

původní práce

# První zkušenosti s morfometrií mozkové tkáně s využitím umělé inteligence u neurodegenerativních onemocnění

*The initial experience of using an AI-based brain morphometry program for diagnostics of neurodegenerative diseases*

Lovre Šuto, Jiří Ferda, Radek Tupý

Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

## Hlavní stanovisko práce

Článek popisuje naše prvotní zkušenosti s morfometrií mozku s využitím programu na bázi umělé inteligence k možnému zpřesnění diagnostiky neurodegenerativních onemocnění.

## Major statement

The article describes our initial experience with using an artificial intelligence-based program for brain morphometry to potentially further improve the diagnostics of neurodegenerative diseases.

## SOUHRN

**Šuto L, Ferda J, Tupý R. První zkušenosti s morfometrií mozkové tkáně s využitím umělé inteligence u neurodegenerativních onemocnění**

Morfometrie mozkové tkáně zpřesňuje hodnocení atrofie mozku radiologem. Klasické programy využívající tuto metodu jsou pro jejich relativně dlouhou výpočetní dobu v běžné praxi omezeně využitelné. Umělá inteligence však díky své rychlosti umožňuje rutinní využití morfometrie. Její přínos v dennodenní diagnostice není zatím, vzhledem k relativně nové technologii, jednoznačně stanovený. Tento text shrnuje naše počáteční zkušenosti s touto metodou na pilotním souboru pacientů s neurodegenerativními onemocněními a popisuje ty výhody a limity, které při používání programu vyvstaly.

**Klíčová slova:** morfometrie mozku, umělá inteligence, neurodegenerace, magnetická rezonance.

## SUMMARY

**Šuto L, Ferda J, Tupý R. The initial experience of using an AI-based brain morphometry program for diagnostics of neurodegenerative diseases**

Brain tissue morphometry further improves the radiologist's assessment of brain atrophy. Conventional programs using this method are of limited use in normal practice due to their relatively long calculation time. Artificial intelligence, thanks to its speed, enables the routine use of morphometrics. Because the technology is relatively new, its contribution in day-to-day diagnostics has not yet been clearly determined. This text summarizes our initial experience with this method on a pilot cohort of patients with neurodegenerative diseases and describes those advantages and limitations which became apparent during our usage of the program.

**Key words:** brain morphometry, artificial intelligence, neurodegenerative diseases, magnetic resonance.

Přijato: 15. 6. 2024

### Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.  
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň  
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

