

<sup>1</sup> MIHÁLY Gergő  
<sup>1,2</sup> PERSELY Aliz  
<sup>1</sup> HERNYES Anita  
<sup>1,3</sup> SZABÓ Gergely  
<sup>1</sup> ZÖLDI Luca  
<sup>1</sup> BESZEDICS Beatrix  
<sup>1</sup> JOKKEL Zsófia  
<sup>1</sup> PIROSKA Márton  
<sup>1,3</sup> TÁRNOKI  
Dávid László  
<sup>1,3</sup> TÁRNOKI  
Ádám Domonkos

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Orvosi  
Képző Központ, Budapest /  
Semmelweis University, Medical  
Imaging Centre, Budapest

<sup>2</sup> Magyar Honvédség Egészségügyi  
Központ, Ideggyógyászati Osztály,  
Budapest / Department of Neurology,  
Medical Centre Hungarian Defence  
Forces, Budapest

<sup>3</sup> Országos Onkológiai Intézet,  
Onkológiai Képző Központ és Invazív  
Diagnosztikai Központ, Budapest  
/ National Institute of Oncology,  
Oncologic Imaging and Invasive  
Diagnostic Centre



LEVELEZŐ SZERZŐ / CORRESPONDING ADDRESS

**Mihály Gergő**

Semmelweis Egyetem  
1096 Budapest,  
Thaly Kálmán utca 41. 1/8  
E-mail: mihug7@gmail.com

# Carotis-atherosclerosis ultrahangos fenotípusainak radiomikai vizsgálata a demencia tükrében

ESETISMERTETÉS

**Bevezetés:** A demencia jelentős társadalmi és egészségügyi teher napjainkban. A carotis-atherosclerosis és a demencia közötti kapcsolat – főként az intima-media vastagság kóros növekedésének ismeretében – jól ismert a szakirodalomban. Kutatásunk célja ezen kapcsolat vizsgálata carotis-ultrahangfelvételek radiomikai analízisével.

**Módszerek:** A vizsgálatban 82 egyetértő iker (átlagéletkor: 70,9±6,1 év) vett részt a Magyar Ikerregiszterből. A demenciát Montreal Cognitive Assessment (MoCA) teszttel mértük fel, melynek eredményéből becslő „diagnózisokat” alkottunk. Kétoldali carotis-ultrahangfelvételek offline radiomikai analízisét MaZda szoftver segítségével végeztük el. A kijelölt arteria carotis communis intima-media komplexek oldalankénti 320 radiomikai paraméteréből – LASSO statisztikai módszer segítségével – kiszűrtük azon paramétereket, amelyek leginkább összefüggnek a demenciával.

**Eredmények:** LASSO-analízisünk eredményeként 6 radiomikai paramétert találtunk összefüggésbe hozhatónak a demenciával, azonban ezek az eredmények két kockázati csoportra nem voltak konzisztensek.

**Következtetés:** A jelen eredményeink nem támasztják alá, hogy a carotis intima-media ultrahang radiomikai paraméterek és az általánosságban vett demenciakockázat között összefüggés volna kimutatható.

**Kulcsszavak:** ultrahang, genetika, öröklődés, carotis, atherosclerosis

## Ultrasound radiomics study of carotid atherosclerosis in dementia

**Introduction:** The social and health impact of dementia is substantial in today's society. The link between carotid atherosclerosis and vascular dementia is well-established, particularly in view of the abnormal increase in intima-media thickness. Our study used radiomic analysis of carotid ultrasound recordings to investigate this association's pathological roots.

**Methods:** 82 identical twins (41 pairs, average age: 70.9±6.1 years) from the Hungarian Twin Registry participated in our study. Dementia was assessed with Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, from which we made approximate "diagnoses". We used MaZda software to perform radiomic analysis of our bilateral carotid ultrasound recordings. LASSO statistical method was used to filter out 320 radiomic characteristics per side of the designated common carotid artery intima-media complexes that were most closely associated with dementia.

