

Petra Tomše^{1*}, Matej Perovnik^{2*}

Sodobne metode za analizo nuklearno medicinskih slik bolnikov z nevrodegenerativnimi boleznimi

Modern Methods for the Analysis of Nuclear Medicine Images of Patients with Neurodegenerative Diseases

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nevrodegenerativne bolezni, FDG-PET, SPECT, statistična parametrična kartografija, multivariatne metode, presnovna povezljivost, strojno učenje

Nevrodegenerativne bolezni predstavljajo veliko breme za bolnika in njegovo okolico, saj so to kronične, napredujoče in trenutno še vedno neozdravljive bolezni. Ključen korak pri razvoju novih zdravil je raziskovanje objektivnih bioloških označevalcev, s katerimi bi lahko bolezen prepoznali in spremljali učinke zdravljenja že zgodaj v poteku. Za identifikacijo slikovnih bioloških označevalcev lahko uporabimo različne funkcijske slikovne metode, s katerimi lahko zaznamo spremembe v živčnih celicah že pred njihovim odmrtnjem, primer sta slikanji s pozitronsko izsevno tomografijo z radiofarmakom [¹⁸F]fluorodeoksiglukoza in z enofotonsko izsevno tomografijo. Po zajemu slike možganov je zelo pomemben korak analiza pridobljenih podatkov, saj dobimo z enim samim slikanjem ogromno količino informacij oz. podatkov o dogajanju v možganih. Dandanes so najpogosteje v uporabi metode, ki temeljijo na množičnem univariatnem testiranju. Pri takih pristopih se za vsak osnovni element 3D-slike – voksel – ločeno zgradi linearni model in oceni parametre, nato pa ovrednoti modele z uporabo parametričnih statističnih testov, pri katerih se vsak voksel primerja med dvema skupinama neodvisno od preostalih vokselov v možganih. Drugo možnost pristopa k analizi slik predstavljajo multivariatne metode, ki v model vključijo zapletene povezave med posameznimi vokseli, obenem pa nam omogočajo prospektivno kvantifikacijo izraženosti vzorcev, ki so značilni za posamezno bolezen, pri posameznem preiskovancu. Identificirani vzorci lahko zaradi tega služijo kot presnovni biološki označevalci različnih nevrodegenerativnih bolezni. Novejši načini temeljijo na strojnem učenju, pri katerem uporabljamo algoritme, ki se naučijo sposobnosti izvajanja nalog na osnovi preteklih opažanj.

¹ dr. Petra Tomše, univ. dipl. fiz., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; petra.tomse@kclj.si

² Matej Perovnik, dr. med., Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

* Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

ABSTRACT

KEY WORDS: neurodegenerative diseases, FDG-PET, SPECT, statistical parametric mapping, multivariate methods, metabolic connectivity, machine learning

Due to their chronic and progressive nature, neurodegenerative diseases are a large burden for patients and their caregivers with no cure currently available. Objectively determinable biomarkers are necessary for monitoring treatment success and identifying and treating patients already early in the disease course. Different functional neuroimaging modalities can be used for this purpose. Imaging of changes that are present before brain cell atrophy can be done with radiopharmaceutical [^{18}F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography or with single photon emission computed tomography. A key step after image acquisition is the proper analysis of data, especially since an imaging session yields plenty of data about brain activity. Different statistical analytical approaches can be used to properly analyze the data. Methods based on mass univariate testing are the most frequently used. They build a linear model for each unit element of a 3D image – voxel separately, estimate parameters and afterwards parametric statistical tests can be applied for analysis, in which each voxel is compared between two groups independently of other voxels. Alternatively, multivariate methods, which also model complex voxel-wise connections, can be used. Furthermore, the latter enable prospective quantification of specific disease-related patterns on an individual basis. The identified patterns can, therefore, be used as biomarkers for different neurodegenerative diseases. Modern techniques include machine learning with algorithms that learn the ability to execute tasks based on past observations.

UVOD

Med nevrodegenerativne bolezni uvrščamo Alzheimerjevo bolezen (angl. *Alzheimer's disease*, AD) in demenco ter druge demence, Parkinsonovo bolezen (PB) in njej podobne parkinsonizme ter druge, redkejšje bolezni, kot so Huntingtonova bolezen in amiotrofična lateralna skleroza. Za nevrodegenerativne bolezni je značilen postopen propad živčnih celic, katerega predstopnja so kopičenje napačno zviti beljakovin, motena krvni pretok in celična presnova ter motnje v delovanju različnih živčnih prenašalcev in v možganskih omrežjih. Demenca je klinični sindrom, ki prizadene višje živčne funkcije in ima različne vzroke za nastanek. Z izrazom višje živčne funkcije označujemo pet kognitivnih domen: pozornost, pomnjenje, izvrševanje nalog, vidno-prostorske sposobnosti in jezikovne sposobnosti. Najpogostejše nevro-

degenerativne demence so demenca zaradi AD, demenca z Lewyjevim telesci (DLT), demenca ob Parkinsonovi bolezni (PBD) in frontotemporalna demenca (FTD) (1).

PB zaznamuje propad dopaminergičnih živčnih celic globoko v možganih v substanciji nigri (2). Diagnostični kriteriji PB so še vedno popolnoma klinični in se postavijo ob prisotnosti tipičnega znaka akineze, ki pomeni upočasnjenost gibanja – bradikinezije in zmanjšane obsega gibov – ter ob prisotnosti tremorja v mirovanju ali okorelosti (3). Podobno klinično sliko imajo tudi drugi parkinsonizmi. V to skupino bolezni spadajo: multipla sistemska atrofija, progresivna supranuklearna paraliza in kortikobazalna degeneracija (4–6). V začetnih stopnjah bolezni se klinična slika tako med posameznimi demencami kot med parkinsonizmi pogosto prekriva, zaradi česar sta napačna diagno-

za, postavljena pri kliničnem pregledu, in napačno zdravljenje relativno pogosta pojava (7–9). Navkljub podobni klinični sliki omenjenih bolezni pa je potek in trenutni nabor terapije precej različen, zato se pojavlja potreba po objektivnem biološkem označevalcu, s katerim bi lahko že v začetnih stopnjah bolezni zagotovo potrdili določeno obliko parkinsonizma ali demence (9–11).

Pri tem igra pomembno vlogo nuklearna medicina. Značilne spremembe pri določenih nevrodegenerativnih boleznih slikamo z enofotonsko izsevno tomografijo (angl. *single photon emission computed tomography*, SPECT) in s [^{18}F]fluorodeoksiglikozo (FDG) in pozitronsko izsevno tomografijo (angl. *positron emission tomography*, PET), ki edina neposredno prikaže celično presnovo (12).

Nuklearno medicinske slike možganov vidno ovrednotijo specialisti nuklearne medicine v sodelovanju s specialisti nevrologije. V primeru začetnih oblik nevrodegenerativnih bolezni je diagnostika na podlagi slik zahtevna, saj so lahko prisotne le majhne spremembe v presnovi. Uporaba naprednih analitičnih metod ponuja dragoceno dopolnitev vidni analizi (13). Najbolj razširjene so univariatne analize, kot je statistična parametrična kartografija (angl. *statistical parametric mapping*, SPM). S to analizo primerjamo sliko možganov posameznega bolnika ali skupine bolnikov s skupino zdravih preiskovancev kontrolne skupine (14, 15). Pri tem primerjavo izvedemo na ravni neodvisnih osnovnih delov 3D-slike – vokslav. FDG-PET-slike analiziramo tudi z zapletenejšimi mrežnimi analizami, kot je skalirani subprofilni model, osnovan na analizi glavnih komponent (angl. *scaled subprofile model/principal component analysis*, SSM/PCA). Metoda nam omogoči, da iz skupine slik bolnikov z določeno boleznijo in skupine slik zdravih preiskovancev prepoznamo značilne vzorce kovariatne mrežne aktivnosti, ki so

povezani z boleznijo. Uporabljamo tudi novejša načina, ki jih je omogočil razvoj zmogljivejših računalnikov in temeljijo na strojnem učenju, pri katerem v naprednih programskih jezikih napišemo algoritme, ki se naučijo sposobnosti izvajanja nalog na osnovi preteklih opažanj. Namen tega članka je kratka predstavitev omenjenih pristopov, ki lahko služi kot uvod v analizo funkcijskih slik možganov.

FUNKCIJSKO SLIKANJE S POZITRONSKO IZSEVNO TOMOGRAFIJO IN Z ENOFOTONSKO IZSEVNO TOMOGRAFIJO Kaj je pozitronska izsevna tomografija?

Slikanje s PET je bilo razvito v 70. letih prejšnjega stoletja in prvič uporabljeno v 80. letih za prikaz možganske aktivnosti (16). Slikanje s PET spada med nuklearno medicinske preiskave, pri katerih bolniku v telo vbrizgamo radiofarmak, ki ima v molekuli vezan radioaktivni element. Jedro radioaktivnega elementa po določenem času razpade in izseva pozitiven delec – pozitron. Pozitron v svoji neposredni okolici (~1 mm) trči v svoj nasprotno nabit delec – elektron, pri čemer se delca anihilirata, lastni energiji delcev pa se sprostita v obliki para žarkov gama z energijo 511 keV. Žarka gama sta izsevana v nasprotnih smereh in ju zaznamo s kamero PET, ki ima detektorje, sestavljene iz scintilacijskih kristalov, sklopljenih s fotopomnoževalkami.

Iz podatkov, na katerih mestih na detektorskem obroču kamere smo zaznali dva žarka gama ob približno istem času, lahko omejimo lego razpadlega jedra na črto odziva. Pri kamerah, ki omogočajo tudi merjenje razlik časov zaznave preleta žarkov gama iz para (angl. *time of flight*, TOF), pa lahko tudi točneje določimo, kje vzdolž te črte se je zgodila anihilacija. Z obdelavo velikega števila podatkov o zaznanih parihi žarkov gama, njihovi legi in času zaznave

lahko rekonstruiramo sliko porazdelitve molekul radiofarmaka v možganih (17).