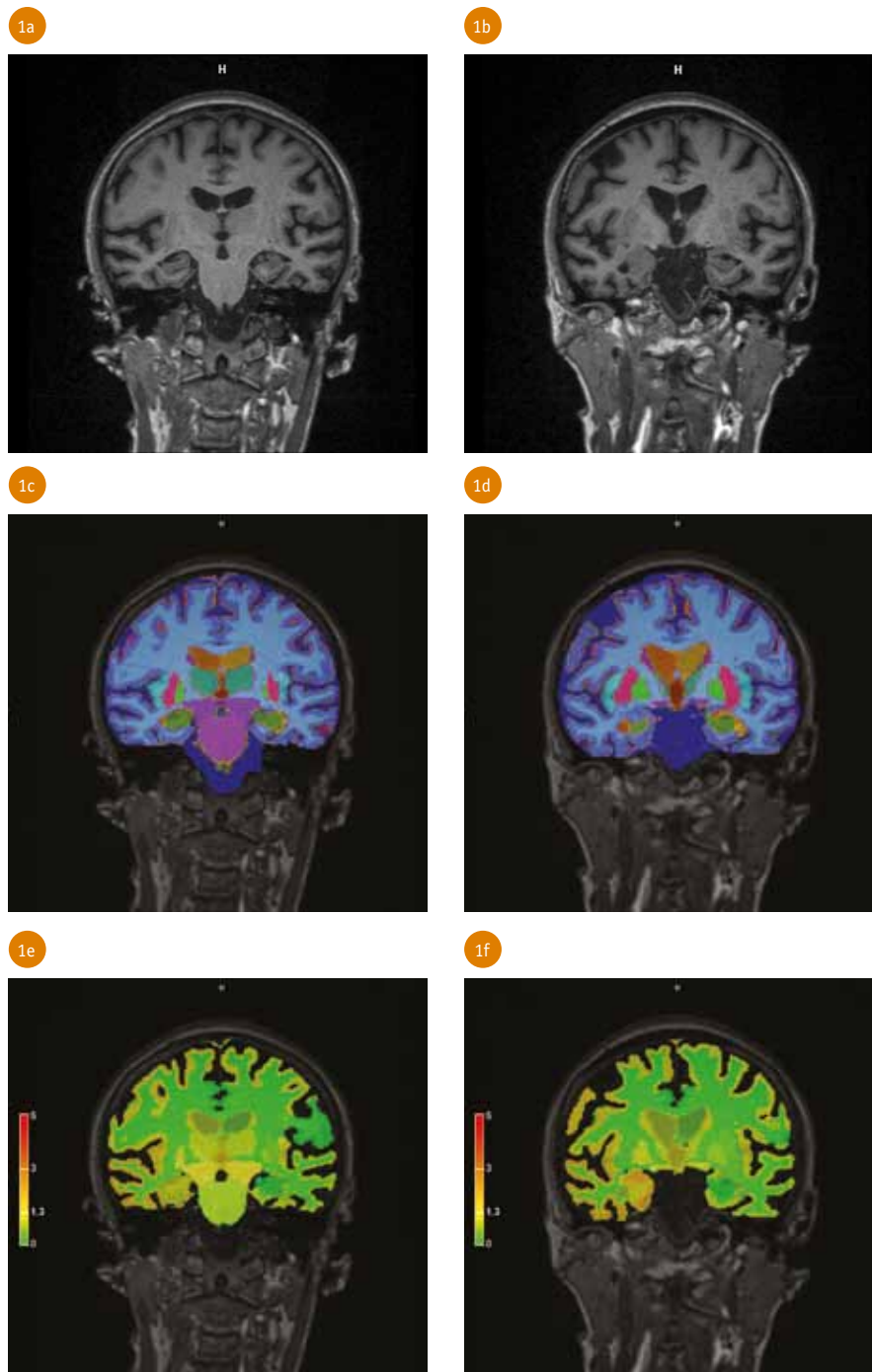
## ÚVOD

Hodnocení atrofie struktur mozkové tkáně je jako i u jiných vyšetření primárně založené na interpretaci snímků radiologem. Vzhledem k vysoké variabilitě struktur telencephala je toto „vizuální“ hodnocení zatížené subjektivní interpretací informací, která pramení z empirických poznatků, které za svoji profesní kariéru radiolog nabývá. I z tohoto důvodu se pro hodnocení atrofie používají škály, které se analýzu pokouší objektivizovat – např. škála dle Scheltense, Global Cortical Atrophy (GCA) či dle Koedama. Kromě těchto metod je další možností zpřesnění nálezu využití morfometrie. Jedná se analýzu a kvantitativní měření objemu struktur mozku a jejich změn za pomoci vhodného programu, přičemž uznávaným standardem je open-source program FreeSurfer. Jelikož je způsob analýzy programem pokaždé identický, dochází k objektivizaci změn objemu jednotlivých nitrolebních struktur, a proto tato metoda vhodně doplňuje vizuální (subjektivní) analýzu mozkové tkáně a jejich syntézou dochází k nejlepším výsledkům (1, 2).

## METODIKA

Provedli jsme morfometrickou analýzu u pilotního souboru celkem 40 pacientů (12 mužů, 28 žen). Průměrný věk pacienta v době vyšetření byl 72 let, medián 74 let, rozpětí 50–84 let. Vyšetření byla provedena na přístroji PET/MRI Biograph mMRI (Siemens Healthineers, Erlangen, Německo) s 3T MRI subsystemem. Vyšetření byla součástí  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/MR z indikace diferenciální diagnostiky neurodegenerativního onemocnění s kognitivním deficitem nebo poruchou pohybových schopností. Pro morfometrii jsme použili 3D T1 vážené obrazy gradientního echa MPRAGE (TE 2,7–3,0 ms, TR 1800–2300 ms, šířka obrazu 0,9–1,2 mm, matrice 224 × 256 – 256 × 256).