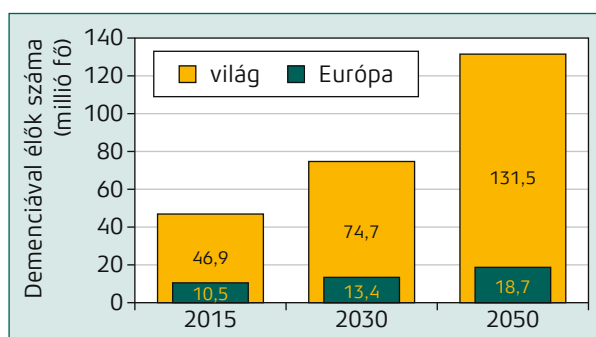
**Results:** As a result of our LASSO analysis, we found 6 radiomic parameters to be associated with dementia, however, these results were not consistent for the two risk groups.

**Conclusion:** Our present results do not support a correlation between carotid intima-media ultrasound radiomic parameters and dementia risk.

**Keywords:** ultrasound, genetics, heritability, carotid, atherosclerosis

A demencia jelentős közegészségügyi probléma, a becslések szerint világszerte körülbelül 50 millió ember él demenciával, és ez a szám 2050-re várhatóan megháromszorozódik (1. ábra).<sup>1</sup> A demenciának többféle típusa is ismert, melyek önállóan vagy közösen megjelenve is kialakulhatnak. Prevalenciája az életkor előrehaladtával növekszik, 80 év felett már a populáció 20%-át is érinti.<sup>2</sup>

A demencia kialakulásának számos kockázati tényezője van, értve itt a genetikai faktorokat, az életmódbeli tényezőket és egyéb, az életkor előrehaladtával gyakrabban előforduló patológiákat. A genetika jelentősebb szerepet játszik bizonyos típusú demenciák kialakulásában, például az Alzheimer-kórban (Alzheimer's Disease – AD), amely továbbá a demencia leggyakoribb okaként említenődő, ugyanis az esetek körülbelül kétharmadát teszi ki.<sup>3</sup> Második helyen a vaszkuláris demenciák (VaD) állnak, amelyek az esetek 10–20%-áért felelősek. Az életmódbeli tényezők közül – többek között – a fizikai aktivitás hiányát, a helytelen táplálkozást és a dohányzást hozták leginkább összefüggésbe a demencia kialakulásának fokozott kockázatával, továbbá az olyan kórképek, mint például a magas vérnyomás, a cukorbetegség vagy a stroke mint vaszkuláris tényezőkkel is összefüggő jelenségek szintén ismertek a különféle demenciák kialakulásával, vagy épp azok súlyosságával kapcsolatosan.<sup>4</sup>



1. ábra. A demencia epidemiológiája

Egyre nagyobb az érdeklődés általánosan az érteszesedés és a demencia kapcsolata iránt, és ismert az is, hogy az érteszesedés kockázati tényezői nagymértékben átfedésbe hozhatók a későbbi kognitív hanyatlás rizikófaktoraiival. Ilyenek például az elhízás, a magas LDL-koleszterin-szint, a cukorbetegség vagy épp a dohányzás.<sup>5,6,7,8,9</sup>

Az összefüggés mögött meghúzódó pontos mechanizmusok esetében úgy néz ki, hogy együttesen mind neurodegeneratív, mind az érrendszeri változások hozzájárulhatnak a kognitív károsodás és így a demencia komplex tünetegyüttesének kialakulásához.

A szisztémás érrendszeri rendellenességek, mint az atherosclerosis és az arteriosclerosis, hozzájárulhatnak a demencia kialakulásához. Az atherosclerosis – a cerebrális infarktuskok mellett – a demencia független prediktora is egyben,<sup>10</sup> továbbá az intima-media vastagsággal (IMT) mért carotis-atherosclerosis a stroke és a szívinfarktus – az irodalomban önállóan is leírt – kockázati tényezője.<sup>11,12</sup> Végül, de nem utolsósorban, a cerebrális atherosclerosis már fizikai adottságaiból is levezethető patomechanizmusokon keresztül további vaszkuláris károsodásokhoz vezethet.

Közös genetikai elemek csakugyan megjelennek mind koronáriabetegségekben, mind vaszkuláris, mind neurodegeneratív háttérrel címkézett demenciátípusoknál. Az egyik legjelentősebb ezek közül az apolipoprotein-E epsilon 4-es allél jelenléte.<sup>13,14,15,16</sup>

Összességében tehát az mondható el, hogy az IMT és a plakkok jelenlétével mért carotis-atherosclerosis (CAS) összefüggésbe hozható a kognitív hanyatlással és az idősebb egyének demenciakockázatával, amit több prospektív tanulmány – a Cardiovascular Health Study, a Rotterdam Study, a 3C-Dijon vizsgálat és a Whitehall II vizsgálat – is igazolt. Hozzáteendő viszont, hogy a különböző carotiselváltozások és a kognitív funkciók közötti specifikus kapcsolat, valamint a stroke és más lehetséges zavaró tényezők

szerepe – pontosabban ezek részvételi aránya – azonban még nem teljesen tisztázott.