Proizvodnja pozitronskih sevalcev za uporabo pri PET-preiskavah poteka v ciklotronu ali jedrskem reaktorju. Pri PET-slikanju se uporabljajo radioaktivni elementi ^{68}Ga , ^{11}C , ^{15}N , ^{15}O in ^{18}F , vezani na različne molekule, ki se bodo v telesu razporedile glede na svoje biološke lastnosti. Tako lahko z različnimi radiofarmaki *in vivo* opazujemo različne biološke značilnosti telesa. Npr. s slikanjem porazdelitve radioaktivno označenega analoga glukoze (FDG) lahko prikažemo zmanjšano presnovo glukoze v možganih, ki ji poenostavljeno pravimo presnovna aktivnost (18). FDG je tudi najpogosteje uporabljan radiofarmak pri PET-slikanju, saj je široko dostopen in ima dovolj dolg razpolovni čas (110 minut), da omogoča dostavo iz nekaj ur oddaljenih centrov s ciklotronom, ima pa tudi relativno ugodno ceno.

FDG-PET-signal odraža sinaptično aktivnost v živčnih celicah in astrocitih v možganih (19–21). Nepravilno delovanje sinaps pri parkinsonizmi in demencah nastopi pred pojavom strukturnih sprememb, zaradi česar je FDG-PET razširjena in priporočena metoda funkcijskega slikanja v klinični praksi pri teh boleznih (13, 22–27).

Kaj je enofotonska izsevna tomografija?

SPECT-slikanje je nuklearno medicinsko tomografsko slikanje, pri katerem uporabljamo predvsem izotopa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in ^{123}I , ki pri radioaktivnem razpadu izsevata po en foton. Za diagnostiko pri slikanju možganov s tema izotopoma označimo perfuzijski radiofarmak $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -heksametilpropilen amin oksim (HMPAO) in ^{123}I -DaTscan (ioflupan). Pri SPECT-slikanju moramo v nasprotju s PET izsevane fotone zaznati skozi kolimatorje. Naprava je nekajkrat cenejša od PET-naprave in priprava SPECT-radiofarmakov je v primerjavi s PET-radiofarmaki enostavnejša, saj v veliki večini poteka v vsakem centru posebej, s pomočjo generatorjev $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ in posebnih radiofarmaceutskih kompletov. Izotopi za slikanje s SPECT imajo daljšo razpolovno dobo ($^{99\text{m}}\text{Tc}$: 6 ur in ^{123}I : 13 ur), kar pogosto olajša logistiko. Kljub temu pa ima PET-slikanje nekaj bistvenih prednosti:

- radiofarmaki so označeni s kemijskimi elementi, ki so naravno prisotni v človeškem organizmu,
- občutljivost detektorja in prostorska ločljivost slike sta boljši in



Slika 1. Napravi za pozitronsko izsevno tomografijo z računalniško tomografijo (angl. *positron emission tomography computed tomography*, PET-CT) in enofotonsko izsevno tomografijo (angl. *single photon emission computed tomography*, SPECT) na Kliniki za nuklearno medicino v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana. Na levi strani je slika PET-CT-naprave Siemens Biograph mCT, ki se uporablja za slikanje z [^{18}F]fluorodeoksiglukozo (FDG). Na desni strani je slika naprave SPECT Siemens Symbia, ki se uporablja za slikanje z izotopoma $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in ^{123}I .

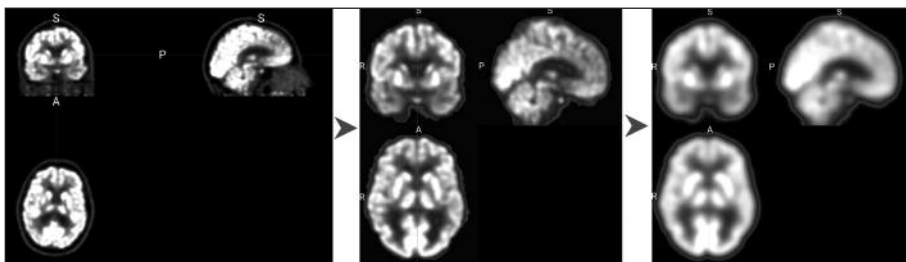
- iz PET-slik je mogoča absolutna kvantifikacija nakopičenega radiofarmaka v izbranih delih telesa.

Moderni PET- ali SPECT-detektorji so del hibridnih PET-CT- (v zadnjem času tudi PET-MRI-) ali SPECT-naprav, s katerimi ob PET- ali SPECT-slikanju posnamemo tudi strukturno CT- ali MRI-sliko, ki s popravkom oslabitve sevanja zaradi prehoda sevanja skozi tkivo omogoča boljše kakovost nuklearno medicinske slike in boljše umestitvijo opazovanih sprememb. Na sliki 1 sta predstavljeni kameri PET-CT in SPECT, ki ju uporabljamo na Kliniki za nuklearno medicino Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana.

Predpriprava pozitronsko izsevno tomografske in enofotonsko izsevno tomografske slike

Pred statistično analizo je treba izvesti predpripravo slike (slika 2). Prvi korak je prostorska normalizacija, pri kateri sliko pretvorimo v standardni anatomski prostor, kot sta npr. Talairachov prostor ali prostor Montrealskega nevrološkega inštituta (28, 29). Možgani različnih preiskovancev imajo podobno anatomijo, vendarle pa se razlikujejo v velikosti, obliki, topografiji

možganske skorje in v položaju ter morfologiji globokih struktur. Cilj prostorske normalizacije je s translacijo, rotacijo, skaliranjem in nelinearnimi deformacijami poravnati funkcijsko enake možganske regije na slikah, ki so vključene v analizo. To nam omogoča, da lahko določen voksel ali regijo (z izrazom regija poimenujemo funkcijsko ali anatomsko opredeljeno področje, ki ga sestavlja več vokslov) primerjamo med preiskovanci, ter tudi, da o izsledkih raziskav poročamo s koordinatami (x, y in z) standardnega anatomskega prostora in s tem olajšamo sporazumevanje v znanstveni skupnosti. Za normalizacijo v standardni anatomski prostor lahko uporabimo predloge ali tkivne verjetnostne karte (angl. *tissue probability maps*, TPM), ki za postopek normalizacije uporabljajo znanje o tem, kako pogosto pričakujemo različna tkiva na določenem mestu standardnega prostora. Za normalizacijo v standardni prostor SPECT- in PET-slik navadno uporabimo predloge, ki so zgrajene iz večjega števila slik bolnikov in zdravih preiskovancev, TPM pa uporabimo za odstranitev motečih delov, ki niso bistveni za analizo, kot je npr. lobanja (30). Z normalizacijo popravimo večje razlike med možgani preiskovancev. Pri naslednjem koraku – glajenju (angl. *smoothing*) – odpravimo še manjše



Slika 2. Predpriprava slike, pridobljene s pozitronsko izsevno tomografijo in radiofarmakom [¹⁸F]fluorodeoksiglukozo (angl. *positron emission tomography and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose*, FDG-PET) slike (prostorska normalizacija v standardni anatomski prostor in glajenje). Na levi strani je FDG-PET-slika možganov. Na sredini je ista slika po prostorski normalizaciji v standardni anatomski prostor in odstranitvi lobanje. Viden je zamik sredine in poravnava slike ter ustrezen popravek nekaterih anatomskih značilnosti (npr. velikost in oblika možganov). Na desni je ista slika po glajenju z $10 \times 10 \times 10$ mm Gausovim jedrom, ki jo lahko uporabimo za statistično analizo.

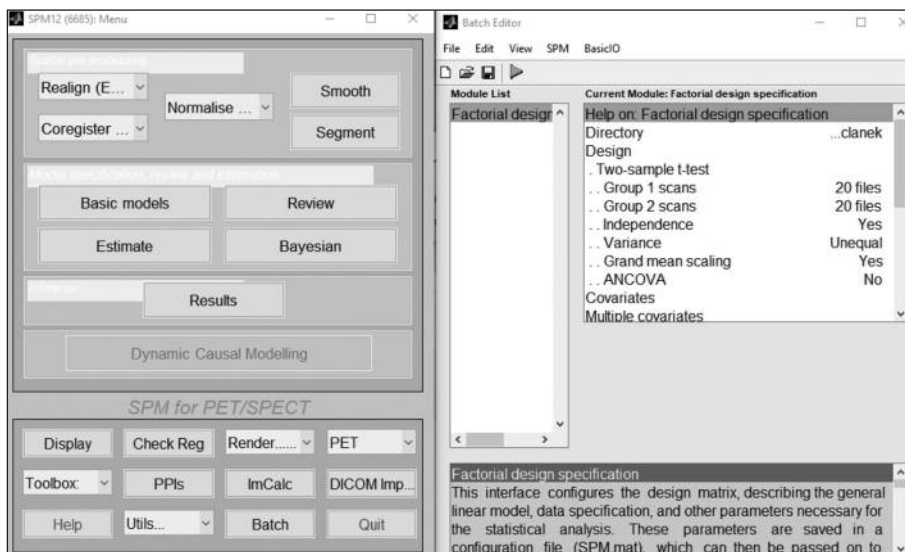
razlike med preiskovanci oz. napake v registraciji ter zmanjšamo šum. Slike gladimo s 3D-Gaussovimi jedrom (angl. *Gaussian kernel*) vnaprej izbrane širine na polovici višine (angl. *full width at half maximum*, FWHM), navadno uporabimo jedro dimenzij 8–10 mm. Izbor dimenzije jedra je pomemben tudi zato, ker povečamo občutljivost zaznavanja sprememb, ki ustrezajo širini filtra – t. i. teorem ujemaajočega se filtra (angl. *matched filter theorem*) (14). Tipično se pri analizi usmerimo na velikost signala v regiji, ki je večja od posameznega voksla. Ustrezni predpripravi sledi analiza slik. V raziskovalni in klinični rabi uporabljamo več različnih metod za analizo nuklearno medicinskih slik.

V vsakodnevni klinični praksi se zdravniki še vedno pogosto zanašajo na vidno oceno slike, brez uporabe statističnih analiz (31). Na raziskovalnem področju in vse pogosteje tudi v klinični rabi pa zdravniki bolnikove slike ocenijo šele potem, ko so le-te analizirane vsaj z eno izmed metod univariatnih analiz. Dva najpogosteje uporabljena primera takšne analize sta SPM in

tridimenzionalna ploskovna statistična projekcija (angl. *three-dimensional statistical surface projection*, Neurostat®) (32, 33). V zadnjem času se veliko raziskovalnega napora usmerja tudi v moderne multivariatne pristope (34).