V pilotní studii jsme použili morfometrický nástroj na bázi umělé inteligence – AI-Rad Companion Brain MR, Syngo.Via (Siemens Healthineers, Erlangen, Německo). Využívá T1 vážené obrazy MP-RAGE k automatické segmentaci mozkové tkáně. Výsledné segmenty jsou znázorněny do barevné mapy a volumetricky změřeny. Hodnoty



**1** **Pacientka s potvrzenou Alzheimerovou nemocí.** Snímky v koronární rovině s vyobrazenou segmentací na snímcích uprostřed a mapováním odchylky od Z-skóre na snímcích dole. Patrná je mírná atrofie korových struktur frontálních a temporálních laloků i subkortikálních struktur.

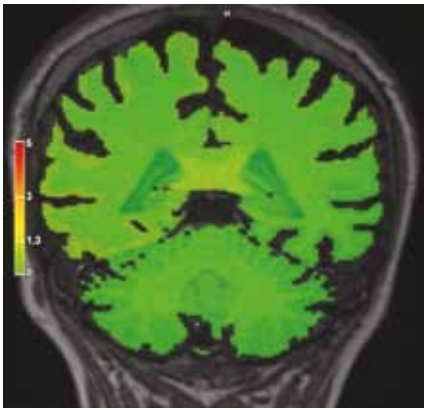
**Patient with confirmed Alzheimer's disease.** Coronal plane images with segmentation depicted in the middle images and Z-score deviation mapping in the bottom images. Mild atrophy of the cortical structures of the frontal and temporal lobes as well as subcortical structures is evident.

objemů jsou normalizovány a porovnány s normativními hodnotami, s následným vytvořením barevného mapování odchylky od Z-skóre. Pomocí programu lze také porovnat změny hodnot v čase, s minimálním rozestupem mezi snímky více než 180 dní. Samotná referenční data pochází z databáze organizací Alzheimer's Disease Neuroimaging

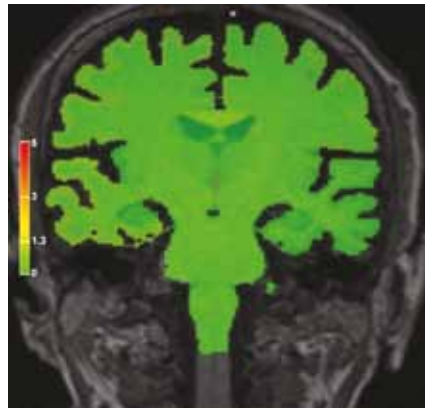
Initiative (ADNI) a z dat získaných dle výběrových směrnic ADNI. Co se týče spolehlivosti programu, korelace objemů při zkouškách reprodukovatelnosti byla ve studii stanovena na 0,94 pro hipokampus, 0,97 pro šedou hmotu a 0,98 pro bílou hmotu (3).

