

PET SLIKANJE IN KVANTITATIVNA ANALIZA SLIK PRI DEMENCAH

JASMINA SIMONIČ, LANA KRALJ, KATJA STRAŠEK

Fakulteta za matematiko in fiziko
Univerza v Ljubljani

Demenca predstavlja široko kategorijo možganskih bolezni, za katere je značilen upad kognitivnih sposobnosti kot so spomin, mišljenje ali orientacija. Diagnozo demence opravimo z uporabo kognitivnih testov in slikanja možganov s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET). Pri PET se pri slikanju uporabi biomarker, ki je preprosto merljiv fiziološki parameter, pomemben za kliničen opis bolezenskega stanja. Najprimernejši biomarker pri boleznih, kjer je spremenjena aktivnost možganov, je radiofarmak ^{18}F - fluordeoksiglukoze (FDG). Analiza PET slik se opravi s pomočjo dveh metod: statistična parametrična kartografija (angl. Statistical parametric mapping, SPM) in Skaliran subprofilni model osnovan na analizi glavnih komponent (angl. Scaled Subprofile Model/Principal components analysis, SSM/PCA).

PET IMAGING AND QUANTITATIVE IMAGE ANALYSIS IN DEMENTIA

Dementia is a broad category of brain diseases characterized by decreased cognitive abilities, such as memory, thinking or orientation. Diagnosis of dementia is made by using cognitive tests and brain imaging by positron emission tomography (PET). For PET, a biomarker is used in imaging, which is a simply measurable physiological parameter relevant to the clinical description of the disease state. The most suitable biomarker for different diseases where metabolic brain activity is altered is radiotracer ^{18}F - fludeoxyglucose. Analysis of PET images is done by two different methods - Statistical parametric mapping or SPM, and Scaled subprofile model/Principal component analysis or SSM/PCA.

1. Uvod

Z leti postanemo vsi na splošno bolj pozabljivi, kar pa še ne pomeni, da imajo vse starejše osebe demenco. Demenca je namreč kronična napredujoča bolezen možganov, ki jo povzročajo spremembe na možganskih celicah in ni del normalnega staranja. Velik izziv predstavlja njena diagnoza, saj zdravila, ki jih danes poznamo lahko pomagajo le v začetnem stadiju te napredujoče bolezni. Velike obete za zgodnjo diagnozo demence predstavljata dve metodi analize slik, pridobljenih s pomočjo nuklearno medicinske preiskave pozitronske emisijske tomografije (PET), ki omogočata prikaz presnovnega vzorca, značilnega za eno vrsto demence.

2. Demenca

Demenca je bolezen, ki prizadene višje možganske (intelektualne, višje živčne) funkcije, kot so: spomin, mišljenje, orientacija, razumevanje, računske in učne sposobnosti ter sposobnosti govornega izražanja in presoje (višje možganske funkcije do prikazane na sliki 1). Te znake običajno spremlja tudi zmanjšanje sposobnosti za obvladovanje čustev, socialnega vedenja ali motivacije. Pomembno je povedati tudi, da pozabljivost ni vedno znak demence - o demenci govorimo takrat, ko znaki postanejo tako pogosti, da motijo posameznikovo vsakdanje življenje.

Točen vzrok za nastanek demence še ni znan, ugotovljeno je pa, da se tveganje za nastanek demence povečuje s starostjo - le 1 % ljudi zbolijo za demenco pred 65. letom starosti. Z naraščajočo starostjo se hitro povečuje delež bolnikov z demenco. Za Alzheimerjevo boleznijo zbolijo od 5% do 10% vseh starejših od 65 let. Med 80 in 90 let starimi je 20-45% bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo. Kljub temu visoka starost še ne pomeni, da bo oseba zbolela za Alzheimerjevo boleznijo [4].

Poudariti je potrebno, da niso vse demence nevrodegenerativne bolezni (tj. bolezni pri kateri je primaren proces propadanje nevronov), primer takšne demence je vaskularna demenca, kjer je primaren proces okvara ožilja, ki potem privede do okvare nevronov.

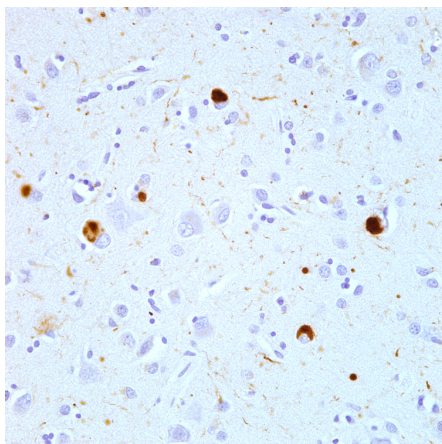
Na podlagi diagnosticiranja simptomov, ki so prisotni pri posameznem pacientu, zdravnik ugotovi,

za katero vrsto demence gre in če je oblika bolezni blaga, srednja ali huda. Demence se med seboj razlikujejo predvsem v tem, katere višje funkcije živčnega sistema prizadenejo. Potek nadaljnjega zdravljenja je odvisen od vrste in oblike demence. Najpogostejše oblike demence so Alzheimerjeva bolezen, vaskularna demenca, demenca z Lewyjevimimi telesci in frontotemporalna demenca.