A radiomika egy rohamosan fejlődő területe a képalkotó diagnosztikának, célja, hogy kvantitatív információt nyerjünk ki az orvosi képalkotó vizsgálatokból, melyek elemzése segítheti különböző betegségek prognózisalkotását vagy épp a kezelésre adott válasz értékelését.<sup>17</sup> Az így kinyert adatok szabad szemmel nehezen analizálható területekről nyújthatnak részletes információt, csakúgy, mint a szövetek vagy különféle elváltozások karakterisztikájáról, vagy épp a mögöttük meghúzódó patomechanizmusokról és az azokban rejtőző részletgazdag, numerizált adathalmazról. A későbbiekben különösen izgalmas terület lehet – a már napjainkban egyre nagyobb teret nyerő – mesterséges intelligencia becsatolása, mikor is már a deep learning és image-processing párosításáról beszélünk.

A radiomika a diagnosztikai radiológián belül számos modalitással párosítva is jelentős eredményekkel járhat. Többek között felhasználhatjuk például a CT-vizsgálatokból kinyert radiomikus jellemzőket bizonyos rosszindulatú daganatok pontosabb diagnosztizálására, azoknak prognosztikai előrejelzésére,<sup>18</sup> de volt már példa tüdőrák esetén alkalmazott sugár- és immunterápia által kiváltott mellékhatások és tüdőgyulladás sikeres előrejelzésére is.<sup>19</sup>

Carotisultrahang során elsősorban az atherosclerosist, az artériák szűkületének mértékét, illetve fali paramétereket, mint például az IMT-t vizsgáljuk, de a radiomika megjelenésével ma már sokféle mennyiségi jellemzőt is ki lehet nyerni az ultrahangfelvételekből. Az így kapott radiomikus jellemzők értékes információval szolgálhatnak például a plakk különböző tulajdonságairól, összetételéről.<sup>20</sup> Ezen jellemzők elemzésével a klinikusok jobban megérthetik a carotis-atherosclerosissal összefüggésbe hozható kórképek kockázati tényezőit,<sup>21</sup> így később nagyobb precizitással alakíthatók ki diagnosztikai és potenciális kezelési tervek.

Az ezen adatokban rejlő „big data” sokaságának együttes, logikus értelmezésére hagyományos módszerek nem képesek, így olyan specifikus statisztikai módszerek szükségesek, melyek képesek komplex modellek egyszerűsítésére. Az ilyen módszerek zászlóshajója a Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, avagy LASSO.<sup>22</sup>

A radiomikai carotis-ultrahangvizsgálatok ritkaságnak számítanak a szakirodalomban, ugyanakkor

a carotis-ultrahangfelvétel nagy frekvenciájú lineáris fejjel a rendkívüli kontrasztfelbontásával és részletgazdagságával kiváló lehetőséget nyújt az érfal, illetve annak patológiás elváltozásainak non-invazív tanulmányozására, így várhatóan egyre több radiomikai vizsgálat lesz ezen a területen.

Egy 2022 januárjában publikált tanulmány<sup>21</sup> azt vizsgálta, hogy a carotisultrahang radiomikai elemzése felhasználható-e a koszorúér-betegség (CAD) súlyosságának megítélésére, majd végül megállapította, hogy a carotisplakkok ultrahangleleteinek radiomikai elemzése hatékony lehet a CAD-rizikó stratifikációjára és így egy potenciális alternatíva, non-invazív diagnosztikai eszköz lehet a koronarográfiák világában. Egy másik, 2022 júniusában publikált vizsgálat<sup>20</sup> azt a kérdést vetette fel, hogy az érrendszeri ultrahangon alapuló textúraelemzés alkalmazható-e a vulnerábilis plakkok detektálására. Ez a tanulmány végül igazolta a vaszkuláris ultrahang alapú textúraelemzés kiváló teljesítményét a vulnerábilis carotisplakkok azonosításában. Mindkét vizsgálat a LASSO-módszert használta az eredmények kiértékelése folyamán.<sup>20,21</sup>