STATISTIČNA PARAMETRIČNA KARTOGRAFIJA

SPM je statistična metoda za proučevanje slik možganov različnih modalitet, kot so funkcijska magnetna resonanca (angl. *functional magnetic resonance imaging*, fMRI), strukturna MRI, SPECT in PET (32). Poleg tega, da kratica SPM predstavlja postopek statistične analize, je to tudi oznaka za programski paket, ki ga v okviru programskega okolja Matlab uporabljamo za izvedbo te analize ter tudi za predpripravo slik, ki je opisana v poglavju Predpriprava pozitronsko izsevno tomografske in enofotonsko izsevno tomografske slike (35, 36). S programskim paketom SPM lahko izvajamo analize z uporabo preprostejšega, a manj prilagodljivega grafičnega vmesnika (slika 3) ali pa do funkcij za predpripravo



Slika 3. Zasnova analize z grafičnim vmesnikom programskega paketa statistične parametrične kartografije (angl. *statistical parametric mapping*, SPM).

slik dostopamo s skripto, napisano v Matlab okolju, za pripravo katere potrebujemo nekaj računalniškega predznanja.

Z metodo SPM najpogosteje iščemo razlike med dvema skupinama slik možganov in tako ugotavljamo področja v možganih s pomembno spremenjeno aktivnostjo. Primerjamo lahko skupino zdravih preiskovancev in skupino bolnikov z določeno boleznijo, preverjamo napredovanje bolezni pri isti skupini bolnikov ali pa primerjamo skupino bolnikov pred terapijo in po terapiji. Pri tem ugotavljamo področne razlike ali spremembe, ki so povezane z določeno funkcijo možganov, njihovo specializacijo ali boleznijo. Primerjamo lahko tudi skupini slik, ki sta pridobljeni iz istih osnovnih podatkov iz SPECT- ali PET-kamere, a pripravljene po dveh tehnično različnih postopkih, npr. z različnimi postopki rekonstrukcije podatkov, zajetih s kamero, z različnimi postopki prostorske normalizacije slik in z različnimi postopki glajenja slik. Rezultat primerjave so statistične parametrične karte (angl. *statistical parametric maps*).

Program SPM lahko uporabimo tudi za računske operacije na slikah možganov, kot npr. za odštevanje slik istega bolnika v dveh stanjih, za množenje ali deljenje slike z določenim številom in s tem skaliranje intenzitete na slikah ali za pripravo maske izbranih možganskih regij za dodatne analize slik.

Analiza slik s statistično parametrično kartografijo

Analizo slik z metodo SPM lahko z nekaj izkušnjami dokaj preprosto izvedemo preko grafičnega vmesnika (slika 3), v katerem izberemo glavne parametre analize. Razumevanje delovanja metode pa temelji na splošnem linearnem modelu, pri katerem zgradimo statistični model, ki opisuje signal v vsakem vokslu:

$$Y = X\beta + \varepsilon \quad (1).$$

V enačbi 1 je Y vektor, v katerem so zapisana vsa opažanja oz. meritve v določenem vokslu za vse preiskovance, ki vključujejo signal, povzročen s proučevanim stanjem preiskovanca, vpliv predpriprave slik ter druge nenadzorovane učinke, $X\beta$ predstavlja napoved aktivnosti glede na zasnovano raziskavo oz. poskus, ε je šum oz. napaka modela. Matrika X ima dimenzije $N \times p$, kjer vsaka vrstica (N) predstavlja eno sliko, vsak stolpec pa eno neodvisno spremenljivko (p) in opisuje naš model, hipotezo ter izbrane parametre analize. Matrika β ima dimenzije $p \times 1$ in vsebuje parametre modela, ki jih želimo oceniti. V primeru, da primerjamo dve skupini (neodvisna spremenljivka p je kategorična in vnaprej poznana), bo matrika X vsebovala vrednosti, ki odražajo, v katero skupino spada posamezna slika, npr. 0 za bolnike in 1 za zdrave preiskovance. Za oceno parametrov modela uporabimo metodo najmanjših kvadratov ostankov.

Model ovrednotimo z enim izmed univariatnih parametričnih statističnih testov, in ker test izvedemo na ravni vokslav in je izvedenih testov veliko, se tej metodi reče tudi množično univariatno testiranje. Pri ugotavljanju razlik med dvema skupinama pogosto uporabimo Studentov t-test za dva vzorca (angl. *two-sample t-test*). S t-testom na ravni vsakega voksla primerjamo razliko aritmetične povprečne aktivnosti in skupne variance med skupinama in izračunamo testno statistiko, ki sledi Studentovi porazdelitvi ob predpostavki, da ničelna hipoteza drži. Ničelna hipoteza v našem primeru pomeni, da med istoležnima voksloma iz dveh različnih skupin slik ni razlik. Testno statistiko (t -vrednost) lahko upodobimo na ravni vsakega voksla in taka slika predstavlja statistično parametrično karto. Pred izvedbo analize določimo prazno vrednost (α), pod katero bomo zavrnilni ničelno hipotezo in dva voksla sprejeli kot statistično značilna. Prazno vrednost in pripadajočo p -vrednost določimo glede na raziskovalno vprašanje (14).

Prikaz rezultatov analize slik s statistično parametrično kartografijo

Rezultat primerjave dveh skupin slik z metodo SPM navadno prikažemo na dva načina. S programom SPM lahko izpišemo tabelo s koordinatami vokslov, v katerih smo našli statistično najpomembnejše razlike med skupinama slik, ali pa izrišemo statistično parametrično karto, na kateri so na predlogi slike možganov obarvana področja, v katerih je razlika v aktivnosti med dvema skupinama slik statistično značilna, barvni toni pa pri tem odražajo številske vrednosti (npr. t-vrednosti) (14).

O vokslih, ki jih bomo izpisali ali izrišali, se odločimo s statističnim sklepanjem (angl. *statistical inference*), s tem da določimo α -prazno vrednost, ki predstavlja verjetnost, da bomo zavrnilo ničelno hipotezo, čeprav le-ta drži – zgodovinsko gledano se za α po navadi izbere 5% (37).

Statistično sklepanje lahko izvedemo na ravni vokslov in za statistično značilne sprejmemo vse voksle, ki so nad vnaprej določeno prazno vrednostjo, lahko pa tudi na ravni gruč, ko za statistično značilne sprejmemo le tiste voksle, ki so del večjih gruč vokslov (vnaprej postavljena prazna vrednost gruče). V obeh primerih pa za statistično značilne sprejmemo le voksle, pri katerih je izračunana p-vrednost manjša od vnaprej določene α -prazne vrednosti. Sklepanje na ravni vokslov je bolj prostorsko specifično, medtem ko je sklepanje na ravni gruč občutljivejše, prostorska specifičnost pa je pri tem slabša.

Tipična slika možganov je sestavljena iz več 100.000 vokslov, ki med seboj niso neodvisni, in ker v procesu SPM-analize prav vsak voxel primerjamo med skupinama slik, pri oceni statistične značilnosti naletimo na problem večkratnih primerjav. Pri velikem številu izvedenih statističnih testov se namreč močno poveča možnost napake prvega tipa, kar pomeni, da zavrne- mo ničelno hipotezo, čeprav ta drži – lažno

pozitivne najdbe. Kot že omenjeno, v primeru SPM ničelna hipoteza pravi, da med dvema anatomsko ujemaščima se vokslo- ma ni razlike med skupinama. Napaka prvega tipa ni odvisna od velikosti vzorca in je določena poljubno s strani raziskovalca kot α -prazna vrednost, na podlagi katere izračunane p-vrednosti ovrednotimo kot statistično značilne ali ne. Z večanjem števila spremenljivk, ki jih primerjamo, se poveča število lažno pozitivnih najdb ($k \times 0,05$, kjer k predstavlja število izvedenih testov). Pri testiranju 100.000 vokslov bomo tako imeli pri izboru $\alpha = 0,05$ kar 5.000 lažno pozitivnih vokslov, kar je lahko problematično pri ovrednotenju naših najdb. Napaka drugega tipa pa označuje verjetnost, da ne odkrijemo razlike, ko ta v resnici obstaja. Napaki prvega in drugega tipa sta soodvisni in z manjšanjem vrednosti α povečamo verjetnost, da zavrne- mo učinek, ki dejansko obstaja (38). Obstajajo različni pristopi za popravke napak večkratnih primerjav.

Stopnja družinske verjetnostne napake (angl. *family-wise error rate*, FWER) je verjetnost, da bomo zaradi uporabe večjega števila statističnih testov zagrešili napako prvega tipa. FWER lahko nadzorujemo z različnimi popravki p-vrednosti (39). Najbolj razširjen popravek je Bonferronijev popravek, s katerim določimo novo, popravljen p-vrednost, tako da začetno določeno vrednost α delimo s številom izvedenih testov. Bonferronijev popravek predpostavlja, da so izvedeni testi neodvisni, in je v primeru prostorsko koreliranih podatkov relativno konzervativen. Prostorska korelacija pomeni, da so si sosednji voksli med seboj podobni, zaradi česar tudi testne statistike korelirajo med seboj. Z Bonferronijevim popravkom kot statistično značilne prepoznamo le najbolj očitne razlike med skupinama.

Obstajajo tudi druge metode, ki se uporabljajo za popravke večkratnih primerjav. Ena izmed teh možnosti je, da nadzorujemo

stopnjo lažnega odkritja (angl. *false discovery rate*, FDR), ki predstavlja število lažno pozitivnih rezultatov. Glede na zasnovano raziskavo se nato raziskovalec odloči, koliko je najnižja še sprejemljiva vrednost lažno pozitivnih rezultatov. Najpogosteje se za nadzor FDR uporablja Benjamini-Hochbergov postopek, pri katerem p-vrednosti rangiramo od najmanjše proti največji ter za vsako določimo kritično vrednost q , po enačbi 2:

$$q = \frac{i}{m} \times Q \quad (2),$$

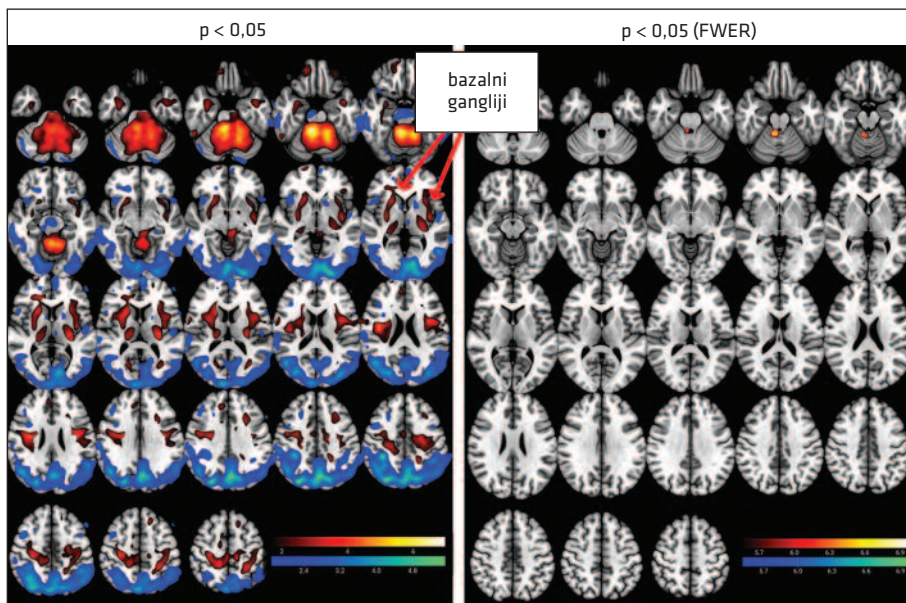
kjer je i rang p-vrednosti, m skupno število testov in Q stopnja lažnega odkritja. Glavna razlika med popravki, ki nadzorujejo FWER in FDR, je, da pri nadzoru FWER nadzorujemo verjetnost vsaj ene napake prvega tipa

(verjetnost, da bo vsaj en voksel ovrednoten kot lažno pozitiven), medtem ko pri nadzoru FDR nadzorujemo število napak prvega tipa (število lažno pozitivnih vokslov) (14).