Výsledným výstupem programu je barevné mapování segmentace a odchylek

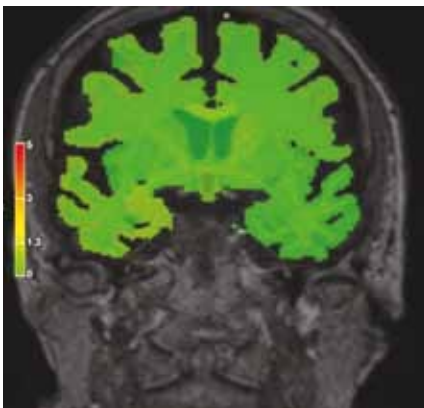
2a



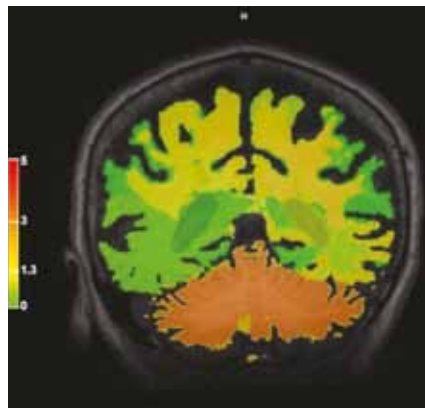
2b



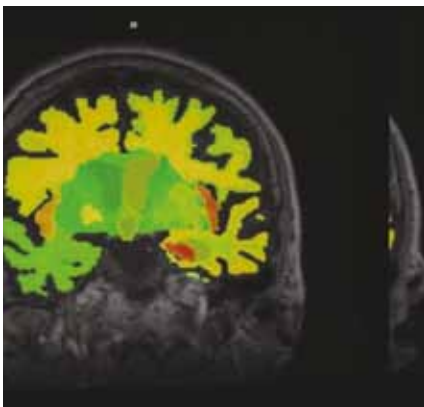
2c



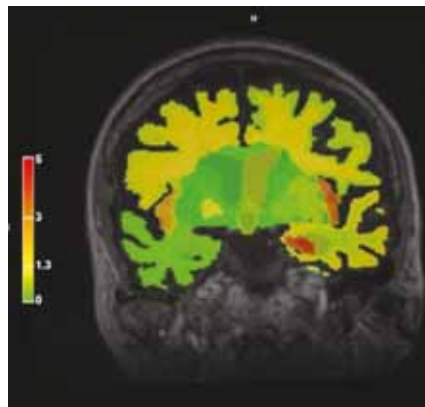
2d



2e



2f



**2** Série snímků zobrazuje ve dvou řádcích vyšetření dvou pacientů, u kterých byla suspekce na Alzheimerovu chorobu. U pacienta v horním řádku není významná odchylka Z-skóre na hodnocených strukturách. U pacienta v dolním řádku je patrná významná atrofie korových I subkortikálních struktur, z nichž je nejvíce je postižena levá insula a levý hipokampus. U obou byla dalšími vyšetřeními klinická diagnóza uzavřena jako mild cognitive impairment (MCI).

The series of images shows, in two lines, the examination of two patients who were suspected of suffering from Alzheimer's disease. For the patient in the upper row, there is no significant deviation of the Z-score of the evaluated structures. The patient in the bottom row shows significant atrophy of both cortical and subcortical structures, of which the left insula and the left hippocampus are the most affected ones. In both cases, the clinical diagnosis was further concluded by additional methods as a mild cognitive impairment (MCI).

nejméně 85. percentil a výše. Součástí výstupu jsou i percentilové grafy zobrazující umístění daných struktur v grafu vztáženém k věku pacienta.

## VÝSLEDKY

Náš soubor pacientů byl příliš malý pro relevantní interpretaci vztahu klinického obrazu a morfometrického nálezu. Morfometrii jsme provedli u celkem 27 pacientů s neurodegenerativním onemocněním (19 nemocných s Alzheimerovou nemocí, pět nemocných s kortikobazální degenerací a tři nemocní s frontotemporální lobární degenerací). Vyšetření jsme také provedli u 13 nemocných s vaskulární demencí. Za abnormální hodnoty jsme stanovili hodnoty do 15. percentilu a od 85. percentilu normativních hodnot. U hipokampu jsme zaznamenali nedostatečnou segmentaci a volumetrii, a proto tato struktura nebyla zahrnuta v analýze. Během analýzy dat se nám nepodařilo nalézt společného ukazatele či soubor znaků, díky kterým bychom mohli diagnostikovat jednotlivý druh neurodegenerativního onemocnění či jej odlišit od vaskulární demence, na základě pouhých morfometrických výstupů – samotná hodnota normalizovaných objemů struktur nekorelovala spolehlivě s klinickým nálezem ani s nálezem na PET/MR. Jediná struktura, u které byla atrofie významně častější celkově u neurodegenerativních onemocnění než u pacientů s vaskulární demencí, je globus pallidus – u pacientů s neurodegenerací byla atrofická u 16 pacientů (celkem 59 %), u pacientů s vaskulární demencí byla atrofická pouze u jednoho pacienta (celkem 7 %).

Problematické též bylo, že u většiny pacientů jsme neměli k dispozici předchozí vyšetření před začátkem klinických příznaků, neboť se z drtivé většiny pacienti na toto vyšetření dostavili z důvodu již existující symptomatiky. Nicméně doba morfometrické analýzy jednotlivého případu je velmi krátká a vizualizace výsledků je relativně jednoduše použitelná k obecné interpretaci. U neurodegenerativních onemocnění je obvykle atrofie postižených kortikálních oblastí příznakem až pokročilého funkčního postižení. Kvantifikace úbytku tkáně nemusí korelovat se skutečnou pokročilostí klinických symptomů, často morfometrický nález

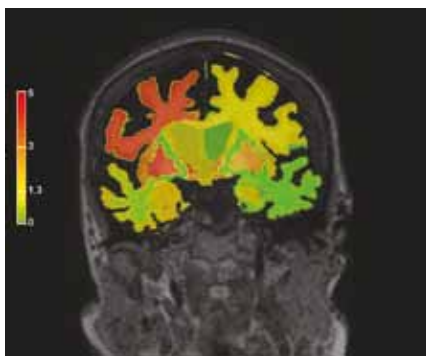
objemů od Z-skóre. Dalším výstupem je soubor tabulek s normalizovanými objemy jednotlivých struktur, s vyznačením jejich odchylek od normativních hodnot. Za abnormální hodnoty lze nastavit

odchylku o 5 až 15 percentilových bodů od normativních hodnot v obou směrech. U struktur komorového systému mozku program za abnormální považuje pouze odchylku ve směru nahoru, tj.