Kutatásunk szempontjából két fontos kérdést vetettünk fel. Első körben kíváncsiak vagyunk, hogy a kijelölt – carotis bulbis – előtti a. carotis communis (CCA) intima-media komplexek mely radiomikai paraméterei hozhatók összefüggésbe a demenciával. Második körben a demenciára diszkordáns monozigóta populációnak köszönhetően következtethetünk, hogy mely rizikófaktorok mely – az előző körben kiszelektált – radiomikai paraméterekkel korreláltathatók, és így azokat milyen módon, vagy épp milyen mértékben befolyásolják. A demencia efféle vizsgálata, továbbá az ikervizsgálat keretein belüli struktúra ilyen módú bevonása a szakirodalomban novum.

Hipotézisünk logikai felépítése: *Környezeti tényezők → CAS radiomikai „mintázata” → demencia*

## Betegek és módszerek

### Alanyok

A populációalapú Magyar Ikerregiszter tagjai közül anamnézisükben carotis-atherosclerosis, krónikus vaszkuláris encephalopathia, ischaemiás stroke, sclerosis multiplex, Alzheimer-kór és Parkinson-kór diagnózissal rendelkező egyéneket és a 68 év

feletti összes egypetűjű (monozigóta, MZ) ikerpárokat válogattuk ki, majd hívtuk be a vizsgálatra. Az előzetes tájékoztatás (a később nagyobb volumenű MR-képalgotást is tartalmazó vizsgálatok miatt a várandós, továbbá testbe ültetett mágnesezhető fémmel, eszközzel rendelkező alanyokat kizártuk a szelekció során. Ennek eredményeként összesen 56 MZ ikerpár jött el vizsgálatainkra.

Ezen ikreknek általános és életviteli adatait kérdőívekben vettük fel, majd az általános egészségügyi állapot felmérésére különféle általános kérdőíveket használtunk. Speciális neurológiai betegségeket, mint például a sclerosis multiplexet EDSS (Expanded Disability Status Scale) és PDSS (Patient Determined Disease Steps) segítségével, míg az ischaemiás stroke-ot NIHSS (NIH Stroke Scale), mRS (modified Rankin score), FIM-skála (a funkcionális függetlenség) és SS-QOL (stroke specific quality of lifescala) használatával mértük fel.

Mindemellett a Semmelweis Egyetem Orvosi Képző Klinikáján carotis-ultrahangvizsgálatok történtek.

A neurokognitív és pszichológiai tesztek közül a MoCA (Montreal Cognitive Assessment) segítségével mértük fel a résztvevők neurokognitív funkcióit, majd BDI (Beck Depression Inventory), Zung-féle depresszió-kérdőív és időskori depresszióskála segítségével a páciensek mentális egészségét értékeltük.

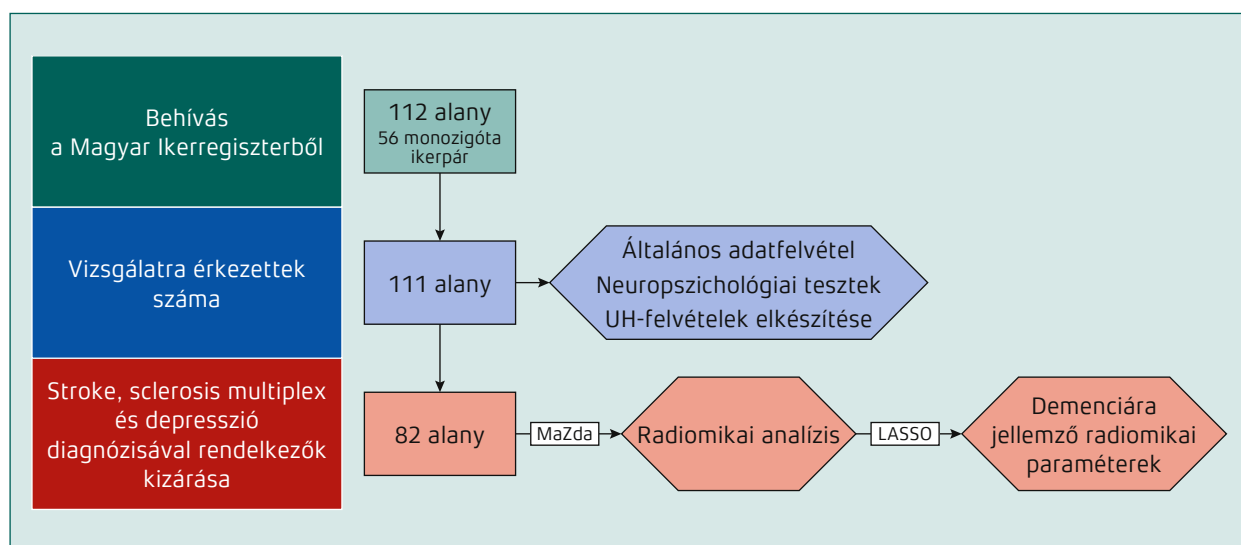
Végül tehát az 56 monozigóta ikerpárból kizártuk azokat, akiknek bármiféle diagnosztizált

