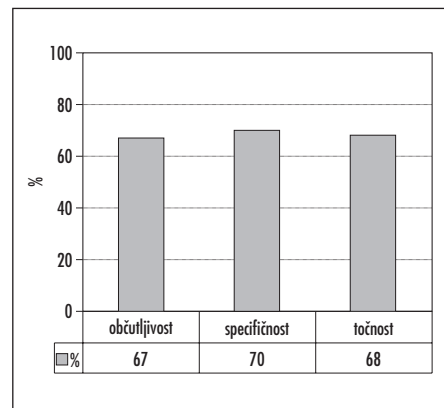


Slika 6. Diagnostična vrednost obremenitvene scintigrafije srčne mišice s standardnim načinom odločanja.

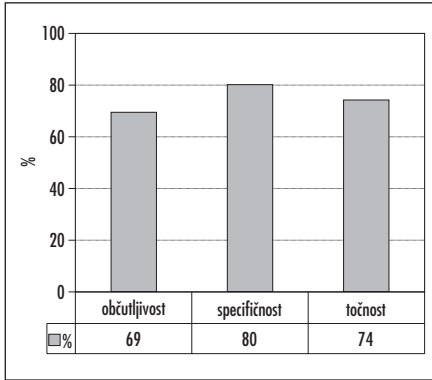
Odločanje s pomočjo ekspertnih sistemov

Ekspertni sistem »Naivni bajsi I«

Izračunali smo Ob, Sp in T OSSM z odločanjem z ES »Naivni bajsi I« (tabela 2, slika 7).



Slika 7. Diagnostična vrednost obremenitvene scintigrafije srčne mišice z odločanjem z ekspertnim sistemom »Naivni bajsi I«.



Slika 8. Diagnostična vrednost obremenitvene scintigrafije srčne mišice z odločanjem z ekspertnim sistemom »Naivni bajsi II«.

Ekspertni sistem »Naivni bajsi II«

Izračunali smo Ob, Sp in T OSSM z odločanjem z ES »Naivni bajsi II« (tabela 2, slika 8).

Primerjava standardnega načina in ekspertnih sistemov odločanja

Primerjali smo Ob, Sp in T med OSSM standardnega načina odločanja z vsakim od obeh ES (»Naivni bajsi I« in »Naivni bajsi II«). Prag statistične pomembnosti ($p < 0,05$) presežata le višji Sp in T pri ES »Naivni bajsi II« (slika 9).

$p < 0,05$ pri primerjavi specifičnosti ES »naivni bajsi II« s specifičnostjo vsakega od ostalih načinov odločanja in pri primerjavi

točnosti ES »naivni bajsi II« s točnostjo vsakega od ostalih načinov odločanja. Pri vseh ostalih primerjavah je $p > 0,05$. Za izračun vrednosti p smo uporabili McNemarov test.

RAZPRAVLJANJE

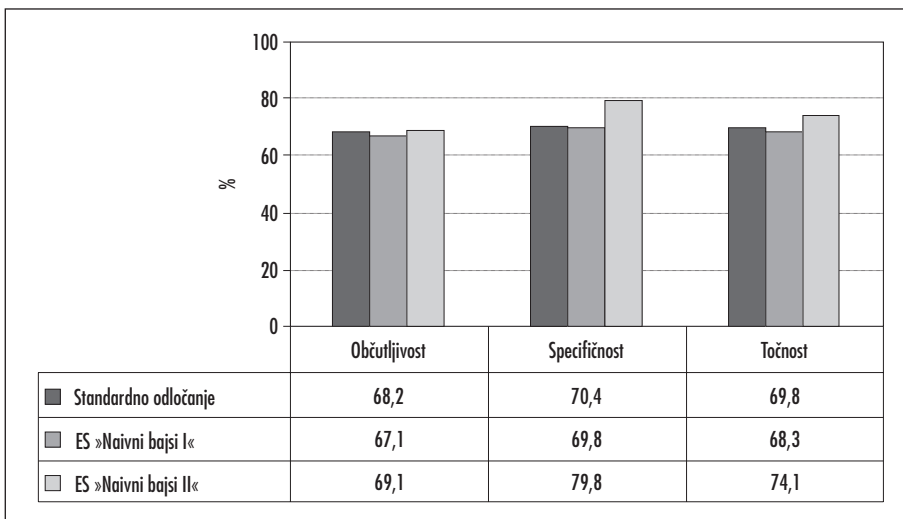
Bolniki in rezultati stopenjske diagnostike