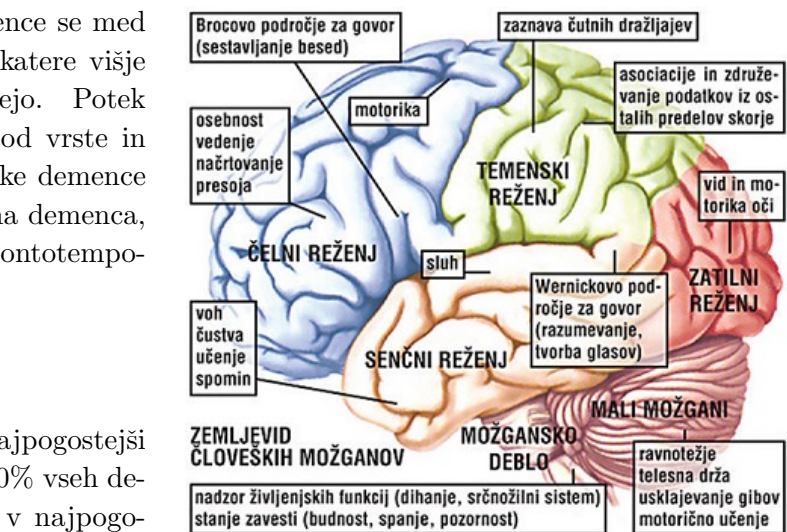
2.1 Alzheimerjeva bolezen

Alzheimerjeva bolezen (AB) je najpogostejši vzrok demence, saj predstavlja 50-60% vseh demenc. Bolezen je neozdravljiva in v najpogostejši obliki prizadene osebe starejše od 65 let. V zgodnjih fazah bolezni pacient začne izgubljati spomin. Ko bolezen napreduje, se pojavijo: zmedenost, jezljivost, nihanja razpoloženja, izgubljanje jezikovnih sposobnosti ter izguba dolgoročnega spomina. Pacient sčasoma izgubi tudi različne telesne funkcije, kar končno privede do smrti. Napredovanje bolezni je dobro poznano, medtem ko sta vzrok napredovanja in vzrok nastanka slabše poznana. Alzheimerjeva bolezen se najpogosteje kaže z motnjo epizodičnega eksplisitnega spomina. V teh primerih gre za zgodnjo in napredujočo prizadetost hipokampusa – značilna je atrofija (zmanjšanje volumna) hipokampusa [1], [8].

2.2 Demenca z Lewyjevimimi telesci



Slika 2. Mikroskopska slika rezine velikih možganov osebe, ki je umrla za DLT, prikazuje Lewyjeva telesa (temne pike) [17].



Slika 1. Slika prikazuje delitev možganov na režnje in katera možganska funkcija se izvaja v njih [18].

Demence z Lewyjevimimi telesci (DLT) je kombinacija med Alzheimerjevo in Parkinsonovo boleznijo. Nekateri začetni znaki bolezni, kot so težave s spominom in orientacijo, so podobni Alzheimerjevi bolezni, nekateri pa Parkinsonovi bolezni (npr. tresenje in upočasnjenost gibov). Za to vrsto demence so značilni tudi padci brez vzroka in kratkotrajne izgube zavesti. Preiskave možganov so pokazale prisotnost kepic beljakovin, imenovanih Lewyjeva telesa (slika 2), v možganskih živčnih celicah. Izkazuje se, da te kepice motijo normalno delovanje živčnih celic, kar pa vodi v težave mišljenja in spomina.

2.3 Vaskularna demenca

Vaskularna demenca (VD) je demenca zaradi možganskih žilnih bolezni. Običajno se razvije po več zaporednih kapeh. Upad sposobnosti se pri vaskularni demenci začne nenadoma, niso pa vse sposobnosti enako prizadete. Za postavitev diagnoze vaskularne demence je pomembno, da sta upad spoznavnih sposobnosti in možgansko-žilna bolezen jasno časovno povezana ter ni popravljivih vzrokov za kognitivni upad [2].

2.4 Frontotemporalna demenca

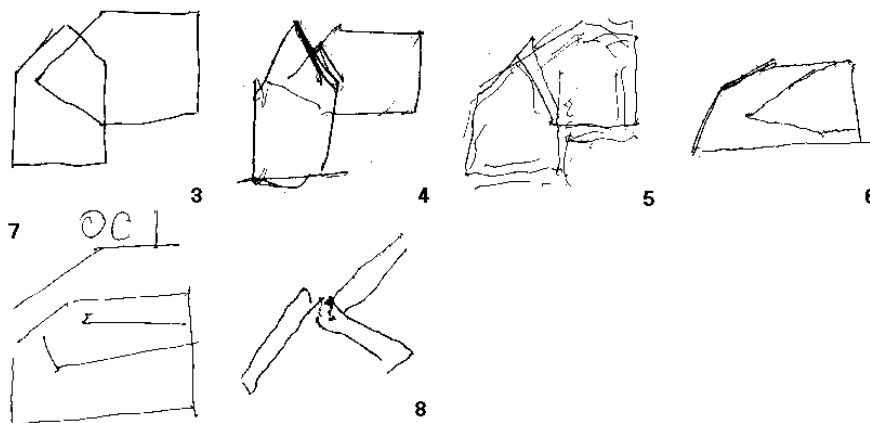
Frontotemporalna demenca (FTD) je vrsta demence, ki prizadane predvsem čelni (frontalni) in senčni (temporalni) režnji možganov – zanjo je značilna atrofija teh možganskih režnjev, medtem ko je preostala možganovina relativno ohranjena. Pri FTD pomembno vlogo igra dednost, saj je pri približno 40 % bolnikov bolezen dedna in se pojavlja v družinah. Prvi znaki FTD se nekoliko razlikujejo od prvih znakov ostalih vrst demenc, saj pri FTD prvi znaki niso težave s spominom, pač pa motnje govora. Z napredovanjem bolezni pacienti govorijo vse manj. Med prvimi znaki so tudi spremembe osebnosti in socialnih veščin zaradi katerih se pacient začne obnašati situaciji neprimerno.