neurológiai megbetegedése volt, így a listánkon lévő alanyok közül a sclerosis multiplex és a stroke diagnózisokkal rendelkező páciensek ezen vizsgálatunkból kikerültek, mert ezek a „puszta” CAS-demencia kapcsolat megértését – a már tárgyalt módon – zavarhatják. Továbbá, a gyaníthatóan depressziós, azaz ennek diagnosztizálására szolgáló teszteinken ilyen pontokat szerző egyéneket is kizártuk analízisünkben. Az így maradt 82 páciens kétoldali carotis intima-media komplex radiomikái analízisének paramétereit LASSO-módszerrel elemeztük. Ezen folyamatot a 2. ábra szemlélteti.

## MoCA teszt

A demenciatesztek közül a legjelentősebb a Montreal Cognitive Assessment (MoCA), mely a demencia korai jeleinek detektálására is alkalmas.<sup>23</sup> A MoCA demenciateszt által felmért tüneti csoportok: a memória különböző elemei, a térbeli/végrehajtó funkciók, a nyelvi készségek, a figyelem, az absztrakció, a késleltetett felidézés és a tájékozódás. Korrigált formájában az iskolázottságot is figyelembe véve standardizálunk, következményesen megalkotva a demenciatesztek legjelentősebb képviselőjét. A teszt kiértékelésével a következő besorolások állapíthatók meg:

- 26–30 pont: nem tapasztalható kognitív zavar
- 18–25 pont: enyhe kognitív zavar
- 10–17 pont: mérsékelt kognitív zavar
- 0–9 pont: súlyos kognitív zavar.



2. ábra. Kizárási algoritmusunk és munkafolyamatunk

## Depresszió megítélése

A depresszió általános szűrésére a PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9) kérdősort használtuk, majd a BDI (Beck Depression Inventory), a Zung-féle depresszió-kérdőív, továbbá a geriátria területén használatos időskori depresszió skála segítségével együttesen értékeltük az esetleges depresszió súlyosságát. Ezen tesztek eredményeinek összegzésével a depresszió „diagnózisát” csapatunk felállította.