Za obdobje med 1. 1. 2001 in 31. 12. 2004 smo izbrali vse bolnike (okrog 450), ki so imeli v tem času v KC opravljeno celotno stopenjsko diagnostiko IBS. Od teh je le 350 bolnikov izpolnjevalo vse kriterije za uvrstitev v raziskavo (tabela 1). Velika večina, ki ni izpolnjevala uvrstitvenih kriterijev in je bila zato izločena, ni imela popolne dokumentacije ali ta ni bila v celoti dostopna. Datum opazovanega obdobja je na eni strani vezan na zagon nove scintigrafske opreme na KNM in z njim ne dovolj primerljivimi podatki s prejšnje opreme, na drugi pa na dogovorjen zaključek raziskave.

Diagnostična vrednost obremenitvene scintigrafije srčne mišice glede na način odločanja

Standardno odločanje

Za OSSM s standardnim načinom odločanja smo izračunali Ob 68 %, Sp 70 % in T 69 %.



Slika 9. Primerjava diagnostičnih vrednosti vseh treh opazovanih metod. ES – ekspertni sistem.

Naši rezultati odstopajo od referenčnih za to preiskavo. Po podatkih v literaturi in glede na mesto OSSM v diagnostiki IBS, bi se ti morali gibati okoli 90%. V zbranim seznamu najdemo za OSSM opravljeno v naših pogojih (isti radioizotop, primerljiva scintigrafska oprema) razpon točnosti od 72% do 95% (15, 39, 40).

Razlogi naših, v tem oziru slabih rezultatov, bi lahko bili:

1. Od približno 4–5 tisoč koronarografiranih v KC v opazovanem obdobju je le približno 450 bolnikov (10%) imelo opravljeno celotno stopenjsko diagnostiko IBS. To kaže, da gre v opazovani skupini za diagnostično zahtevno skupino, z opravljenim nadpovprečnim obsegom diagnostike.
2. Iz naše skupine je 40,8% bolnikov pred opazovano diagnostiko prebolelo MI, 10,3% jih je imelo predhodno opravljeno CABG, 29,7% PTCA, pri 26% je šlo za večžilno bolezen VA.
Srednja, scintigrafsko ocenjena iztisni delež in končni diastolni volumen sta bila oba na meji normale. Zaradi MI pri 40,8% bolnikov je bil pri njih scintigram slabše čitljiv. Bolezen najmanjših žil je vidna scintigrafsko, ne pa koronarografsko (viden je scintigrafski izpad ob navidezno normalnem koronarogramu).
3. Bolnike smo, kot referenco za določanje diagnostične točnosti OSSM in za učenje ES, razvrstili v koronarografsko pozitivne in negativne. V pozitivno skupino smo uvrstili bolnike, ki so imeli vsaj 50% zožitev premera ene ali več VA, v negativno pa, če je bila zožitev manjša ali je ni bilo. Morebitnega predhodnega MI ob manjši ocenjeni zožitvi nismo upoštevali. Te bolnike smo v kontekstu raziskave označili za zdrave.
4. Dobro razvit kolateralni obtok ob popolni zaporu VA ima lahko za posledico scintigrafsko normalno prekrvljeni srčni mišiči, dejansko pa gre za popolno zaporo arterije.