3. Diagnoza demence

Pacient, pri katerem se sumi na kognitivni upad ali demenco, opravi splošni klinični pregled kjer se mu izmeri telesna temperatura, naredi pregled srca in ožilja, splošni nevrološki pregled (možganski živci, primitivni refleksi, pregled udov, koordinacija, motorika, avtonomno živčevje, stoja in hoja), splošni psihiatrični pregled (zavest, orientacija, čustvovanje, zaznavanje, formalne in vsebinske motnje mišljenja, samomorilnost), pregled kognitivnih sposobnosti (pozornost, govor, spomin, vidno-prostorske in izvršilne sposobnosti) ter oceno kognitivnih sposobnosti. Za meritev upada kognitivnih sposobnosti se najpogosteje uporabljajo kratek preizkus spoznavnih sposobnosti (KPSS) in montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti (The Montreal Cognitive Assessment - MoCA) [1].

3.1 Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti

Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti je test sestavljen iz nalog, ki preverjajo orientiranost v prostoru in času, zmožnost neposrednega in odloženega priklica, miselno sledenje in računanje, je-



Slika 3. Primer sposobnosti prerisovanja lika. 3 – zdrava oseba. 4 – 8 – bolnik z demenco [4].

zikovne zmožnosti, razumevanje navodil in zmožnost konstruiranja slike. Pomanjkljivosti tega testa so slaba občutljivost za zgodnji upad kognitivnih sposobnosti ter dejstvo, da ne testira dolgoročnega spomina, testi kratkega spomina in zmožnosti konstruiranja pa so relativno preprosti. Slabost KPSS-ja je, da lahko odpove pri izobraženih osebah.

3.2 Montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti

Montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti omogoča oceno kognitivnih funkcij na različnih področjih, od katerih vsako prinaša določeno število točk. Na primer, področje abstrakcije, kjer oseba

pove, kaj imata dva predmeta skupnega, prinaša 2 točki; področje orientacije, ki preverja posameznikovo zaznavo časa in prostora, v katerem se nahaja, prinaša 6 točk; področje vidnoprstorskih/izvršilnih sposobnosti, kjer mora oseba izmenično povezati točke s številkami in črkami v naraščajočem vrstnem redu prinaša 5 točk itd. Vsota vseh možnih točk je 30. H končnemu rezultatu se prišteje ena točka, če ima udeleženec 12 let ali manj formalne izobrazbe. Mejna vrednost je 26 točk. Rezultat pod to mejno vrednostjo pomeni kognitivni upad. Rezultat testa je odvisen od izobrazbe posameznika, ki ga rešuje. [3].

Če pregled potrди sum na kognitivni upad je priporočeno da specialist nevrolog opravi slikovno diagnostiko (npr. računalniško tomografijo (CT) možganov ali magnetno resonanco (MR) glave), ki izključi druga obolenja s podobnimi simptomi kot demenca (npr. CT glave se uporabi za izključitev možganske kapi, ki je lahko sama po sebi vzrok za kognitivni upad).

3.3 PET slikanje možganov

S testi spoznavnih sposobnosti se določi le, ali ima pacient demenco ali ne. Vendar pa je včasih pomembno, da diagnosticiramo tudi, katero vrsto demence ima. To nam namreč omogoča personaliziran načrt zdravljenja in možnost vključitve v klinične raziskave. Za diagnozo, katero vrsto demence ima pacient, si pomagamo s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET). Natančna kvantifikacija PET slikanja nam danes namreč omogoča, da odkrijemo zelo majhne, a pomembne patološke in funkcionalne spremembe v nevronih tudi pred pojavitvijo simptomov [5].

Kot že omenjeno, se demence med seboj razlikujejo v tem, katere višježivčne funkcije prizadanejo. Ker so različni deli možganov zadolženi za različne višježivčne funkcije, lahko pri PET z radiofarmaki kot so fludeoksiglukoza (FDG) opazimo, ali je tisti del možganov normalno aktiven in tako ocenimo, ali je višja živčna funkcija prizadeta ali ne (primer FDG-PET slike zdrave osebe je na sliki 4). Tako imajo različne vrste demence na PET slikah različne vzorce-manj/bolj aktivne regije, kar nam omogoča, da demence med seboj ločimo.

Obstajata dve metodi uporabe PET-a za opazovanje bioloških označevalcev: amiloidni PET, ki se uporablja za odkrivanje amiloidnih plakov in FDG-PET, s katerim lahko opazujemo metabolizem glukoze v možganih. Začetna aktivnost, ki jo pacienti prejmejo pri PET slikanju možganov je okoli 250 MBq. Pred slikanjem pacient vsaj 4 ure ne sme jesti, razen če ima sladkorno bolezen; v tem primeru post ni primeren zaradi kvarnega učinka na količino krvnega sladkorja. Po aplikaciji radiofarmaka pacient okoli 30 minut počiva v temnem, tihem prostoru z zaprtimi očmi, da se radiofarmak porazdeli po možganih v skladu z njihovo aktivnostjo v mirovanju. Več radiofarmaka se namreč nabere v delih možganov, ki so bolj aktivni oz. kjer je povečana presnova glukoze. Pacienta se nato 10 minut slika na PET napravi, slike se nato rekonstruira in analizira [6].