Na sliki 4 je prikazan rezultat analize primerjave skupine FDG-PET-slik bolnikov s PB in skupine slik zdravih preiskovancev z metodo SPM z uporabljenim Bonferronijevim popravkom in brez.

Uporaba statistične parametrične kartografije v klinični praksi

Zaradi enostavne uporabe in relativno enostavnega ovrednotenja končnih rezultatov se SPM-analiza uporablja tudi v klinični praksi in programi, ki temeljijo na množičnem univariatnem testiranju, so danes del programske opreme, ki jo zagotavljajo



Slika 4. Primerjava slik, pridobljenih s pozitronsko izsevno tomografijo in radiofarmakom [^{18}F]fluorodeoksiglukoza (angl. *positron emission tomography and [^{18}F]fluorodeoxyglucose*, FDG-PET) 20 bolnikov s Parkinsonovo boleznijo (PB) in 20 zdravih preiskovancev s statistično parametrično kartografijo (angl. *statistical parametric mapping*, SPM). Z rumeno-rdečo barvno lestvico so označena področja relativno povečane presnove in z modro-zeleno barvno lestvico področja zmanjšane presnove pri bolnikih s PB pri $p < 0,05$, brez (levo) in z uporabo popravka stopnje družinske verjetnostne napake (angl. *family-wise error rate*, FWER) z Bonferronijevim popravkom (desno). Opazimo, da povečana presnova v bazalnih ganglijah (označeno z rdečo puščico), dobro poznana in raziskana značilnost PB, ne preživi strogega popravka FWER (2). FWER – stopnja družinske verjetnostne napake (angl. *family-wise error rate*).

proizvajalci PET-kamer, in tudi v Sloveniji si pri odčitavanju slik pomagamo s takimi pristopi (40). Osnovni namen SPM-analize je primerjava med dvema skupinama preiskovancev, vendar lahko postopek izvedemo tudi na ravni posameznega bolnika, s t. i. statistično parametrično kartografsko analizo posameznega primera (angl. *single case statistical parametric mapping*). Pri taki analizi sliko enega bolnika primerjamo s skupino zdravih preiskovancev kontrolne skupine. Končni rezultat je že prej opisana statistična parametrična karta, ki jo potem izkušen bralec ovrednoti v skladu z literaturo o tipičnih presnovnih spremembah, ki spremljajo različne nevrodegenerativne bolezni. Značilne statistične parametrične mape so bile že opisane za nevrodegenerativne demence in parkinsonizme (24, 41). V Sloveniji v klinični praksi pri ocenjevanju slik sodelujeta specialista nuklearne medicine in nevrologije, ki najprej ocenita surovo, neobdelano sliko, potem pa ovrednotita tudi rezultat univariatne analize. Slednja se trenutno najpogosteje izvede z uporabo Siemensovega programa Scenium, ki je del Syngo.via Neurology paketa, v mejnih primerih pa naredimo še SPM-analizo, pri kateri imamo več nadzora nad parametri (40, 42). Uporaba univariatnih analiz pri odčitavanju slik je natančnejša od vidne ocene, vendar še vedno podvržena subjektivnosti in variabilnosti med ocenjevalci, saj je končni rezultat karta, ki jo je treba ovrednotiti (43). Prav tako pri analizi naletimo na težavo večkratnih primerjav in za ustrezno natančnost potrebujemo večjo bazo slik zdravih preiskovancev (44, 45).

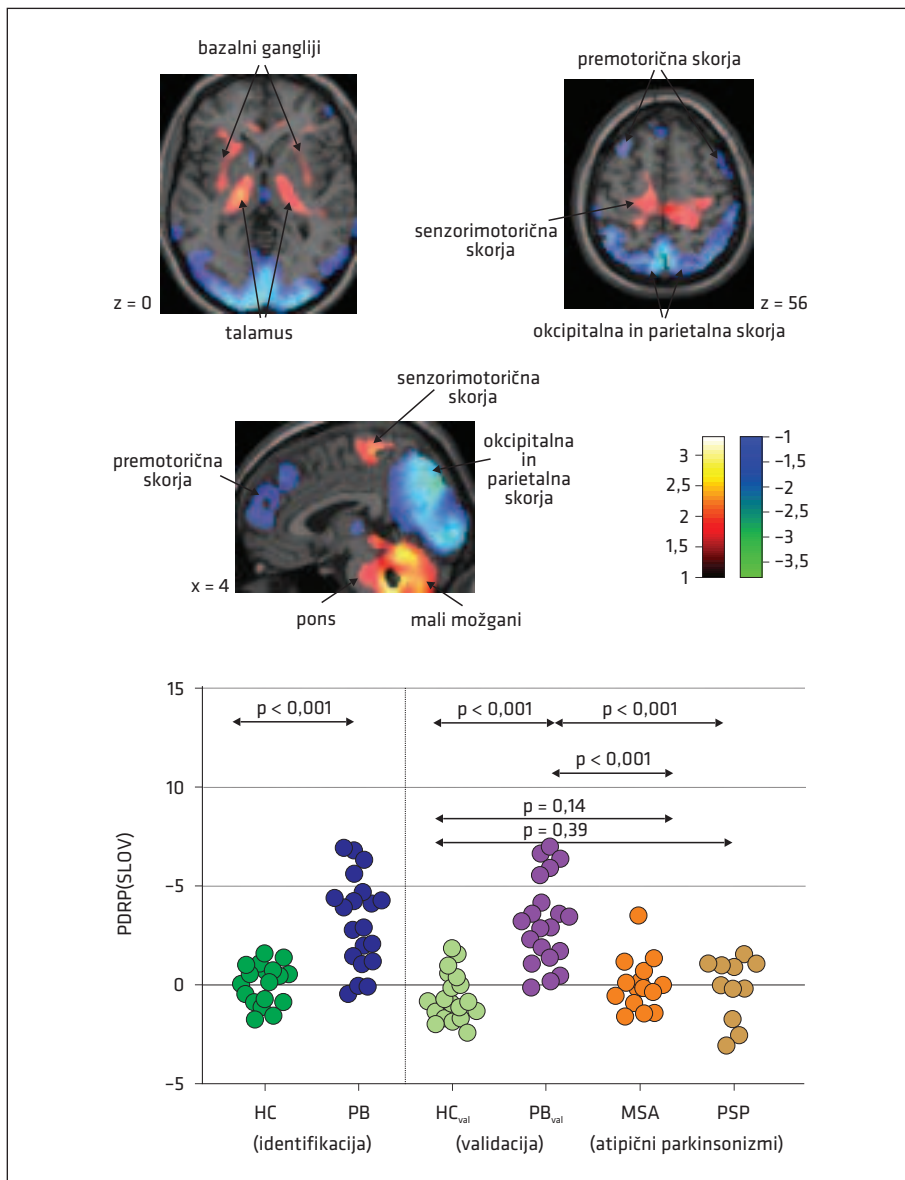
SKALIRANI SUBPROFILNI MODEL, OSNOVAN NA ANALIZI GLAVNIH KOMPONENT

Značilnost zgoraj opisane univariatne metode SPM je, da vsak vokal obravnava ločeno in ne upošteva funkcijske povezave med vokali. Vendarle pa raziskave potrjujejo, da so za nevrodegenerativne bolezni značilne ste-

reotipske spremembe v povezljivosti regij in zato nam boljši vpogled v patofiziološke mehanizme poda raziskovanje povezav, namesto le ločenih regij. V ta namen uporabljamo multivariatne metode in v zadnjem obdobju se na področju analize PET-slik možganov uveljavlja SSM/PCA, ki se že dolgo uporablja pri prepoznavanju vzorcev ali obrazov (34). S SSM/PCA-analizo identificiramo z boleznijo povezane (angl. *disease-related*) presnovne vzorce, ki vsebujejo funkcionalno povezane voksle ali možganska področja.

Kot prvi je bil določen značilen presnovni vzorec PB v ZDA, ki je bil kasneje repliciran in validiran na več različnih kohortah bolnikov, tudi v Sloveniji (slika 5), sledili pa so mu še številni drugi, npr. presnovni vzorci atipičnih parkinsonizmov, AD, PBD, blagega kognitivnega upada pri PB, motnje faze spanja s hitrimi gibi zrkla (angl. *rapid eye movement*, REM) (47–61). Tudi slovenski raziskovalci iz Nevrološke klinike UKC Ljubljana, Klinike za nuklearno medicino UKC Ljubljana in Fakultete za matematiko in fiziko Univerze v Ljubljani se aktivno ukvarjamo z identifikacijo, validacijo in proučevanjem presnovnih vzorcev. Identificirali smo presnovni vzorec za PB in raziskovali vpliv rekonstrukcijskih parametrov PET-slike na njegovo izraženost ter na njegovo topografijo. Potrdili smo povezavo med izraženostjo presnovnega vzorca za PB s patološkimi najdbami na ravni posameznega bolnika, pokazali pa smo tudi visoko specifičnost in napovedno vrednost avtomatskega algoritma, ki je na podlagi izraženosti presnovnih vzorcev razvrščal bolnike z različnimi vrstami parkinsonizmov (56, 62–65).