3a



3b

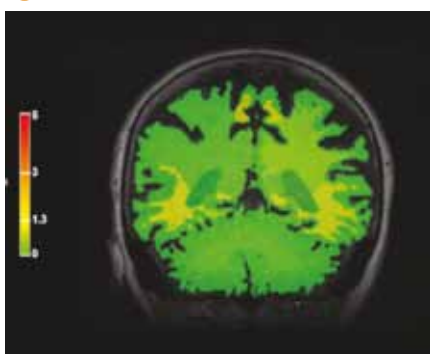


3

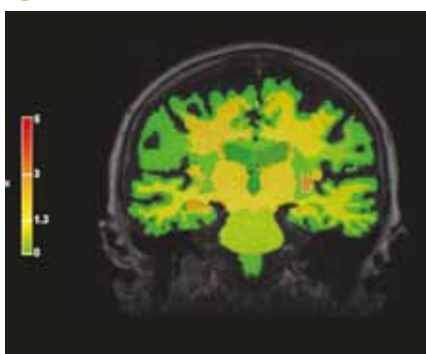
**Pacientka s potvrzenou frontotemporální lobární degenerací.** Patrná je atrofie různého rozsahu většiny měřených segmentů. Vzhledem k rozsahu postižení a rozdílnému stupni atrofie jednotlivých struktur nelze pouze na základě morfometrického vyšetření spolehlivě diagnostiku pacientky stanovit či ji odlišit od jiných etiologií atrofie.

**A patient with a confirmed frontotemporal lobar degeneration.** Atrophy of varying extent is apparent in most of the measured segments. Due to the extent and various degree of atrophy of the individual structures, it is not possible to reliably establish the patient's diagnosis or differentiate it from other etiologies of atrophy only by the morphometric examination.

4a



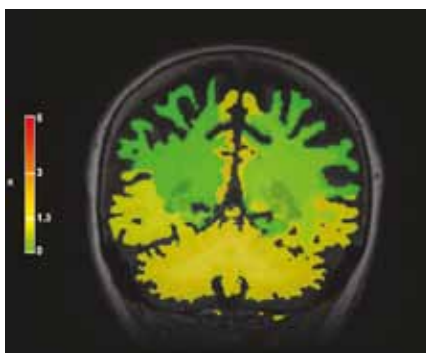
4b



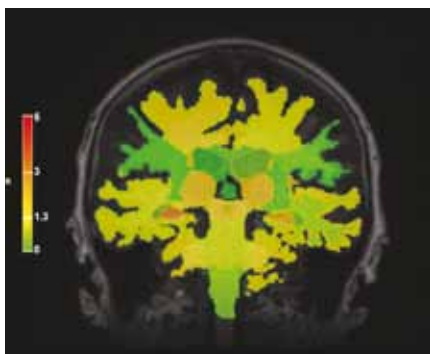
4c



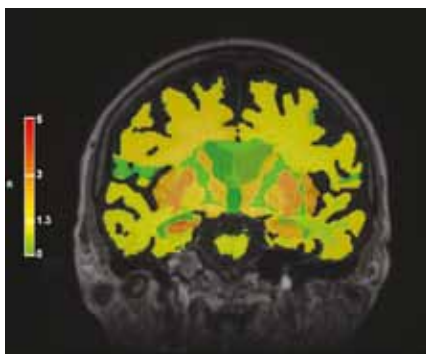
4d



4e



4f



4

**Pacientka s potvrzenou Alzheimerovou chorobou.** Série snímků zobrazuje ve dvou řádcích dvě na sebe navazující vyšetření s odstupem 6 měsíců. Během této relativně krátké doby došlo k významné atrofii téměř všech měřitelných struktur.