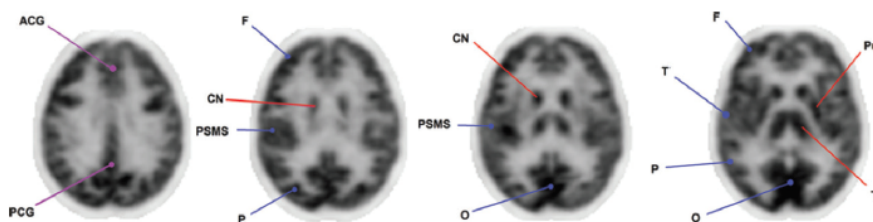
S pomočjo analize PET slike se kvantitativno določi, kje v možganih se je nabralo več oziroma manj radiofarmaka glede na skupino zdravih kontrol.

4. FDG-PET slikanje pri demencah

Biomarker je biološki označevalec bolezni. Pri demencah kot biomarker lahko služi FDG, ki se po zaužitju razporedi po telesu in ga lahko najdemo v slikah možganov, cerebrospinalni tekočini (CSF) oziroma likvorju in krvi. Namen uporabe biomarkerjev je odkrivanje zgodnjih znakov bolezni še pred pojavom simptomov [8].

Pacientu se pred PET slikanjem vbrizga radiofarmak s pomočjo avtomatičnega injektorja. FDG-PET je preiskava, pri kateri se uporablja radiofarmak fluorodeoksiglukoza z radioaktivnim fluorom ^{18}F . Telo ta radiofarmak zaznava kot običajno glukoza, zato se ga največ nabere v področjih, kjer je metabolizem velik. Običajno pacienta najprej slikamo z magnetno resonanco (MR), ki lahko zazna možganske tumorje, vaskularno demenco in druge patologije. Zatem naredimo FDG-PET za

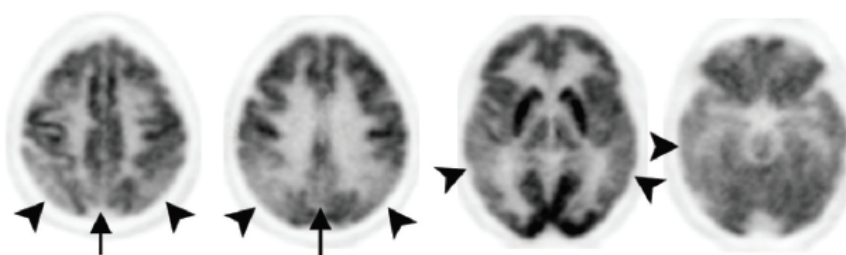
odkritje zgodnjih znakov neurodegenerativnih demenc, določitev vrste neurodegenerativne demence in za ugotavljanje morebitnih pridruženih neurodegenerativnih bolezni [7].



Slika 4. Prečni prerezi FDG-PET slike možganov, po vrsti z desne v višini malih možganov, bazalnih ganglijev, cingulatorne in parietalne skorje. F=frontalni reženj, T=temporalni reženj, O=okcipitalni reženj, P=parietalni reženj, CN= kavdatno jedro, Th=talamus, Pu=putamen, ACG=anteriorni cingulatna skorja, PCG=posteriorna cingulatna skorja, PSMS=primarni senzorično-motorični pas [9].

4.1 Alzheimerjeva bolezen

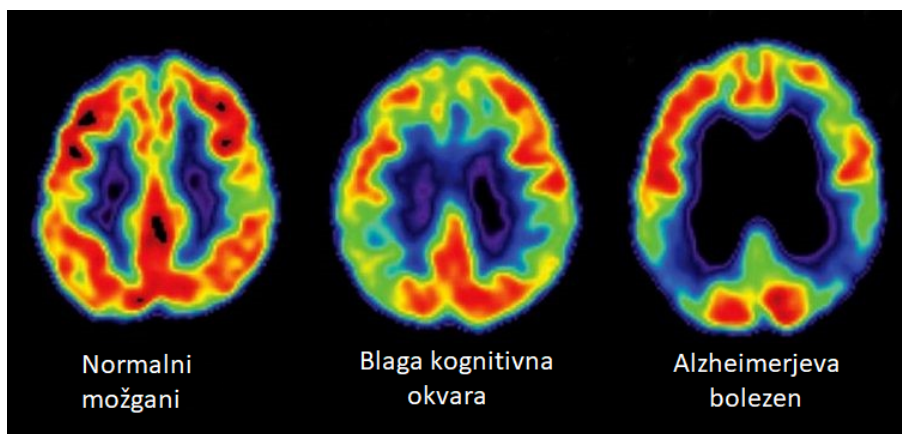
FDG-PET pri AB bi lahko opisali kot biološki označevalec za nevronske poškodbe. Z FDG-PET-om lahko v zgodnji fazi AB zaznamo padec v metabolizmu glukoze v parietotemporalni asociacijski skorji, posteriorni cingulatni skorji in prekuneusu (slika 5). V zdravih možganih starejših oseb je metabolizem glukoze v posteriorni cingulatni skorji veliko večji kot pa v drugih delih možganov. V srednji in pozni fazi bolezni se območje zmanjšane metabolizma oz. hipometabolizma razširi do frontalne asociacijske skorje, medtem ko v striatumu (ki ga sestavljata kavdatno jedro in putamen), talamusu, primarni motorični in primarni senzorični skorji, okcipitalnem režnju in malih možganih metabolizem ostane skoraj nespremenjen. Z napredovanjem AB od blage do srednje stopnje običajno ni opaziti padca v metabolizmu v hipokampusu kljub očitni atrofiji hipokampusa v zgodnjih fazah te bolezni [7].