Pomembna lastnost analize SSM/PCA je, da lahko na slikah novih preiskovancev številsko ovrednotimo stopnjo izraženosti značilnega presnovnega vzorca. Dokazano je bilo, da stopnja izraženosti značilnega vzorca korelira s klinično sliko in napredovanjem bolezni pri preiskovancu ter koristi pri diferencialni diagnozi in merjenju učinkovitosti zdravljenja (13, 66, 67).

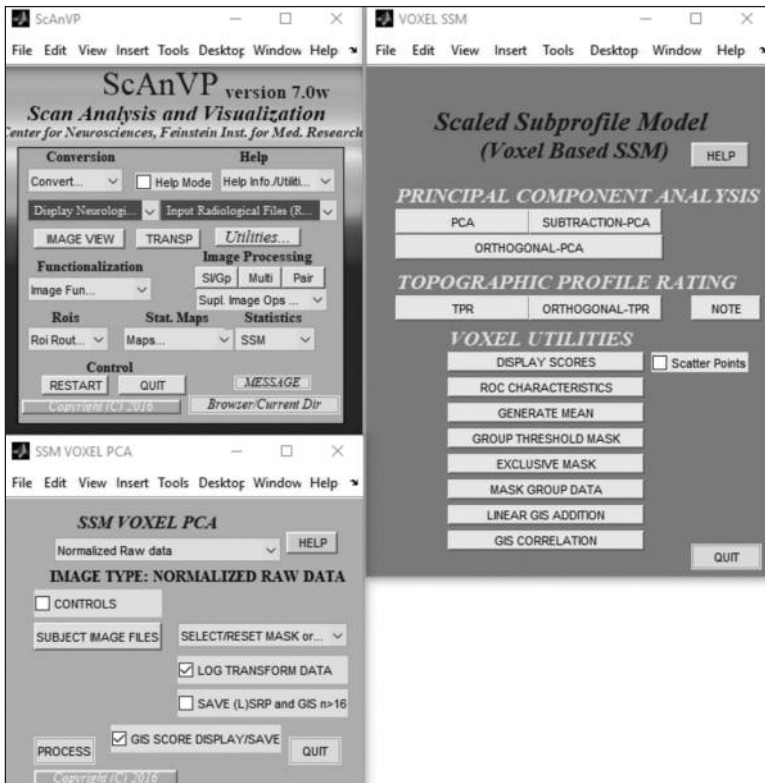


Slika 5. Z boleznijo povezan presnovni vzorec Parkinsonove bolezni (PB), identificiran na slikah, pridobljenih s pozitronsko izsevno tomografijo in radiofarmakom [¹⁸F]fluorodeoksiglukoza (angl. *positron emission tomography and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose, FDG-PET*), slovenske kohorte 20 bolnikov s PB in 20 zdravih preiskovancev (spodaj), in izraženost vzorca pri različnih skupinah preiskovancev (zgoraj). Z rumeno-rdečo barvno lestvico so označena področja relativno povečane presnove, z modro-zeleno barvno lestvico pa področja relativno zmanjšane presnove pri bolnikih s PB. Glede na izraženost vzorca lahko dobro ločimo med skupino bolnikov s PB in skupino zdravih preiskovancev ter med skupino bolnikov s PB in skupino bolnikov z atipičnimi parkinsonizmi (56). PDRP(SLOV) – presnovni vzorec za Parkinsonovo bolezen (angl. *Parkinson's disease related pattern*), HC – zdravi preiskovanci (angl. *healthy controls*), PB – Parkinsonova bolezen, HC_{val} – validacijska skupina zdravih preiskovancev (angl. *validation of metabolic pattern for healthy controls*), PB_{val} – validacijska skupina bolnikov s Parkinsonovo boleznijo (angl. *validation of metabolic pattern for Parkinson's disease*), MSA – multipla sistemska atrofija, PSP – progresivna supranuklearna paraliza.

IDENTIFIKACIJA PRESNOVNEGA VZORCA

Za identifikacijo presnovnega vzorca uporabimo slike možganov skupine bolnikov, ki jo primerjamo s skupino zdravih preiskovancev podobne starosti. Predpriprava slik (prostorska normalizacija v standardni anatomske prostor in glajenje) je enaka kot pri zgoraj opisani analizi statističnega parametričnega kartografiranja. Po ustrezni predpripravi slik izvedemo SSM/PCA-analizo preko grafičnega vmesnika programa ScAnVP (angl. *scan analysis and visualization processor*), znotraj Matlab okolja (slika 6), v katerem izberemo glavne parametre analize (36, 68). Z ustreznim računalniškim znanjem pa lahko dostopamo tudi do osnovne kode in analize izvedemo preko avtomatizirane skripte.

Ključni začetni korak analize SSM/PCA, s katero izluščimo oz. identificiramo z boleznijo povezan značilni presnovni vzorec, je odstranitev splošnih značilnosti slik posameznikov in skupine, s čimer razkrijemo manjša, z boleznijo povezana odstopanja med slikami. Tako pripravljene signale nato s posebnimi matematičnimi postopki skrčimo na minimalno število linearno neodvisnih glavnih komponent, imenovanih vektorji nespremenljivih subprofilov skupine (angl. *group invariant subprofiles*, GIS), in tako zmanjšamo obseg podatkov. Linearna kombinacija vektorjev GIS je GIS-omrežje, ki predstavlja presnovni vzorec funkcionalno povezanih voksov ali možganskih področij in je značilno za določeno bolezen.



Slika 6. Identifikacija presnovnega vzorca z metodo skaliranega subprofilnega modela, osnovanega na analizi glavnih komponent (angl. *scaled subprofile model/principal component analysis*, SSM/PCA) z grafičnim vmesnikom programa ScAnVP (angl. *scan analysis and visualization processor*).

Rezultat analize so tudi uteži vokslov, to so Z-vrednosti, ki predstavljajo izraženost vzorca pri slikah, uporabljenih za identifikacijo. V nadaljevanju sledi osnovna matematična predstavitev metode SSM/PCA.

Za potrebe SSM/PCA-analize slike preiskovancev zapišemo v obliki vektorjev in matrik, katerih deli predstavljajo aktivnosti v posameznih vokslih slike. Vektor si lahko predstavljamo kot seznam števil, ki so zapisana v eni vrstici ali enem stolpcu, medtem ko ima matrika lahko več vrstic in stolpcev. V prvem koraku zapišemo vsako sliko, ki je 3D-matrika, kot vektor v eni sami vrstici. Vektorje vseh preiskovancev nato združimo v matriko P, kjer vsaka vrstica s predstavlja sliko preiskovanca, vsak stolpec v pa je vektor istoležnih vokslov. Element v matriki za preiskovanca s in vokal v imenujemo P_{sv} . Podatke v matriki nato maskiramo z masko, s katero izločimo voksele na določenih mestih, tako da se pri analizi omejimo na sivo možganovino in ne na predele, kjer ni možganske aktivnosti, npr. oči. Na ta način izboljšamo razmerje signal-šum. Kot drugo možnost lahko pri tem koraku določimo tudi prazno vrednost, ki odstrani vse voksele določene intenzitete. Podatke v matriki nato logaritmsko transformiramo in dvojno centriramo po vrsticah in stolpcih. Centriranje izvedemo tako, da najprej od logaritmsko transformirane vrednosti posameznega voksla ($\log P_{sv}$) odštejemo logaritmsko transformirano povprečno vrednost presnove (angl. *log-transformed global metabolic rate*, LGMR_s) posameznega preiskovanca, s čimer dobimo matriko Q_{sv} , ki je centrirana po vrstici (angl. *row-centered*). S tem odstranimo osnovno vrednost aktivnosti vsakega posameznika, ki se lahko pri preiskovancih razlikuje zaradi zunanjih dejavnikov, kot so npr. količina vbrizganega radiofarmaka, teža preiskovanca, čas slikanja po vbrizganju radiofarmaka in podobno. Podoben postopek ponovimo po stolpcih, kjer od prejšnje vrednosti odštejemo povprečno vrednost

skupine po istoležnih vokslih (angl. *group mean profile*, GMP_v). Dobimo dvojno centrirano matriko, ki jo poimenujemo profil ostankov subjekta (angl. *subject residual profile*, SRP). Elemente matrike SRP označimo SRP_{sv} in predstavljajo logaritmsko transformirane in dvojno centrirane vrednosti osnovne matrike P_{sv}. Za nadaljnjo analizo torej ne uporabimo surovih vrednosti posameznih vokslov na sliki, temveč logaritmsko razliko od povprečne vrednosti subjekta in posameznega voksla oz. z enačbo 3:

$$SRP_{sv} = \log P_{sv} - LGMR_s - GMP_v \quad (3).$$

S postopkom logaritmiranja in dvojne-centriranja smo poudarili majhne razlike med posameznimi voksli.

Naslednji korak je zmanjšanje dimenzionalnosti matrike SRP. To storimo tako, da tvorimo kovariančno matriko $\Sigma = SRP \times SRP^T$ in jo razcepimo (angl. *singular value decomposition*, SVD), da dobimo njene lastne vektorje in lastne vrednosti: $\Sigma e_k = \lambda_k e_k$. Lastne vektorje kovariančne matrike označimo GIS_k in predstavljajo glavne komponente (angl. *principal component*, PC) vzorca SSM/PCA-analize. Elemente matrike SRP izrazimo z vsoto zmnožka vektorjev GIS_k in osebnih V-vrednosti (angl. *subject V-score*) posameznikov, kot opisuje enačba 4:

$$SRP_s = \sum_k Vscore_{ks} GIS_k \quad (4).$$

Za vsak vektor GIS določimo tudi odstotek pojasnjene variance (angl. *variance accounted for*, VAF), ki je razmerje njegove lastne vrednosti in vsote vseh lastnih vrednosti, kar prikazuje enačba 5:

$$VAF_k = \frac{\lambda_k}{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_M} \quad (5).$$

Za nadaljnjo analizo izberemo tiste PC (vektorje GIS), ki imajo visok VAF (kumulativni VAF naj bo 50 %, posamezna PC pa naj ima vsaj okoli 5 % VAF) in pri katerih so osebne vrednosti bolnikov in zdravih

preiskovancev statistično značilno različne. V ta namen izvedemo t-test za dva vzorca in preverimo, za katere PC je p-vrednost nizka (tipično $p \leq 0,001$). Kadar več kot ena PC loči med obema skupinama, sestavimo linearno kombinacijo PC, pri tem pa uporabimo logistično regresijo in Akaike informacijski kriterij.