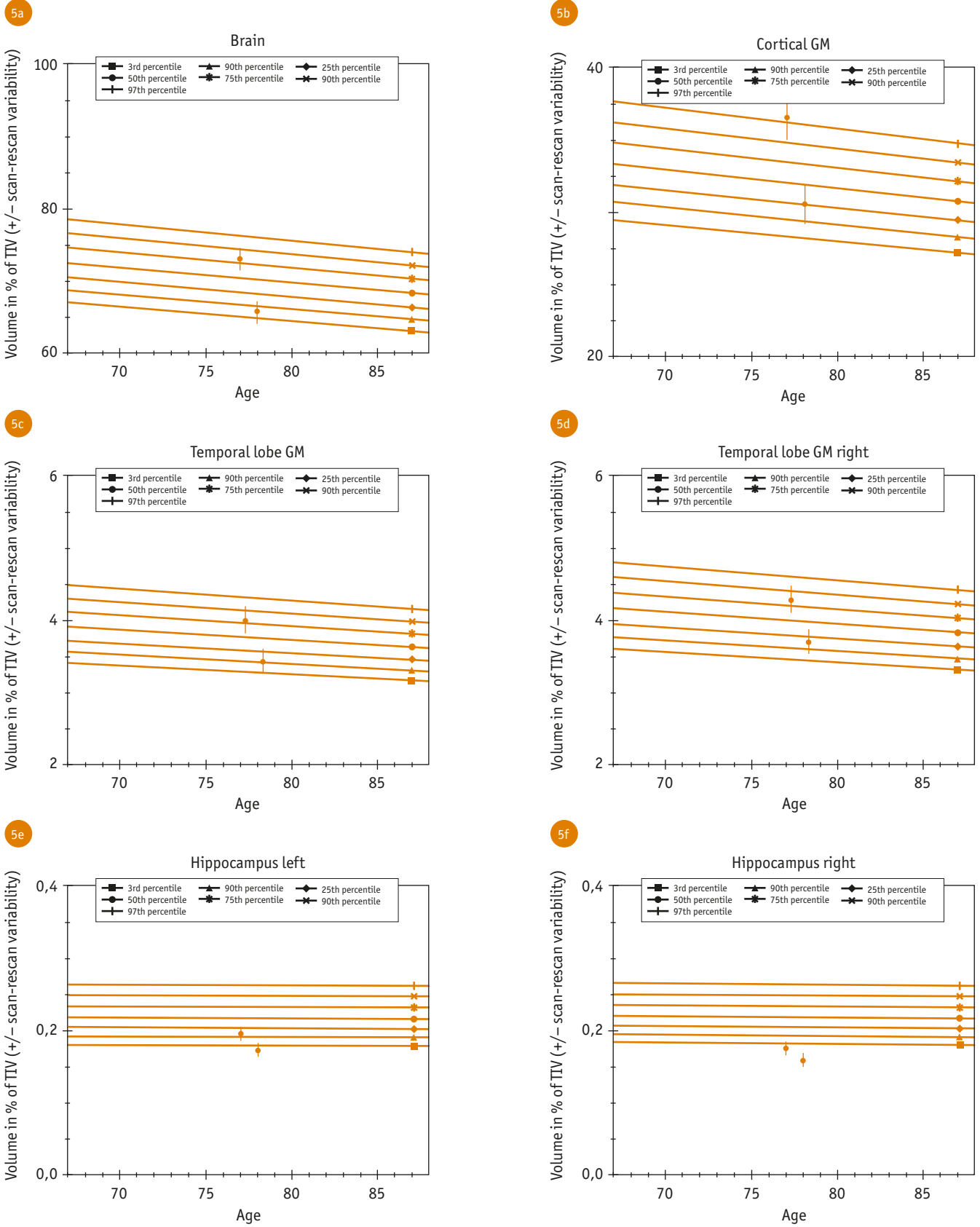
**A patient with a confirmed Alzheimer's disease.** The series of images shows in separate lines two examinations with an interval of 6 months. During this relatively short period of time, there is visible a significant atrophy of almost all measurable structures.

zaostává za klinickou progresí onemocnění. Systematické využití morfometrie u klinických případů ve větší sérii plánujeme v dalším období.