Slika 5. Prečni prerezi FDG-PET slike možganov z Alzheimerjevo boleznijo, po vrsti z desne v višini malih možganov, bazalnih ganglijev, cinguluma in parietalnega režnja. Opazimo upad metabolizma glukoze v parietotemporalni asociacijski skorji, posteriorni cingulatni skorji in prekuneusu [9].

4.1.1 Blaga kognitivna motnja zaradi Alzheimerjeve bolezni

Blaga kognitivna motnja zaradi AB je prehodna faza med staranjem in AB. Vzorec hipometabolizma (slika 6, sredina) je podoben kot pri zgodnji AB (slika 6, desno), iz česar lahko sklepamo, da se bodo pri bolniku v prihodnje razvili simptomi Alzheimerjeve bolezni. V splošnem je FDG-PET bolj zanesljiv kot slikanje z MR (MRI) za diagnozo zgodnje AB in blage kognitivne motnje zaradi AB. Z uporabo več različnih bioloških označevalcev kot so slikanje in CSF biološki označevalci lahko izboljšamo zanesljivost napovedi prehoda iz blage kognitivne motnje v AB [7].



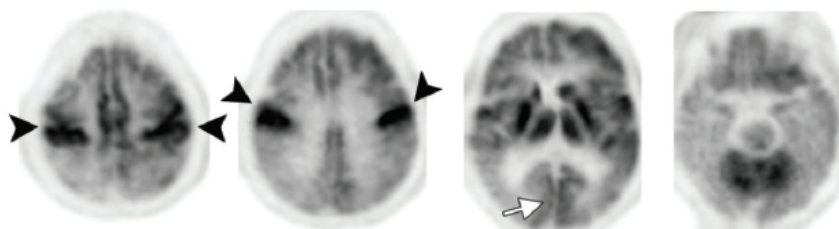
Slika 6. Primerjava prečnega prereza FDG-PET slik v višini bazalnih ganglijev normalnih možganov, možganov z blago kognitivno motnjo in možganov z Alzheimerjevo boleznijo. Pri AB in blagi kognitivni okvari opazimo zmanjšan metabolizem glukoze v kvadrantnem jedru in talamusu v primerjavi z zdravimi možgani [10].

4.1.2 Kombinacija MRI in PET

Študije so pokazale, da je FDG-PET nekoliko boljši pri napovedovanju razvoja v Alzheimerjevi bolezni pri pacientih z blago kognitivno motnjo v primerjavi z enofotonsko emisijsko računalniško tomografijo (SPECT-om) in strukturnim MR slikanjem, kombinacija PET-a in strukturnega MR slikanja pa je izboljšala natančnost diagnoze demence. Zaradi teh rezultatov se zdi verjetno, da bi kombinacija različnih slikovnih tehnik lahko izboljšala diagnozo Alzheimerjeve bolezni [7].

4.2 Demenca z Lewyjevimimi telesci

Pri demenci z Lewyjevimimi telesci je atrofija hipokampusa manjša kot pri Alzheimerjevi bolezni, a to ni dovolj za razločevanje med obema boleznima. Področja hipometabolizma so pri DLT podobna kot pri Alzheimerjevi bolezni, a je razlika v udeležnosti okcipitalnega režnja. Relativno zmanjšanje metabolizma pri DLT je večje v okcipitalni skorji in manjše v medialnem temporalnem režnju kot pri Alzheimerjevi bolezni (slika 8). Te znake najdemo sicer tudi pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in demenco zaradi Parkinsonove bolezni, zato ju na podlagi le-teh ne moremo razločevati. Bolj diagnostično zanesljivo za razlikovanje med Alzheimerjevo boleznijo in DLT je slikanje dopaminskega prenašalca z (^{123}I)FP-CIT)SPECT-om, ne pomaga pa nam razločevati DLT od drugih parkinsonizmov. To bi lahko naredili z amiloidnim PET-om – študije so namreč pokazale, da imajo bolniki z DLT več amiloidnih plakov kot bolniki s Parkinsonovo boleznijo in demenco zaradi Parkinsonove bolezni [7].



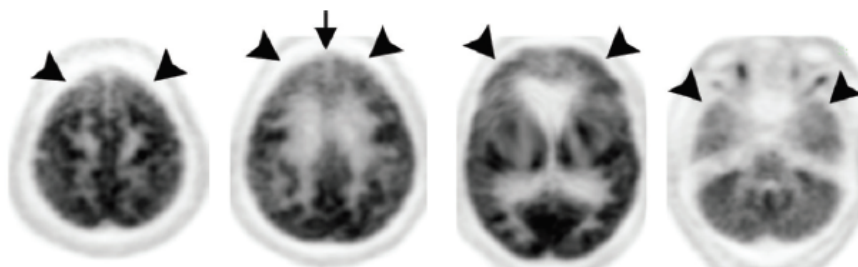
Slika 7. Aksialne rezine FDG-PET slike možganov z demenco z Lewyjevimimi telesci zaporedoma z desne v višini malih možganov, bazalnih ganglijev, cingulatorne in parietalne skorje. Opazimo večji upad metabolizma glukoze v okcipitalni skorji, vključno z primarnim vidnim korteksom, kar je značilno za DLT, medtem ko je metabolizem ohranjen v primarnem senzorično-motoričnem pasu [9].

4.3 Vaskularna demenca

VD se diagnosticira na podlagi kliničnih znakov in simptomov v zvezi z vaskularnimi lezijami, ki jih lahko opazujemo z morfološkim slikanjem. Zaradi tega FDG-PET slikanje ni primerno za samo VD, ker pa se včasih VD pojavlja z Alzheimerjevo boleznijo ali drugimi nevrodegenerativnimi motnjami je PET slikanje priporočljivo, da le-te odkrijemo [7].