Izbrane PC oz. linearna kombinacija PC je rezultat naše analize. Predstavlja z boleznijo povezan značilen vzorec, ki združuje področja v možganih s povišano in znižano aktivnostjo in katerega izraženost statistično značilno loči med bolniki in zdravimi preiskovanci.

Če posameznikov vektor SRP_s pomnožimo z vektorjem vzorca GIS_k , dobimo skalarno vrednost, ki predstavlja izraženost vzorca na sliki možganov. Ta način imenujemo ocena topografskega profila (angl. *topographic profile rating*, TPR). Izraženost vzorca pri posamezniku nato standardiziramo, tako da ga pretvorimo v t. i. Z-rezultat (angl. *Z-score*) (34).

$$Zscore_s = \frac{Vscore_s - povpr(Vscore_{zP})}{\sigma(Vscore_{zP})} \quad (6).$$

V enačbi 6 $povpr(Vscore_{zP})$ in $\sigma(Vscore_{zP})$ predstavljata srednjo vrednost in standardni odklon (angl. *standard deviation*, SD) osebnih vrednosti zdravih preiskovancev kontrolne skupine. Z Z-transformacijo lahko osebne vrednosti tolmačimo kot odmik od zdravih posameznikov kontrolne skupine in so primerljive med različnimi centri, če vsak center uporabi za skaliranje svojo kohorto zdravih preiskovancev.

VALIDACIJA PRESNOVNEGA VZORCA

Pred uporabo presnovnega možganskega vzorca v raziskovalne ali klinične namene ga je treba validirati z različnimi metodami.

Po navadi najprej izvedemo metodo t. i. zankanja (angl. *bootstrapping*), s katero določimo robustnost našega vzorca. Pri tej metodi identifikacijo presnovnega vzorca

s SSM/PCA-analizo ponovimo 500–2.000-krat, vsakokrat pa uporabimo različen nabor podatkov – slike, ki jih uporabimo za identifikacijo, vsakič naključno izberemo iz osnovne skupine slik (49). S primerjavo velikega števila tako identificiranih vzorcev nato določimo robustnost.

Presnovni vzorec validiramo tudi z nadaljnjimi validacijskimi skupinami zdravih in bolnih preiskovancev, ki niso bili vključeni v osnovni vzorec, tako da izračunamo izraženost vzorca pri vsakem posamezniku in potrdimo zmožnost vzorca za razlikovanje med skupinami. Preverimo lahko tudi korelacijo izraženosti vzorca pri posameznikih z merami stopnje bolezni, npr. s trajanjem bolezni ali s točkami na lestvicah, s katerimi ocenjujemo klinično prizadetost bolnika. Dodatno lahko primerjamo novo identificirani presnovni vzorec z morebitnimi predhodno določenimi vzorci tujih centrov.

DRUGE METODE ZA OCENO PRESNOVNE POVEZLJIVOSTI

Multivariatni pristopi, kot je zgoraj opisana metoda SSM/PCA, zaradi svojih prednosti v primerjavi z množičnim univariatnim testiranjem pridobivajo vedno več pozornosti v raziskovalnem in tudi kliničnem prostoru. Poleg SSM/PCA se uporabljajo in razvijajo tudi druge metode, s katerimi lahko ocenimo presnovno povezljivost (69). Spodnji odstavek predstavlja kratek opis teh metod, radovednega bralca pa usmerjava k pregledoma literature Yakusheva in sodelavcev ter Sale in Peranijeve za podrobno razlago (69, 70).

Zasnovno najbolj sorodna metoda je analiza neodvisnih komponent (angl. *independent component analysis*, ICA), ki signal razdeli na med seboj statistično neodvisne komponente. Za razliko od analize glavnih komponent (angl. *principal component analysis*, PCA), ki podatke (sto tisoče vokslov) združi v le nekaj PC, ki pojasnjujejo čim več variabilnosti, pa ICA vhodne podatke raz-

deli na več komponent. Nekateri izmed njih predstavljajo le šum, drugi pa določene dele možganov oz. cela možganska omrežja. V nasprotju s PCA pri ICA sestavnih delov ne moremo razvrstiti glede na odstotek pojasnjene variance in jih je treba najprej izrisati kot prikaz na možgansko predlogo in nato z vidnim pregledom izbrati ustrezne komponente za nadaljnjo analizo. Njihovo ovrednotenje pa je tako bolj podvrženo subjektivni izbiri raziskovalca. ICA se pogosteje kot pri analizah PET-slik uporablja pri analizah slik funkcijske magnetne resonance v mirovanju (angl. *resting-state functional magnetic resonance imaging*, rs-fMRI), kjer imamo opravka s slabšim razmerjem signal-šum in bi s PCA-analizo v nekaj PC vključili precej šuma (70). Drugačen in bolj usmerjen pristop je korelacijska analiza med regijami (angl. *seed correlation*). Pri tej metodi raziskovalec vnaprej, na podlagi prejšnjih poskusov, izbere regijo interesa (angl. *region of interest*, ROI), npr. motorična skorja, če nas zanima, s katerimi drugimi deli možganov se le-ta povezuje. Nato izračunamo aktivnost v ROI in tudi v vseh ostalih območjih v možganih in izračunamo korelacijske koeficiente med ROI in drugimi regijami. Za izračun korelacijskega koeficienta uporabimo podatke vseh preiskovancev v skupini. Visoka korelacija pomeni, da sta dve regiji tudi funkcijsko povezani (70). Tretja možnost je delna korelacijska analiza in izračun matrike povezljivosti med več vnaprej izbranimi regijami. Pri tej metodi se izračuna le korelacija med dvema regijama, potem ko smo matematično izključili doprinos ostalih regij. Prilagoditev tega pristopa je ocena redke negativne kovariance (angl. *sparse inverse covariance estimation*, SICE), ki omogoča izračun konektoma, ko imamo več regij kot preiskovancev, kar je pogosta težava v slikovni nevroznanosti (70–72). Potem ko pridobimo konektom celotnih možganov, lahko s teorijo grafov proučujemo različne značilnosti možganskega omrežja (73). Vse ome-

njene druge možnosti so trenutno, za razliko od metode SSM/PCA, omejene na oceno povezljivosti na ravni skupine in ne na ravni posameznika, ki je ključna lastnost za prenos v klinično prakso. Razvijajo pa se prilagoditve teh pristopov, da bi se lahko pričeli uporabljati tudi na ravni posameznika (74, 75).

STROJNO UČENJE

Strojno učenje postaja pomembno orodje za analizo bioloških označevalcev PET- in SPECT-slik možganov. V zadnjih letih strojno učenje prihaja v veljavo zaradi izboljšav v algoritmih, razvoja hardverske računalniške opreme, in hkrati z razpoložljivostjo velikih količin PET-slik možganov ter kliničnih podatkov v obširnih javno dostopnih standardiziranih bazah, npr. (76):

- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI),
- Harvard Aging Brain Study (HABS),
- Biomarkers for Identifying Neurodegenerative Disorders Early and Reliably (BioFINDER) in
- Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI).

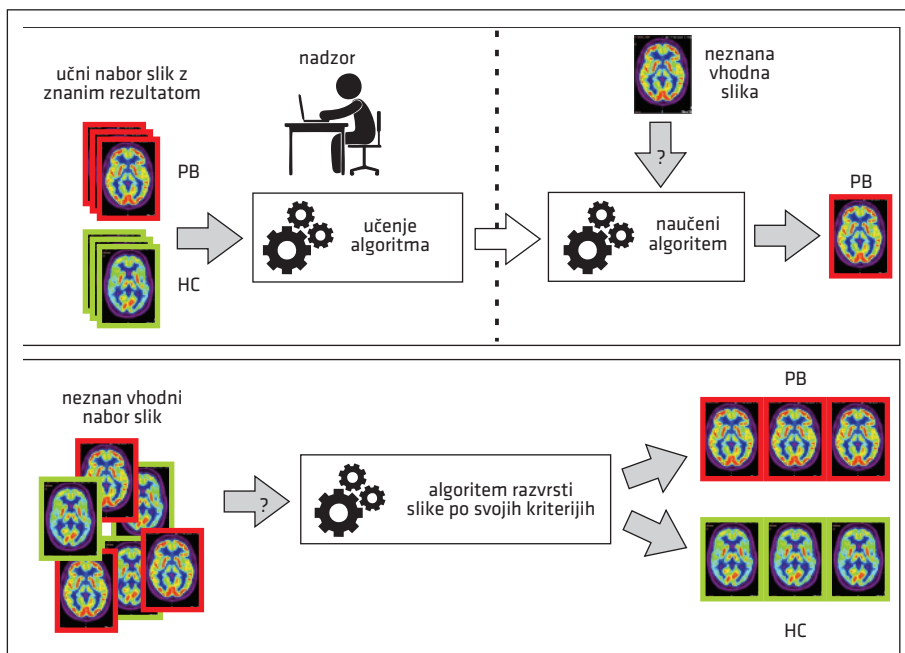
Za algoritme strojnega učenja navadno sestavimo računalniško kodo v jezikih, kot so R, Matlab in Python (76).

Načine strojnega učenja v grobem delimo v dve skupini: nadzorovano in nenadzorovano učenje. Pri nadzorovanem strojnem učenju v prvem koraku uporabimo skupino podatkov (npr. FDG-PET-slik možganov) z znanim rezultatom. Rezultat, ki ga napovedujemo, je lahko bodisi klasifikacijske (npr. diagnoza) ali regresijske (npr. mera prizadetosti bolnika) narave. Algoritem ali mreža živčnih celic (angl. *neural network*) poiščeta matematično funkcijo, ki preslika vhodne podatke v rezultat, in tako določita povezavo med naborom vhodnih spremenljivk in izhodnimi parametri (slika 7). Algoritem v drugem koraku preizkusimo na novi množici podatkov, tj. testni množici.