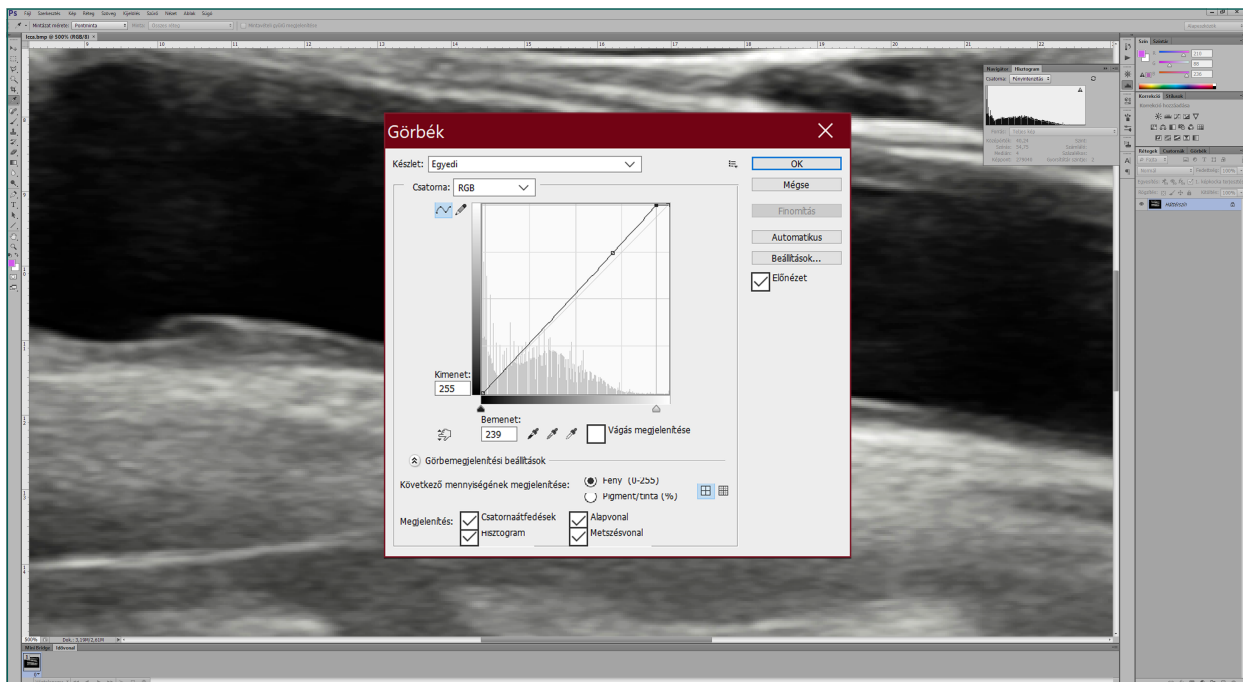
Bár a szakirodalom utal a depresszió potenciális negatív vaszkuláris hatásaira,<sup>24,25,26</sup> de a nem minden esetben egyértelmű háttér miatt a vizsgálat szempontjából zavaró tényezőként véltük, ezért ezen egyéneket a demenciavizsgálatok értékelésénél a szakirodalmi háttérre hivatkozva<sup>27,28</sup> kizártuk.

## Carotis-ultrahangvizsgálat és a kulcsképek standardizálási eljárása

A B-módú carotis-ultrahangvizsgálatokat két tapasztalt radiológus végezte Samsung RS-85A, lineáris LA2-14A transzducerrel a Semmelweis Egyetem Orvosi Képkalkotó Klinikáján. Mindkét oldali arteria carotis communis, valamint az arteria carotis internának vizualizálható kezdeti 2-3 cm-es szakaszát

szkenneltük, előre meghatározott, standardizált vizsgálati protokollt használva – korábban leírt ajánlás alapján.<sup>29</sup> Az alkalmazott beállítások a következők voltak: maximális dynamic range (256), alacsony perzisztencia és magas frame rate, TGC lejtés (leszámítva a lument, ahol echoreflexió gyakorlatilag nincs, itt a TGC marad verticalis), gain beállítás aszerint, hogy a reverberációs műtermékeket minimalizáljuk, de teljesen ne tüntessük el, lineáris post-processing, az ultrahangnyalábok az érfallal lehetőleg 90°-os szöget zárjanak be, egységes depth (3 cm), a fókusz beállításakor a distalis fal legyen éles (az adventitia is). A bifurcatio előtti distalis carotis communis falról medialis és lateralis döntéssel is mentettünk képeket.

Esetünkben a ROI későbbi kiválasztása ezen képek közül került ki, aminek során a bifurcatio előtti distalis falon 0,5–1 cm-es, zajmentes, éles intima-media szakaszt választottunk, mely nagyobb, látható elváltozás (pl. elkeskenyedett intima, inhomogén, echoszegény vagy echodúsabb media) során ezt a kóros szakaszt a teljes distalis érszakaszra reprezentatív arányban tartalmazta. A kulcsképek kiválasztása és kimentése utána a képek normalizációját Adobe Photoshop CS6 programban, korábban többször használt, reprodukálhatóságot



3. ábra. Szűrkeszintek standardizálása Adobe Photoshop CS6 szoftverben, az adventita mediánérték-görbéjének linearizálása

biztosító módszer alapján<sup>30</sup> végeztük. Ezen folyamat során abszolút fekete pontnak az artéria lumenében, adott képen látható legsötétebb (zajmentes) lumen-régiót vettük, melynek medián értékét a fényintenzitás hisztogramján 1 és 5 kimenetérték közé standardizáltuk a „Görbék” funkció használatával. Világos standardnek az artériák adventitiáját vettük, melynek fényintenzitási medián értékét 185 és 195 kimenetértékek közé standardizáltuk, az előzőhöz hasonló módon úgy, hogy az új kapott görbe lineáris legyen (3. ábra).