4.4 Frontotemporalna demenca

Pri FTD, ki spada v skupino degeneracij frontotemporalnega režnja (ang. Frontotemporal lobar degeneration - FTLD), je zmanjšan metabolizem glukoze v frontalnem in anteriorno temporalnem delu, prav tako sta prizadeta tudi medialno temporalni del in subkortikalni predeli vključno s striatumom in talamusom (slika 8). Pri semantični demenci lahko z FDG-PET-om prikažemo asimetrično močno zmanjšan metabolizem v temporalnem delu. Ta področja se lahko razširijo tudi na frontalno in parietalno skorjo, a sprememba metabolizma ni tako velika [7].



Slika 8. Aksialne rezine FDG-PET slike možganov degeneracijo frontotemporalnega režnja zaporedoma z desne v višini malih možganov, bazalnih ganglijev, cingulatorne in parietalne skorje. Opazimo zmanjšan metabolizem glukoze v frontalnem in anteriorno temporalnem delu [9].

5. Analiza PET slik

Pravilna identifikacija podtipov demence s kliničnim pregledom predstavlja velik izziv, sploh ker je zgodnjo diagnozo zelo težko postaviti. Uporaba biomarkerjev pri različnih nevrodegenerativnih procesih nam pomaga dobiti bolj natančno diagnozo, tudi v začetnih stadijih bolezni.

Pri PET slikanju pri demenci se uporabi marker FDG in se demence diagnosticira zelo subjektivno glede na oceno sprememb metabolnih procesov. Ta pristop k diagnozi demence je odvisen od opazovalčevih izkušenj, kar zmanjša senzitivnost in specifičnost preiskave. Da se izognemo tem omejitvam se PET slike vrednotijo z uporabo statistične analize slike, kot sta statistična parametrična kartografija (angl. Statistical parametric mapping, SPM) in skaliran subprofilni model osnovan na analizi glavnih komponent (angl. Scaled Subprofile Model/Principal components analysis, SSM/PCA). Obe analizi sta kvantitativni [11].

Pred analizo moramo slike predpripraviti. FDG-PET slika možganov enega bolnika zajema 110 rezin. Vsako sliko prostorsko poravnamo s pomočjo predloge, nato pa sliko pogladimo preko sosednjih vokslov velikosti 2x2x2 mm z Gaussovo funkcijo s parametrom sigma med 8 in 10 mm, da ne dobimo zrnate slike [11].

5.1 Statistična parametrična kartografija (SPM)

SPM je programsko orodje, ki se uporablja za statistično analizo funkcijskih slik možganov. S tem programom iščemo razlike med dvema skupinama prostorsko poravnanih slik možganov, npr.

med skupino bolnikov in zdravih, ali med skupino slik, rekonstruiranih z algoritmom A in skupino slik, rekonstruiranih z algoritmom B, ali pa razlike med eno izbrano sliko možganov ter skupino referenčnih slik. Model preverja resničnost ničelne hipoteze, da sta povprečni sliki vsake od skupin, ki ju primerjamo, enaki.

SPM najprej izvede globalno normalizacijo privzema s povprečno vrednostjo privzema v možganih, nato sledi Studentov t-test za neodvisna vzorca, ali parni t-test, na soležnih vokslih na slikah. Rezultat so statistične parametrične karte, ki predstavljajo statistično značilne razlike med slikami. Na teh mapah so prikazani voksli z relativnim upadom metabolizma ene skupine glede na drugo. Prikazani so vsi voksli, ki ustrezajo izbranemu kriteriju (npr. $p \leq 0.05$, kjer je p verjetnost, da so se rezultati iz vzorčnih podatkov pojavili po naključju; nizke p vrednosti povedo, da rezultatov nismo dobili po naključju); torej voksli, ki se statistično bolj razlikujejo od tega [12].

5.2 Skaliran subprofilni model osnovan na analizi glavnih komponent (SSM/PCA)

SSM/PCA je statistična mrežna analiza, s katero lahko iz slik FDG-PET določimo značilen presnovni možganski vzorec pri neki bolezni. Posebnost te analize je, da prikaže predele možganov s spremenjeno aktivnostjo, ki so med seboj funkcijsko povezani. Edinstvena lastnost tako pridobljenega mrežnega vzorca pa je, da njegovo izraženo lahko določamo kvantitativno pri vsakem preiskovancu.