## DISKUSE

Hlavním přínosem umělé inteligence je rychlost. Díky tomuto důležitému aspektu se morfometrie stává nástrojem, který může být aplikovatelný v klinické praxi. Zároveň, kromě radiologů, umožňuje orientační zhodnocení atrofie i jiným lékařským oborům, např. neurologie či psychiatrie (2). Jelikož se jedná o novou a dynamicky se rozvíjející technologii, neexistuje na jednotlivé programy na bázi umělé inteligence unifikovaný způsob interpretace nově nabytých informací – a objem dat, která jsou nám nově k dispozici, je velký. Proto je z naší zkušenosti důležité si předem stanovit, za jakým účelem necháme mozkovou tkáň programem analyzovat – respektive, jaký je pro nás očekávaný přínos dat, která z morfometrie získáme.

Morfometrická analýza struktur mozkové tkáně urychluje hodnocení atrofie mozkové tkáně (2). Tento bod je také důležitý z důvodu předpokládaného nárůstu počtu pacientů s demencí v následujících desetiletích (4). S tím lze předpokládat i nárůst korespondujících vyšetření, mezi které analýza atrofie mozkové tkáně patří. Je však důležité



**5** Percentilové grafy vybraných struktur mozku u pacientky z předchozí série snímků. Vodorovná osa zobrazuje věk, svislá osa percentilové hodnoty pro daný věk. Bílé tečky jsou normalizované objemy struktur pacientky v kontextu těchto dat. Na snímcích je patrný výrazný pokles objemů struktur, a to nejvíce u celkového objemu šedé hmoty (z 97. percentilu na 25. percentil) a objemu temporálních laloků (z 75. percentilu na 10. percentil).

**Percentile graphs of selected brain structures in the patient from the previous series of images.** The horizontal axis depicts age, the vertical axis depicts the percentile value of volume for that age. The white dots are the patient's normalized volumes of the structures in the context of this data. The images show a significant decrease in volumes, most notably in the total volume of gray matter (from the 97th percentile to the 25th percentile) and the volume of the temporal lobes (from the 75th percentile to the 10th percentile).

si uvědomit, že i morfometrie má své limity, pro které se jedná o vhodný doplněk, ale ne o náhradu. Segmentace struktur nemusí být vždy akurátní, a to zejména u komplexních struktur, jako je např. hipokampus, u kterého jsme také my zaznamenali nedostatečnou segmentaci, a tudíž i nedostatečnou volumetrickou analýzu. V závislosti na programu se mění spolehlivost segmentace (1, 5, 6). Neexistuje unifikovaný způsob interpretace či hodnocení výsledků, který by byl aplikovatelný. Použití konvenčních programů, jako je FreeSurfer, je časově náročné – segmentace a hodnocení jednoho mozku trvá hodiny. V neposlední řadě neexistuje „zlatý“ standard, vůči kterému lze objektivně přesnost programu zhodnotit – program lze hodnotit pouze ve vztahu ke druhému programu. Ve výsledku se tudíž hodnotí pouze to, do jaké míry je zkušební program identický v analýze s referenčním programem a „pravé“ hodnoty objemu hodnocených struktur zůstávají neznámé. V důsledku tohoto problému je obecně používán FreeSurfer spíše „stříbrným“ standardem, než „zlatým“ (6).

Diagnostiku degenerativních onemocnění morfometrickou analýzou pomocí AI dále komplikuje fakt, že atrofie mozkové tkáně může být způsobena i jinou etiologií, jako je např. vaskulární demence. Zároveň je potřeba u každého pacienta kontrolovat, zda

je segmentace dostatečně přesná. Při interpretaci nálezů je také třeba vzít na vědomí, vůči jakým datům normalizovaným v databázi je segmentace porovnávána, tj., co je naším referenčním programem. Pokud je pacient ve věkové skupině 45–60 let, mohou být v případě námi používaného programu normalizovaná data zkreslena, neboť v této skupině je u tohoto programu relativně nízký počet normativních dat (3).

Velkou výhodou automatizovaného hodnocení mozkových struktur tímto programem je, že máme k dispozici unifikovanou metodu, díky které můžeme spolehlivě porovnávat změny v čase. Jelikož atrofie mozku u neurodegenerativních onemocnění nebývá lineární (7–9), můžeme díky morfometrii sledovat dynamiku atrofie. Samotná hodnota v nízkém normativním percentilu se nezdá být vypovídající; důležité je také, v jakém percentilu se objem nacházel dříve. Příkladem může být Alzheimerova nemoc, u které atrofie akceleruje již před splněním klinických kritérií pro toto onemocnění – u celého mozku začíná akcelarovat zhruba 4 roky předem a u hipokampu začíná již zhruba 5,5 let předem (9). Jako teoretické využití se naskytá možnost kontroly objemu mozku při klinických studiích hodnotících účinky léků.