Odločanje s pomočjo ekspertnih sistemov »Naivni bajsi I« in »Naivni bajsi II«

Za ES »Naivni bajsi I«, ki je bil izučen za odločanje na podlagi numeričnih rezultatov celotne stopenjske diagnostike in OSSM, smo izračunali naslednje diagnostične vrednosti:

Ob 67%, Sp 70% in T 68%. Tak rezultat je glede na podatke iz literature pod pričakovanim (30).

Za ES »Naivni bajsi II«, ki je bil izučen za odločanje na podlagi slikovnih rezultatov OSSM, smo izračunali naslednje diagnostične vrednosti: Ob 69%, Sp 80% in T 74%. Rezultati, dobljeni s tem ES, so v skladu z našimi pričakovanji in nad pričakovanjem glede na rezultate v literaturi (32, 41, 42).

Primerjava standardnega načina in ekspertnih sistemov odločanja

Diagnostična vrednost OSSM z odločanjem z ES »Naivni bajsi I«, ki je bil izučen na osnovi 55 z IBS povezanih numeričnih podatkov, kaže statistično nepomembno zaostajanje za diagnostično vrednostjo OSSM standardnega načina odločanja. To se sklada z nekaterimi podatki iz literature (31). ES »Naivni bajsi I« se s tem izkazuje kot še ne povsem (do)z(o)rel za uporabo v diagnostične namene.

Spodbudni pa so rezultati ES »Naivni bajsi II«, izučenega za interpretacijo slikovnih rezultatov. V primerjavi s standardnim načinom odločanja je Ob s tem sistemom porasla za 0,9%, Sp za 9,4% in T za 4,3%. Razlika je statistično značilna pri porastu Sp in T ($p < 0,05$). To pri opazovani populaciji 350 bolnikov pomeni, da bi dodatnih 33 bolnikov brez statistično značilne IBS tak sistem prepoznal kot zdrave, tri dodatne z IBS kot bolne. Pri opazovani skupini bi zato AVA odpadla pri 36 ljudeh (oz. pri 10% vseh), kar bi pomenilo velik finančni prihranek in večjo dostopnost AVA.

ES »Naivni bajsi II« se zdi obetaven. Poleg zelo dobrih poskusnih rezultatov je njegova prednost tudi v relativni enostavnosti. Sistem potrebuje le vgradnjo ES v računalnik in nato še prenos scintigrafske slike v računalnik.

Glede na reference so nekateri programi SU bolj prikladni za učenje z numeričnimi podatki in njihovo interpretacijo, drugi za slikovne (25). Čeprav v opisu programa BAYES tega podatka nismo zasledili, iz rezultatov sklepamo, da bi lahko bil bolj učljiv za slikovno kot numerično bazo podatkov.

Razlog dobljenih dobrih rezultatov z ES »Naivni bajsi II« je lahko tudi v ustreznem preoblikovanju učee slikovne baze. Uporabljen je bil program ArTeX, ki deluje na principu

Fourierjeve transformacije (analogno digitalna pretvorba podatkov) (42). V opisih metod v drugih poročilih nismo zasledili podatka o podobnih postopkih.

Dodatna prednost ES »Naivni bajsi II« je tudi, da je s slikovnim učenjem v primerjavi z numeričnim bistveno manj dela.

V literaturi smo našli poročilo o raziskavi, ki je bila po obsegu, načinu in uporabljenih metodah precej podobna naši, podobni so tudi rezultati. Klinična točnost za scintigrafijo je pri skupini 490 bolnikov znašala s standardnim odločanjem 73 %. Preskušeni sta bili dve metodi SU, nevronske mreže in k-najbližjega sosedu. Z nevronskimi mrežami se je točnost zvišala na 74 %, z metodo k-najbližjega sosedu se je znižala na 72,5 % (43).