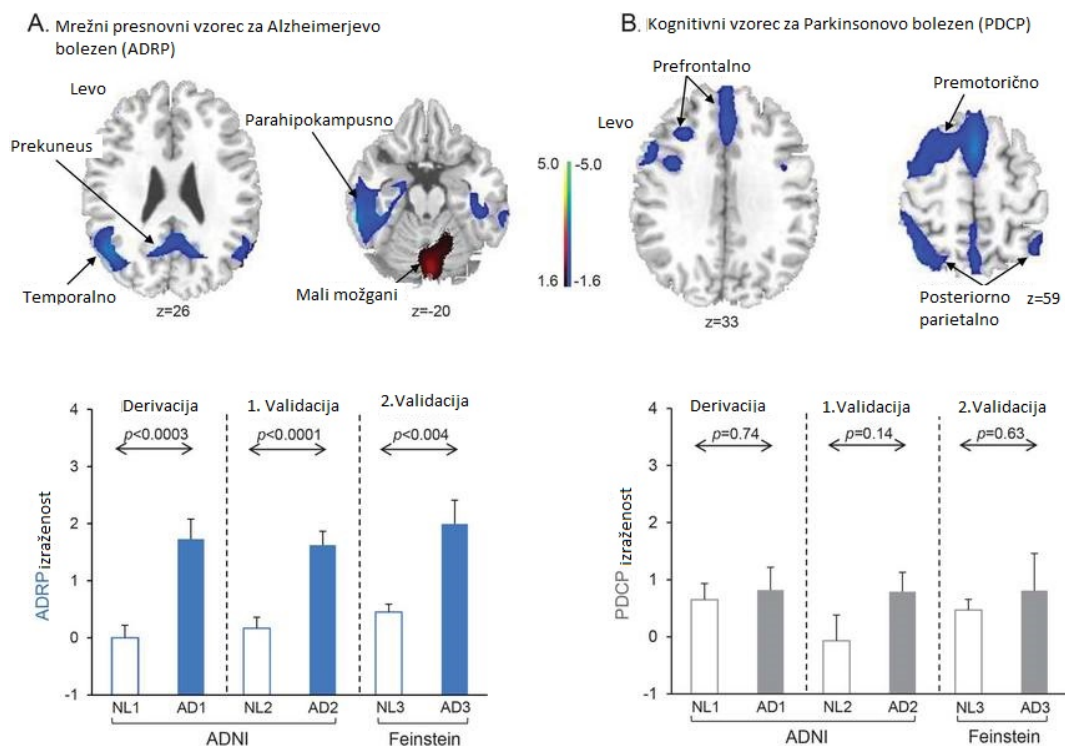
Izraženo mrežnega vzorca pri posamezniku imenujemo osebna vrednost. Z validacijo vzorca preverjamo povezanost osebne vrednosti s stopnjo bolezni, napredovanjem, trajanjem bolezni, učinkom terapije, ali drugimi kliničnimi parametri. Izraženo vzorca se lahko z napredovanjem bolezni povečuje, oziroma se v primeru učinkovitega zdravljenja lahko zmanjša. Mrežni presnovni vzorec za Alzheimerjevo bolezen poimenujemo ADRP (angl: Alzheimer's Disease Related Pattern) in je prikazan na sliki 9.

Skaliran subprofilni model osnovan na analizi glavnih komponent je metoda, ki reducira dimenzionalnost velikih podatkovnih setov tako, da velik set spremenljivk transformira v manjšega, ki pa še vedno vsebuje večino informacij velikega seta [13].

SSM/PCA program v prvem koraku uredi FDG-PET slike bolnikov in zdravih preiskovancev v matriko. Pri tem vrstice predstavljajo različne slike oseb, stolpci pa različne voksle v možganih. Vse podatke v matriki logaritmiramo in jim odšteje povprečje stolpca (povprečenje po regijah) in vrstice (povprečenje po oseh). Tako dobimo matriko vrednosti, ki opisujejo bolezenske spremembe v možganih (odstopanje regij in posameznikov od srednjih vrednosti: $x - \langle x \rangle$). Program nato pomnoži matriko z njeno transponirano obliko in dobimo kovariančno matriko. Sledi analiza glavnih komponent (PCA), s katero dobimo vektorje oz. slike presnovnega vzorca značilnega za določeno bolezen. S pomočjo PCA izluščimo vektorje oz. slike, ki najbolj pojasnjujejo razlike v skupini oseb. S pomočjo Studentovega t-testa od PCA vektorjev odberemo tiste, ki najbolj ločujejo med pacienti in kontrolami, ter s pomočjo logistične regresije določimo njihove uteži v končnem vzorcu. Nato pri vsakem pacientu pogledamo izraženo PCA vektorjev. Tako dobimo osebne vrednosti za vsakega posameznika. Nato postavimo mejo pri neki vrednosti; če ima pacient vrednost nad mejo je bolan, drugače zdrav (slika 9). To vrednost določimo tako, da imamo optimalno razmerje med visoko specifičnostjo in visoko občutljivostjo. Dodaten mik uporabe te metode je tudi, da izraženo bolezni korelira z kognitivnimi simptomi in motoričnimi znaki ter trajanjem bolezni [15].

Pred klinično uporabo presnovni vzorec validiramo še s statistično mero. Predvsem preverimo njegovo zmožnost razlikovanja med skupino bolnikov in zdravih preiskovancev, ter ovrednotimo njegovo stabilnost.

Bootstrapping metoda (slo. zankanje, ponovno vzorčenje) se uporabi na nekem vzorcu, da se ovrednoti stabilnost tega vzorca. SSM/PCA se ponovi 1000-krat z naključno izbranimi podatki in prikaže voksle, kjer je bil nek vzorec prisoten pri večini ponovitev. Tako se prikaže področja zmanjšane



Slika 9. Analiza slik 40 pacientov z AB in 40 zdravih kontrol. Zgoraj so prikazani značilni metabolni vzorci za AB (ADRP) in Parkinsonovo bolezen (PDCP), spodaj pa izraženost teh vzorcev. Najpej se je pri 10 zdravih posameznikih in 10 pacientih z AB naredilo razlikovanje - derivacija (postavila se je mejna vrednost-nad njo so pacienti z AB, pod pa zdravi), nato se je na dveh vzorcih naredilo validacijo. Vidimo, da je pri AB povečana izraženost vzorca, povezanega z AB (ADRP), ne pa tudi vzorca, povezanega z Parkinsonovo boleznijo (PDCP) [16].

ali povečane metabolne aktivnosti, ki se največkrat pojavijo. Omejitev na statistično pomembne regije, pomembno zmanjša prisotnost artefaktov na slikah [14]. Tovrstna validacija preizkusi zanesljivost obnašanja vzorca, kar je bistveno za zaupanje zdravstvenega osebja pri uporabi vzorca kot biomarkerja za klinične odločitve.