Kromě neurodegenerací může být tato metoda v klinické praxi též využita u sledování pacientů s roztroušenou

sklerózou, neboť dle studií koreluje objem celkové šedé hmoty mozku a některých jeho segmentů s klinickou tíží tohoto onemocnění (10, 11). Zajímavostí může být, že u roztroušené sklerózy byla po zahájení terapie pozorována „pseudoakcelerace“ atrofie, čehož možné vysvětlení může být ústup zánětlivého edému šedé hmoty (9).

## ZÁVĚR

Morfometrie s využitím umělé inteligence se zdá být slibným nástrojem, který může urychlit a zjednodušit práci radiologa při hodnocení atrofie mozkové tkáně, neboť objem struktur mozku normalizuje a objektivizuje. Jelikož se jedná o novou metodu, není zatím ustanovený soudržný způsob hodnocení informací. Zdá se, že hlavním přínosem pro klinickou praxi bude možnost hodnocení atrofie v delším časovém horizontu u chronických onemocnění typu neurodegenerace či roztroušená skleróza. Tuto hypotetickou přínosnost však bude potřeba vyhodnotit studiiemi. Je však důležité si uvědomit, že tato objektivní data stále podléhají naší subjektivní analýze a interpretaci. Proto se pro efektivní využití zdá důležité pokusit se zhotovit návrh metodického postupu, jakým tento velký objem dat efektivně analyzovat, aby jej bylo možné zapojit do běžného užívání. ●

## LITERATURA

1. **Wang Y, Xu Ch, Park Ji-Hwan, Lee S, Stern Y, et al.** Diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease using brain morphometry and white matter connectomes. Online. *NeuroImage: Clinical*. 2019; 23. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101859> [cit. 2024-01-31].
2. **Wibawa P, Matta G, Das S, Eratne D, Farrand S, et al.** Bringing psychiatrists into the picture: Automated measurement of regional MRI brain volume in patients with suspected dementia. Online. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2021; 55(8): 799–808. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/0004867421998444> [cit. 2024-01-31].
3. *AI-Rad Companion Brain MR operation manual*. Erlangen: Siemens Healthineers 2023.
4. **Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, et al.** Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Online. *The Lancet Public Health* 2022; 7(2): e105–e125. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8) [cit. 2024-05-22].
5. **Rebsamen M, Suter Y, Wiest R, Reyes M, Rummel Ch.** Brain Morphometry Estimation: From Hours to Seconds Using Deep Learning. Online. *Frontiers in Neurology* 2020; 11. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00244> [cit. 2024-01-31].
6. **Akazawa K, Sakamoto R, Nakajima S, Wu D, Li Y, et al.** Automated Generation of Radiologic Descriptions on Brain Volume Changes From T1-Weighted MR Images: Initial Assessment of Feasibility. Online. *Frontiers in Neurology* 2019; 10. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00007> [cit. 2024-01-31].
7. **Sabuncu MR.** The Dynamics of Cortical and Hippocampal Atrophy in Alzheimer Disease. Online. *Archives of Neurology* 2011; 68(8). Dostupné z: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.167> [cit. 2024-02-05].
8. **Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM.** The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. Online. *Nature Reviews Neurology* 2010; 6(2): 67–77. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2009.215> [cit. 2024-02-05].
9. **Rosen HJ, Boeve BF, Boxer AL.** Tracking disease progression in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration: Recent findings from ARTFL and LEFFTDS. Online. *Alzheimer's & Dementia* 2020; 16(1): 71–78. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/alz.12004> [cit. 2024-02-05].
10. **Lipp I, Muhlert N, Tomassini V.** Brain Morphometry in Multiple Sclerosis. Online. In: Spalletta G, Piras F, Gili T. (eds.). *Brain Morphometry*. Neuromethods. New York, NY: Springer New York 2018; 279–300. Dostupné z: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7647-8\\_17](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7647-8_17) [cit. 2024-05-22].
11. **Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, et al.** Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. Online. *Annals of Neurology* 2018; 83(2): 210–222. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ana.25145> [cit. 2024-05-22].