Perspektive strojnega učenja v medicini

Prva pričakovana prednost odločanja s SU je njegova avtomatizacija. Številna so poročila o rutinski uporabi metode pri enostavnejših aplikacijah z malo spremenljivkami (znana rutinska aplikacija je npr. štetje krvnih elementov v laboratorijski medicini itd.).

Druga pričakovana prednost je večja moč odločanja in z njo povezana večja točnost. Sistem namreč, za razliko od človeka, sočasno interpretira poljubno število podatkov, pri čemer na odločitev nima vpliva čustvena komponenta odločanja. Oboje je pogosta človeška omejitev (44).

V klinično diagnostiko prodira računalniška znanost nekoliko počasneje. Delno zaradi potrebne natančnosti odločanja, verjetneje pa tudi, ker zdravniki slabše poznajo to področje. SU se glede na reference že rutinsko pojavlja v laboratorijski medicini, v drugih vejah medicine je, glede na številne reference, aplicirano predvsem študijsko. Vendar pa Lindahl že leta 1999 navaja da »so se umetne nevronske mreže, ki so sposobne asistirati zdravnikom pri ocenjevanju prekrvitvenih scintigramov izkazale kot zelo vredne« (43).

Znanih je več poročil o poskusih aplikacije SU v interpretaciji rezultatov OSSM (25, 43, 45, 46). Glede na poročila se poskusi v glavnem izvajajo z nevronskimi mrežami ali njihovimi izpeljankami, v dveh poročilih smo zasledili uporabo programa k-najbližjega sosedu (31, 32, 43). Pristop k načinu učenja je

glede na uporabljeno metodo različen. V številnih poročilih je učenje slikovno, lahko s tomografskimi ali polarnimi slikami, le v treh poročilih je bilo učenje z numerično in slikovno opisanimi scintigrami (30, 31, 41), v enem so bili uporabljeni samo numerični podatki (41).

Rezultati, dobljeni s SU, so glede na poročila v glavnem v območju standardnih (43), redko jih statistično značilno presegajo (30). Nismo zasledili poročila, kjer bi bili navedeni rezultati statistično značilno slabši od standardnih.

Pomen raziskave

Izboljšanje diagnostične točnosti OSSM, ki je najvišja neinvazivna stopnja v diagnostiki IBS, bi prispevalo k zgodnejši diagnozi IBS, zaradi zmanjšane potrebe po nadaljnji diagnostiki pa tudi k njeni večji dostopnosti. Naša raziskava predstavlja poskus uporabe metod SU v interpretaciji rezultatov OSSM s predpostavko, da bi to utegnili zvišati diagnostično točnost preiskave.

V raziskavi smo vsaj delno potrdili začetno predpostavko. Za uporabljeno metodo SU, ki smo jo po učenju poimenovali ES »Naivni bajsi II«, smo na veliki skupini bolnikov dokazali, da ta metoda SU pomembno izboljša diagnostično točnost interpretacije rezultatov OSSM. Naši rezultati vsekakor terjajo nadaljevanje raziskave (ponovitev na zelo veliki skupini bolnikov). V primeru, da bi bili rezultati potrjeni tudi na zelo veliki skupini bolnikov, bi bila potrebna še multicentrična potrditev, ki bi temu ES odprla pot v klinično prakso, kar bi moral biti končni cilj naše raziskave.

ZAKLJUČKI

Izsledki naše raziskave potrjujejo le drugo od obeh hipotez:

Interpretacija slikovnih rezultatov OSSM z odločanjem z ES »Naivni bajsi II« ima višjo diagnostično točnost kot interpretacija s standardnim načinom odločanja.

Prve hipoteze nismo uspeli potrditi. Interpretacija numeričnih rezultatov OSSM z odločanjem z ES »Naivni bajsi I« v naši raziskavi ni imela višje diagnostične točnosti kot interpretacija s standardnim načinom odločanja, pač pa primerljivo.