6. Zaključek

Demence so bolezni, ki prizadenejo intelektualne funkcije. Točen vzrok za njihov nastanek še ni znan, ugotovljeno pa je, da se tveganje za demenco s starostjo povečuje. Poznamo več tipov demence, med njimi so tudi Alzheimerjeva bolezen, demenca z Lewyjevim telesci, vaskularna demenca in frontotemporalna demenca. Demence diagnosticiramo z kratkimi testi spoznavnih sposobnosti, da določimo pravi tip demence pa pacienta slikamo z FDG-PET. Za demence je namreč značilno, da prizadenejo različne višježivčne funkcije in so metabolni vzorci, vidni na FDG-PET sliki, med demencami razlikujejo. PE slike vrednotimo z uporabo statistične analize slike in sicer z Statistično parametrično kartografijo (SPM), kjer slike med seboj primerjamo po posameznih vokslih, ter z Skaliran subprofilni model osnovan na analizi glavnih komponent (SSM/PCA), ki prikaže predele možganov s spremenjeno aktivnostjo, ki so med seboj funkcijsko povezani. Za validacijo metabolnega vzorca, ki ga dobimo z SSM/PCA uporabimo bootstapping metodo (zankanje).

7. Zahvala

Želimo se zahvaliti naši mentorici dr.Petri Tomše, uni.dipl.fiz. za vso pomoč in vodstvo pri nastajanju tega članka. Zahvalile bi se tudi Evi Rebec, uni.mag.fiz. za razlago algoritmov analize slike in Mateju Perovniku, dr.med. ter izred.prof.dr.Maji Trošt, dr.med. za razlago kako možgani delujejo in kaj so demence.

LITERATURA

- [1] J. Darovec, A. Kogoj, B. K. Plesničar, M. Muršec, M. Pišljari, P. Pregelj, G. B. Stokin. *Smernice za obravnavo pacientov z demenco (2013)*. Viveversa: Glasilo združenja psihiatrov pri slovenskem zdravniškem društvu (str. 8-12).
- [2] K.O. Štante, J.Potočnik, M.Rakuša (2017). *Vaskularni kognitivni upad in vaskularna demenca*. *Neurobiologija* (str.330- 333).
- [3] M. Peskar (2013). *Ugotavljanje kognitivnih sposobnosti in potencialne blage kognitivne motnje pri starejših osebah s testom MoCA (Zaključna naloga)*. Koper, Slovenija : Fakulteta za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije (str.9– 11).
- [4] *Prvi znaki demence in potek bolezni*. Dostopno na: <https://www.spomincica.si/kaj-je-demenca/prvi-znaki-demenca-in-potek-bolezni/> [24.5.2019]
- [5] Iaccarino L, Sala A, Caminiti SP and Perani D. *The emerging role of PET imaging in dementia* [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research* 2017, **6**(F1000 Faculty Rev):1830
- [6] *Brain PET scan*. Dostopno na: <https://www.healthline.com/health/brain-pet-scan#risks> [24.5.2019]
- [7] K. Ishii:*PET Approaches for Diagnosis of Dementia*. *American Journal of Neuroradiology* November 2014, **35** (11) 2030-2038; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3695>
- [8] *Alzheimers Disease Fact Sheet*. National Institutes of Health Publication No.**15**-6432, may 2015.
- [9] Brown, R., Bohnen, N., Wong, K., Minoshima, S., Frey, K. *Brain PET in Suspected Dementia: Patterns of Altered FDG Metabolism*. *RadioGraphics*, Vol. **34**(3). May 2014. <https://doi.org/10.1148/rg.343135065>
- [10] *PET Scans Distinguish Alzheimer Disease From Other Neurodegenerative Diseases*. Dostopno na: <https://www.neurologyadvisor.com/topics/neurodegenerative-diseases/pet-scans-distinguish-alzheimer-disease-from-other-neurodegenerative-diseases/> [24.5.2019]
- [11] 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**:445–454. Published 2014 Oct 24. doi:10.1016/j.nicl.2014.10.009
- [12] Moraus, U.: *Primerjava vrednosti izmerjenega privzema 18F-FDG na PET slikah možganov : magistrsko delo*. Ljubljana, 2016.
- [13] *A step by step explanation of Principal Component Analysis*. Dostopno na:<https://towardsdatascience.com/a-step-by-step-explanation-of-principal-component-analysis-b836fb9c97e2> [27.5.2019]
- [14] Spetsieris PG, Eidelberg D. *Scaled subprofile modeling of resting state imaging data in Parkinson's disease: methodological issues*. *Neuroimage*. 2011;**54**(4):2899–2914. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.025
- [15] 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),pp. 507-515. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1821-3>
- [16] Mattis p., et al.: *Distinct brain networks underlie cognitive dysfunction in Parkinson and Alzheimer diseases*. *Neurology*. **87** (2016). 10.1212/WNL.0000000000003285.
- [17] *Dementia with Lewy bodies*. Dostopno na: https://en.wikipedia.org/wiki/Dementia_%E2%80%93with_%E2%80%93Lewy_%E2%80%93bodies [15.11.2019]
- [18] *Ali misli nastajajo v možganih?*. Dostopno na: <https://akropola.org/ali-misli-nastajajo-v-mozganih/> [15.11.2019]