Pomembno je, da se algoritem ni preveč prilagodil (angl. *overfitting*) učnemu naboru podatkov. Da algoritem lahko zgradi dobro zmožnost razvrščanja in predvidevanja, mu moramo podati značilne primere FDG-PET-slik, iz katerih mora izluščiti primerne vrste bioloških označevalcev. Algoritmni strojnega učenja, ki jih uporabljamo za PET-slike, navadno izvajajo nadzorovano učenje z umetnimi mrežami živčnih celic ali z naključnimi gozdovi. Umetna mreža živčnih celic je sestavljena iz medsebojno povezanih umetnih živčnih celic, ki podobno kot človeški možgani v stopnji učenja nako-pičijo znanje, v drugi stopnji pa odgovarjajo na nove vhodne podatke, pri tem pa poleg izkušenj uporabijo tudi posploševanje in tolerantnost. Naključni gozd v procesu

učnja razvije veliko število naključnih odločitvenih dreves, pri klasifikaciji pa nato spremenljivko uvrsti v tisto kategorijo, ki je rezultat pri največjem številu dreves (77).

Pri nenadzorovanem strojnem učenju ali t. i. načinih rojenja algoritem uporabimo na naboru podatkov, za katere je izhodni parameter oz. rezultat neznan. Cilj nenadzorovanih algoritmov je brez predhodnega znanja prepoznati skupne značilnosti znotraj nabora podatkov in tako razdeliti podatke v podskupine in s tem npr. razlikovati med stanjem bolezni in odsotnosti bolezni (slika 7). Pogosto uporabljena algoritma nenadzorovanega učenja sta rojenje s K-timi povprečji in hierarhično rojenje s srednjim premikom. Cilj rojenja s K-timi povprečji je vhodno skupino podatkov razdeliti na



Slika 7. Delovanje algoritmov strojnega učenja za razlikovanje med bolniki z diagnozo Parkinsonove bolezni (PB) in zdravimi preiskovanci (78). Zgoraj je shema nadzorovanega učenja: algoritmu v stopnji učenja podamo nabor slik, pridobljenih s pozitronsko izsevno tomografijo in radiofarmakom [^{18}F]fluorodeoksiglukoza (angl. *positron emission tomography and [^{18}F]fluorodeoxyglucose*, FDG-PET), z znano razvrstitvijo oz. rezultatom, da se nauči razlikovanja. Naučeni algoritem v drugi stopnji uspešno razvršča nove slike z neznano diagnozo. Spodaj je shema nenadzorovanega učenja: algoritmu podamo skupino FDG-PET-slik brez podatkov o klasifikaciji. Algoritem poišče skupne lastnosti in po svojih kriterijih razvrsti slike v istovrstni podskupini. PB – Parkinsonova bolezen, HC – zdravi preiskovanci (angl. *healthy controls*).

K podskupin. Pri tem algoritem v začetku naključno izbere središča K-tih podskupin in glede na podobne lastnosti razvrsti vsak posamezen vhodni podatek v eno od njih. Razvrščanje iterativno ponavlja do želene natančnosti rezultata. Hierarhično rojenje s srednjim premikom pa deluje tako, da je v začetku vsaka posamezna točka svoja gruča, nato pa algoritem z vsako iteracijo združuje podobne gruče, dokler ne nastane izbrano število gruč (76).

Primer uporabe strojnega učenja pri Alzheimerjevi in Parkinsonovi bolezni

Z uporabo strojnega učenja lahko še okrepiamo moč PET- in SPECT-slikanja kot orodja, ki pomembno prispeva k točnejši diagnozi in diferencialni diagnozi AD in PB ter spremljanju napredovanja bolezni. Strojno učenje v tujini danes uporabljajo na raziskovalnem področju, pri izbiri primernih bolnikov za klinične raziskave ter tudi za podporo klinični praksi. V Sloveniji je za zdaj strojno učenje na področju analize slik možganov omejeno na raziskave.

Algoritme strojnega učenja so v preteklosti že uporabili za razlikovanje med PET-slikami možganov bolnikov z AD, blago kognitivno motnjo (BKM) in zdravimi preiskovanci (79). Uspeli so tudi prepoznati in razlikovati med posamezniki z BKM, ki se bo kasneje razvila v AD, in tistimi, pri katerih se ne bo, ter predvideti potek razvoja bolezni. Pri tem so uporabili veliko količino podatkov, pridobljenih iz ADNI-baze, in tako nadzorovano učenje – mrežo živčnih celic kot tudi nenadzorovano učenje – različne algoritme z rojenjem (79–81). Poleg FDG-PET-slik so poskusili uporabiti tudi PET-slike, posnete z drugimi radiofarmakami (npr. označevalec beljakovine Tau, označevalec amiloida β) (82). Algoritmi strojnega učenja se s pridom uporabljajo tudi za naloge razčlenitve FDG-PET-slike na primerne ROI, kot je npr. razčlenitev hipokampusa, vrste možganskega tkiva ali celo-

tnih možganov. Razčlenitev je pomembna za natančno umestitev in je časovno potratna, če se jo izvaja ročno (83).

S strojnimi učenjem na FDG-PET-slikah so v objavljenih raziskavah razlikovali med bolniki s PB, drugimi vrstami parkinsonizmov in zdravimi preiskovanci (84). Zanimivo je, da so diagnozo PB z uporabo mrež živčnih celic uspešno določali tudi iz SPECT-slik, ki imajo zaradi tehničnih omejitev slabšo prostorsko ločljivost, pri tem pa so metodo poskušali izboljšati tudi z utežitvijo posameznih ravnih mreže živčnih celic z značilnostmi posameznikove slike možganov (84, 85). Proces strojnega učenja na slikah bolnikov s PB in AD se je izkazal za uspešnejšega, če so hkrati s PET-slikami uporabili še MRI-slike (78, 84).

Nadzorovano strojno učenje je bilo z namenom točne diagnostike PB in AD tudi že uporabljeno na skupinah osebnih vrednosti oz. izraženosti presnovnega vzorca pri Parkinsonovi bolezni (angl. *Parkinson's disease related pattern*, PDRP) in presnovnega vzorca pri Alzheimerjevi bolezni (angl. *Alzheimer's disease related pattern*, ADRP), pridobljenih z metodo SSM/PCA v različnih raziskovalnih centrih, avtorji pa so med rezultati izpostavili težavo neželene prepoznavne značilnosti posameznih ustavnov (86).

ZAKLJUČEK

SPECT- in PET-slikanje nam omogočata vpogled v značilne spremembe možganske aktivnosti pri določenih nevrodegenerativnih boleznih. Pri slikanju preiskovanca dobimo veliko količino informacij, ki jih je treba ustrezno analizirati za nadaljnjo klinično ali raziskovalno uporabo. Pri analizi slik lahko uporabimo različne statistične pristope. Najpogosteje uporabljeno je množično univariatno testiranje, ki pa v osnovni model ne vključuje povezanosti med posameznimi voksli na sliki. V zadnjem času se v nevroznanosti razvijajo tudi drugačni pristopi za analizo možganskih slik. Eden

izmed takih je SSM/PCA, ki je metoda redukcije dimenzionalnosti, s katero iz podatkov izluščimo le ključne razlike med bolniki in zdravimi preiskovanci in dobimo z boleznijo povezane presnovne možganske vzorce. Izraženost slednjih je mogoče propektivno izračunati pri novih preiskovancih, zaradi česar lahko identificirani vzorci igrajo tudi vlogo bioloških označevalcev bolezni. Strojno učenje temelji na algoritmih, ki se naučijo sposobnosti izvajanja nalog na osnovi preteklih opažanj. Z naprednimi algoritmi, zmojljivo računalniško opremo in obširnimi javno dostop-

nimi standardiziranimi bazami slik možganov strojno učenje ponuja nove možnosti za analize v prihodnosti.

ZAHVALA

Avtorja se zahvaljujeva inž. Luku Jensterletu za pripravo slik.

FINANCIRANJE

Pisanje članka je bilo delno financirano s strani Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije, raziskovalni program P1-0389, raziskovalna projekta J7-2600 in J7-3150.

LITERATURA

1. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2018; 14 (3): 367–429.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2017; 3: 17013.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30 (12): 1591–601.
4. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008; 71 (9): 670–6.
5. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017; 32 (6): 853–64.
6. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013; 80 (5): 496–503.
7. Prince M, Bryce R, Ferri C. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. *Alzheimer's Dis Int.* 2011; 1–20.
8. Qian W, Schweizer T, Munoz D, et al. E. Misdiagnosis of Alzheimer's disease: Inconsistencies between clinical diagnosis and neuropathological confirmation. *Alzheimer's Dement.* 2016; 12 (7): P293.
9. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55 (3): 181–4.
10. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016; 15 (5): 455–532.
11. Schlossmacher MG, Mollenhauer B. Biomarker research in Parkinson's disease: Objective measures needed for patient stratification in future cause-directed trials. *Biomark Med.* 2010; 4 (5): 647–50.
12. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol.* 2018; 25 (10): 1201–17.
13. Meyer PT, Frings L, Rücker G, et al. 18F-FDG PET in Parkinsonism: Differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment. *J Nucl Med.* 2017; 58 (12): 1888–98.
14. Friston K, Ashburner J, Kiebel S, et al. *Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images.* 1st ed. London: Elsevier; 2007.
15. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage.* 2005; 26 (3): 912–21.
16. Posner MI, Petersen SE, Fox PT, et al. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science.* 1988; 240 (4859): 1627–31.
17. Saha GB. *Basics of PET Imaging.* Cham: Springer International Publishing; 2016.
18. Sossi V. Advances in PET Methodology. *Int Rev Neurobiol.* 2018; 141: 3–30.
19. Lundgaard I, Li B, Xie L, et al. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. *Nat Commun.* 2015; 6 (1): 6807.
20. Zimmer ER, Parent MJ, Souza DG, et al. [18F]FDG PET signal is driven by astroglial glutamate transport. *Nat Neurosci.* 2017; 20 (3): 393–5.
21. Stoessl AJ. Glucose utilization: Still in the synapse. *Nat Neurosci.* 2017; 20 (3): 382–4.
22. Walker Z, Gandolfo F, Orini S, et al. Clinical utility of FDG PET in Parkinson's disease and atypical parkinsonism associated with dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45 (9): 1534–45.
23. González-Redondo R, García-García D, Clavero P, et al. Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: A two-step process. *Brain.* 2014; 137 (8): 2356–67.
24. Perani D, Della Rosa PA, Cerami C, et al. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *NeuroImage Clin.* 2014; 6: 445–54.
25. Chételat G, Desgranges B, Landeau B, et al. Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain.* 2008; 131 (1): 60–71.
26. Morbelli S, Brugnolo A, Bossert I, et al. Visual versus semi-quantitative analysis of 18F-FDG-PET in amnesic MCI: An European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) project. *J Alzheimer's Dis.* 2015; 44 (3): 815–26.
27. Garibotto V, Herholz K, Boccardi M, et al. Clinical validity of brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging.* 2017; 52: 183–95.

28. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp.* 2000; 10 (3): 120–31.
29. Collins DL, Neelin P, Peters TM, et al. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr.* 1994; 18 (2): 192–205.
30. Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, et al. A Standardized [18F]-FDG-PET template for spatial normalization in statistical parametric mapping of dementia. *Neuroinformatics.* 2014; 12 (4): 575–93.
31. Nobili F, Festari C, Altomare D, et al. Automated assessment of FDG-PET for differential diagnosis in patients with neurodegenerative disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45 (9): 1557–66.
32. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp.* 1995; 2 (4): 189–210.
33. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med.* 1995; 36 (7): 1238–48.
34. Spetsieris PG, Eidelberg D. Scaled subprofile modeling of resting state imaging data in Parkinson's disease: Methodological issues. *Neuroimage.* 2011; 54 (4): 2899–914.
35. Wellcome Trust for Neuroimaging: Statistical Parametric Mapping [internet]. London: Institute of Neurology; c1991 [citirano 2022 Feb 6]. Dosegljivo na: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
36. The MathWorks Inc. Matlab. Massachusetts, ZDA: Natick.
37. Field A. Discovering Statistics Using IBM SPSS. In: Seaman J, ed. 5th ed. London: SAGE Publications; 2018. p. 96–135.
38. Howell DC. Statistical methods for psychology. 7th ed. Belmont: Wadsworth; 2010.
39. Nichols T, Hayasaka S. Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: A comparative review. *Stat Methods Med Res.* 2003; 12 (5): 419–46.
40. Rus T, Jamšek J, Berlot R, et al. Nuklearnomedicinske preiskave v diagnostiki demence in parkinsonizmov. *Slov Med J.* 2020; 89 (3–4): 203–22.
41. Caminiti SP, Alongi P, Majno L, et al. Evaluation of an optimized [18F]fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography voxel-wise method to early support differential diagnosis in atypical Parkinsonian disorders. *Eur J Neurol.* 2017; 24 (5): 687–e26.
42. Siemens CT Molecular Imaging. Syngo.via: Neurology. Knoxville, TN, ZDA.
43. Yamane T, Ikari Y, Nishio T, et al. Visual-statistical interpretation of 18F-FDG-PET images for characteristic Alzheimer patterns in a multicenter study: Inter-rater concordance and relationship to automated quantitative evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35 (2): 244–9.
44. Caminiti SP, Sala A, Presotto L, et al. Validation of FDG-PET datasets of normal controls for the extraction of SPM-based brain metabolism maps. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48 (8): 2486–99.
45. Chen WP, Samuraki M, Yanase D, et al. Effect of sample size for normal database on diagnostic performance of brain FDG PET for the detection of Alzheimer's disease using automated image analysis. *Nucl Med Commun.* 2008; 29 (3): 270–6.
46. Ma Y, Tang C, Spetsieris PG, et al. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: Test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27 (3): 597–605.
47. Wu P, Wang J, Peng S, et al. Metabolic brain network in the Chinese patients with Parkinson's disease based on 18F-FDG PET imaging. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19 (6): 622–7.
48. Teune LK, Renken RJ, Mudali D, et al. Validation of parkinsonian disease-related metabolic brain patterns. *Mov Disord.* 2013; 28 (4): 547–51.
49. Habeck C, Foster NL, Pernecky R, et al. Multivariate and univariate neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2008; 40 (4): 1503–15.
50. Ko JH, Katako A, Aljuaid M, et al. Distinct brain metabolic patterns separately associated with cognition, motor function, and aging in Parkinson's disease dementia. *Neurobiol Aging.* 2017; 60: 81–91.
51. Huang C, Mattis P, Tang C, et al. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2007; 34 (2): 714–23.
52. Wu P, Yu H, Peng S, et al. Consistent abnormalities in metabolic network activity in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain.* 2014; 137 (12): 3122–8.
53. Meles SK, Renken RJ, Janzen A, et al. The metabolic pattern of idiopathic REM sleep behavior disorder reflects early-stage Parkinson disease. *J Nucl Med.* 2018; 59 (9): 1437–44.
54. Meles SK, Renken RJ, Pagani M, et al. Abnormal pattern of brain glucose metabolism in Parkinson's disease: Replication in three European cohorts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020; 47 (2): 437–50.

55. Ge J, Wang M, Lin W, et al. Metabolic network as an objective biomarker in monitoring deep brain stimulation for Parkinson's disease: A longitudinal study. *EJNMMI Res.* 2020; 10 (1): 131.
56. Tomše P, Jensterle L, Grmek M, et al. Abnormal metabolic brain network associated with Parkinson's disease: Replication on a new European sample. *Neuroradiology.* 2017; 59 (5): 507–15.
57. Eckert T, Tang C, Ma Y, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Mov Disord.* 2008; 23 (5): 727–33.
58. Poston KL, Tang CC, Eckert T, et al. Network correlates of disease severity in multiple system atrophy. *Neurology.* 2012; 78 (16): 1237–44.
59. Niethammer M, Tang CC, Feigin A, et al. A disease-specific metabolic brain network associated with corticobasal degeneration. *Brain.* 2014; 137 (11): 3036–46.
60. Mattis PJ, Niethammer M, Sako W, et al. Distinct brain networks underlie cognitive dysfunction in Parkinson and Alzheimer diseases. *Neurology.* 2016; 87 (18): 1925–33.
61. Teune LK, Strijkert F, Renken RJ, et al. The Alzheimer's disease-related glucose metabolic brain pattern. *Curr Alzheimer Res.* 2014; 11 (8): 725–32.
62. Tomše P, Jensterle L, Rep S, et al. The effect of 18F-FDG-PET image reconstruction algorithms on the expression of characteristic metabolic brain network in Parkinson's disease. *Phys Med.* 2017; 41: 129–35.
63. Tomše P, Peng S, Pirtošek Z, et al. The effects of image reconstruction algorithms on topographic characteristics, diagnostic performance and clinical correlation of metabolic brain networks in Parkinson's disease. *Phys Med.* 2018; 52: 104–12.
64. Rus T, Tomše P, Jensterle L, et al. Atypical clinical presentation of pathologically proven Parkinson's disease: The role of Parkinson's disease related metabolic pattern. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 78: 1–3.
65. Rus T, Tomše P, Jensterle L, et al. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes: A comparison of clinical and automated - metabolic brain patterns' based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Nov 27; 47 (12): 2901–10.
66. Huang C, Tang C, Feigin A, et al. Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. *Brain.* 2007; 130 (7): 1834–46.
67. Asanuma K, Tang C, Ma Y, et al. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. *Brain.* 2006; 129 (10): 2667–78.
68. The Feinstein Institutes for Medical Research: ScAnVP Software [internet]. Manhasset: Center for Neuroscience; c2022 [citirano 2022 Feb 6]. Dosegljivo na: <https://feinsteinneuroscience.org/imaging-software/download-software>
69. Yakushev I, Drzezga A, Habeck C. Metabolic connectivity: Methods and applications. *Curr Opin Neurol.* 2017; 30 (6): 677–85.
70. Sala A, Perani D. Brain molecular connectivity in neurodegenerative diseases: Recent advances and new perspectives using positron emission tomography. *Front Neurosci.* 2019; 13: 617.
71. Spetsieris PG, Eidelberg D. Spectral guided sparse inverse covariance estimation of metabolic networks in Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2021; 226: 117568.
72. Huang S, Li J, Sun L, et al. Learning brain connectivity of Alzheimer's disease by sparse inverse covariance estimation. *Neuroimage.* 2010; 50 (3): 935–49.
73. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 2009; 10 (3): 186–98.
74. Vo A, Sako W, Fujita K, et al. Parkinson's disease-related network topographies characterized with resting state functional MRI. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38 (2): 617–30.
75. Franzmeier N, Frontzkowski L, Rubinski A, et al. Modeling patient-specific tau spreading patterns in Alzheimer's disease: Towards precision medicine. *Alzheimer's Dement.* 2020; 16 (S5): e040587.
76. Uribe CF, Mathotaarachchi S, Gaudet V, et al. Machine learning in nuclear medicine: Part 1 – Introduction. *J Nucl Med.* 2019; 60 (4): 451–8.
77. Zhu G, Jiang B, Tong L, et al. Applications of deep learning to neuro-imaging techniques. *Front Neurol.* 2019; 10: 869.
78. Duffy IR, Boyle AJ, Vasdev N. Improving PET Imaging acquisition and analysis with machine learning: A narrative review with focus on Alzheimer's disease and oncology. *Mol Imaging.* 2019; 18: 1536012119869070.
79. Liu X, Chen K, Wu T, et al. Use of multimodality imaging and artificial intelligence for diagnosis and prognosis of early stages of Alzheimer's disease. *Transl Res.* 2018; 194 (3): 56–67.
80. Ding Y, Sohn JH, Kawczynski MG, et al. A deep learning model to predict a diagnosis of Alzheimer disease by using 18 F-FDG PET of the brain. *Radiology.* 2019; 290 (2): 456–64.

81. Gamberger D, Lavrač N, Srivatsa S, et al. Identification of clusters of rapid and slow decliners among subjects at risk for Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 6763.
82. Whittington A, Seibyl J, Hesterman J, et al. TauIQ – An algorithm to quantify global and local tau accumulation. 13th Hum Amyloid Imaging Conf. 2019; 52.
83. Mirzaei G, Adeli A, Adeli H. Imaging and machine learning techniques for diagnosis of Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. 2016; 27 (8): 857–70.
84. Zhang L, Wang M, Liu M, et al. A survey on deep learning for neuroimaging-based brain disorder analysis. *Front Neurosci*. 2020; 14: 779.
85. Martínez-Murcia FJ, Ortiz A, Górriz JM, et al. A 3D convolutional neural network approach for the diagnosis of Parkinson's disease. In: Ferrández Vicente JM, Álvarez-Sánchez JR, de la Paz López F, et al., eds. Cham: Springer International Publishing AG; 2017. p. 324–33.
86. van Veen R, Talavera Martínez L, Vered Kogan R, et al. Machine learning based analysis of FDG-PET image data for the diagnosis of neurodegenerative diseases. In: Petkov N, Strisciuglio N, Travieso-Gonzalez CM, eds. Applications of Intelligent Systems. 2018. p. 280–9.

Prispelo 9. 2. 2022