ZAHVALA

Najprej najlepša hvala dragemu mentorju as. dr. Cirilu Grošlju, dr. med., za odlično izkušnje raziskovanja in skrbno usmerjanje naših naporov. Hvala prof. dr. Alešu Žem-

vi, dr. med., za mentorstvo pri našem raziskovanju in hvala tudi doc. dr. Matjažu Kukarju s Fakultete za računalništvo in informatiko za vse njegove umetno inteligentne izračune, brez katerih naša raziskava ne bi imela temeljev.

LITERATURA

1. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2005; 111: 3481-8.
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (16): 1685-95.
3. Link N, Tanner M. Coronary artery disease: Part 1. Epidemiology and diagnosis. *WJM* 2001; 174: 257-61.
4. Anderson RN, Smith BL. Deaths: leading causes for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2005; 53 (17): 1-89.
5. Grech ED. ABC of interventional cardiology: Pathophysiology and investigation of coronary artery disease. *BMJ* 2003; 326: 1027-30.
6. Noč M, Mohor M, Žmavc A, et al. Akutni koronarni sindrom. Priporočila za obravnavo v Sloveniji 2005.
7. Gage JE, Hess OM, Murakami T, et al. Vasoconstriction of the stenotic arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. *Circulation* 1986; 73: 865-76.
8. Patterson RE, Horowitz SF. Importance of epidemiology and biostatistics in deciding clinical strategies for using diagnostic tests: a simplified approach using examples from coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1653-65.
9. Anthony D. Diagnosis and screening of coronary artery disease. *Prim Care* 2005; 32 (4): 931-46.
10. White RD, Setser RM. Integrated Approach to evaluating coronary artery disease and ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90 (Suppl): 49-55.
11. Clark AN, Beller GA. The present role of nuclear cardiology in clinical practice. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49 (1): 43-58.
12. Baghdasarian SB, Heller GV. The role of myocardial perfusion imaging in the diagnosis of patients with coronary artery disease: developments over the past year. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20 (5): 369-74.
13. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31 (2): 261-91.
14. Beller GA, Barry LZ. Contributions of Nuclear Cardiology to Diagnosis and Prognosis of Patients With Coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 1465-78.
15. Loong CY, Anagnostopoulos C. Diagnosis of coronary artery disease by radionuclide myocardial perfusion imaging. *Heart* 2004; 90 (Suppl 5): 2-9.
16. Lindahl D, Lanke J, Lundin A, et al. Improved Classifications of Myocardial Bull's eye Scintigram with Computer - based Decision Support System. *J Nucl Med* 1999; 40 (1): 96-101.
17. Hachamovitch R, Berman DS. The use of nuclear cardiology in clinical decision making. *Semin Nucl Med* 2005; 35 (1): 62-72.
18. Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ, et al. Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance: Noninvasive risk stratification and a conceptual framework for the selection of noninvasive imaging tests in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Med* 2006; 47 (7): 1107-18.
19. Anderson HV, King III SB. Modern approaches to the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J* 1992; 123: 1312-23.
20. Kukar M, Groselj C. Transductive machine learning for reliable medical diagnostics. *J Med Syst* 2005; 29 (1): 13-32.
21. Kukar M, Kononenko I, Groselj C, et al. Analysing and improving the diagnosis of ischaemic heart disease with machine learning. *Artif Intell Med* 1999; 16 (1): 25-50.
22. Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JR, et al. Artificial intelligence in medicine. *Ann R Coll Surg Engl* 2004; 86 (5): 334-8.
23. Kononenko I. Inductive and Bayesian learning in medical diagnosis. *Applied Artificial Intelligence*. 1993; 7: 317-37.
24. Pollock BH, Staniloff HM, Diamond GA. Computer-assisted interpretation of noninvasive tests for diagnosis of coronary artery disease. *Cardiovasc Rew Rep* 1983; 4: 367-75.
25. Garcia EV, Cooke CD, Folks RD. Diagnostic performance of an expert system for the interpretation of myocardial perfusion SPECT studies. *J Nucl Med* 2001; 42: 1185-91.
26. Datz FL, Gabor FV, Christian PE, et al. The use of computer-assisted diagnosis in cardiac perfusion nuclear medicine studies: a review. *J Digit Imaging* 1993; 6: 1-15.
27. Sajda P. Machine learning for detection and diagnosis of disease. *Annu Rev Biomed Eng* 2006; 8: 537-65.
28. Pandza H, Masić I. Expert systems in medicine. *Med Arh* 1999; 53 (Suppl 3): 25-7.
29. Metaxiotis KS, Samouilidis JE. Expert systems in medicine: academic exercise or practical tool? *J Med Eng Technol* 2000; 24 (2): 68-72.

30. Grošelj C. Sistem nevronske mreže v diagnostiki ishemične bolezni srca. Disertacija. Ljubljana; 1999: 1–87.
31. Silver DL, Hurwitz GA. The predictive and explanatory power of inductive decision trees: a comparison with artificial neural network learning as applied to the noninvasive diagnosis of coronary artery disease. *J Investig Med* 1997; 45 (2): 99–108.
32. Khorsand A, Haddad M, Graf S, et al. Automated assessment of dipyridamole T1-302 myocardial SPECT perfusion scintigraphy by case-based reasoning. *J Nucl Med* 2001; 42: 189–93.
33. Cross SS, Harrison RF, Kennedy RL. Introduction to neural network. *Lancet* 1995; 346: 1075–9.
34. Bayes T. An essay toward solving a problem a problem in the doctrine of chance. *Philos Trans R Soc Lond* 1763; 53: 370.
35. da Luz PL, Bertini PJ, Favarato D. Noninvasive detection of coronary artery disease – challenges for prevention of disease and clinical events. *Clinics* 2005; 60 (5): 415–28.
36. Chou TM, Amidon TM. Evaluating coronary artery disease noninvasively – Which test for whom? *West J Med* 1994; 161: 173–80.
37. Sonnenblick EH, Ross J, Braunwald E. Oxygen consumption of the heart. Newer concepts of its multifactorial determination. *Am J Cardiol* 1968; 22: 328–36.
38. Marvick TH, D'Hondt AM, Mairesse GH, et al. Comparative ability of dobutamine and exercise stress in inducing myocardial ischaemia in active patients. *Br Heart J* 1994; 72: 31–8.
39. Ogilby JD, Kegel JG, Heo J, et al. Correlation between haemodynamic changes and tomographic sestamibi imaging during dipyridamole induced coronary hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 75–82.
40. Kurgan LA, Cios KJ, Tadeusiewicz R, et al. Knowledge discovery approach to automated cardiac SPECT diagnosis. *Artif Intell Med* 2001; 23: 149–69.
41. Sacha JP, Goodenday LS, Cios KJ. Bayesian learning for cardiac SPECT image interpretation. *Artif Intel Med* 2002; 26: 109–43.
42. Kukar M, Sajn L, Groselj C, et al. Multi-resolution image parametrization in sequential diagnostics of coronary artery disease. *Artif Intell Med. V postopku objave*.
43. Lindahl D, Palmer J, Edenbrandt L. Myocardial SPET: artificial neural network describe extent and severity of perfusion defects. *Clin physiol* 1999; 19: 497–503
44. Quinlan JR. Induction of decision trees. *Machine Learning* 1986; 1: 81–106
45. Hamilton D, Riley PJ, Miola UJ, et al. A feed forward neural network for classification of bull's-eye myocardial perfusion images. *Eur J nucl Med* 1995; 22: 108–15.
46. Lindahl D, Toft J, Hesse B, et al. Scandinavian test of artificial neural network for classification of myocardial perfusion images. *Clin. Physiol* 2000; 20: 253–61.