A normalizált képeket MaZda radiomikai képelemző szoftverben kezdtük feldolgozni. Itt kijelöltük a distalis falon vizsgálni kívánt ROI-t (4. ábra).

Egy pácienshez két CCA-felvétel tartozott, egy jobb és egy bal oldali. Ezeket a felvételeket mind bevettük a vizsgálatunkba, ugyanis a radiomikai paraméterek jelentős része nem egyszerűen az adott pixel pixelintenzitásának hisztogramjából dolgozik, hanem ezen képpontok egymáshoz való térbeli viszonyát is vizsgálja, numerizálva azokat. Továbbá a LASSO-analízis a redukció során az egymással korreláló paraméterek közül a legtöbbet kiszelektálja, így ha a jobb és bal oldal értékei hasonlóak, akkor lehet, hogy valamelyiket kiválasztja a kettő közül, de a másik oldal sem feltétlenül lenne rosszabb opció. Ezen tényezők miatt az

első gondolatra logikusnak tűnő, kétoldali eredmények átlagolásától eltekintettünk. Így végül minden alany esetén 310 különböző radiomikai paramétert nyertünk ki egy ROI-ból, azaz 620 paramétert nyertünk ki bal, illetve jobb oldalból összesen. Ezen nagy mennyiségű adathalmaz redukciójára végül LASSO-analízist használtunk, ami során összevetettük ezen radiomikai paramétereket a már meglévő demenciaadatainkkal.

### LASSO-analízis

A LASSO alapvetően egy klasszifikációs eljárás, melynek nagy előnye, hogy a használt shrinkage (L2 regularizáció) képes a prediktorok közül kiszelektálni a várhatóan erős prediktív értékkel rendelkező változókat. Értelemszerűen, ezeknek a módszereknek is vannak korlátai, így előfordulhat, hogy nem feltétlenül a legmegfelelőbb részhalmazt választja ki az algoritmus.

Esetünkben ez a statisztikai módszer lehetőséget adhat a CAS textúraanalízisében rejlő legjelentősebb radiomikai paraméterek kiválasztására, és az általunk felállított demenciakategóriákkal való asszociálására. Ennek eredményeképpen azon paraméterekre szűkítjük le az adott carotifalon kijelölt ROI-ban rejlő információkat, melyek leginkább



4. ábra. ROI kijelölése a bulbus caroticus előtti falszakaszon, MaZda programban



összefüggenek a demenciával, de nagyobb esetszámon akár annak súlyossági fokával is.

Említendő továbbá, hogy a LASSO-modell egy modellben kezeli a prediktor változókat – ez esetben a radiomikai paramétereket –, azaz azokat nem egyesével kezeli, hanem egy modellben választja ki a közös kontribúciójukat. Az egyes változókhoz tartozó koefficiensek így nem egy-egy független statisztikai tesztet reprezentálnak változónként. Ennek következményeként nem szükséges többszörös összehasonlításra való korrekció. Az analízist R version 4.2.3 szoftverrel; caret, glmnet package-ek használatával végeztük.

## Eredmények

### Leíró statisztika

A kisselektált 82 páciens (átlagéletkor: 70,9±6,1 év) közül 61 nő (azaz 76,8% átlagéletkor: 70,2±6,6 év), 21 férfi (átlagéletkor: 72,2±3,8 év) volt (1. táblázat).

A MoCA teszt eredményeként összesen 28 személy került a „nem tapasztalható kognitív zavar” kategóriába (később N jelzést kaptak), közülük 20 nő (azaz 71,4%) és 8 férfi. 52 alany került az „enyhe kognitív zavar” kategóriába, közülük 39 nő (azaz 75%) és 13 férfi. Végül 2 nő került a „mérsékelt kognitív zavar” kategóriába. Az alacsony esetszámra hivatkozva 2 csoportot hoztunk létre, a demencia tüneteit bármely súlyossági fokban mutató alanyokat egy kategóriába véve (D jelzést kaptak). Így összességében 54 résztvevőn volt tapasztalható a demencia valamilyen súlyossági foka, ezen alanyok közül 41 nő (75,9%) és 13 férfi (2. táblázat).

### CCA intima-media komplexek radiomikai adatainak LASSO-analízise

A mindkét oldali CCA bulbus előtti distalis fal 0,5–1 cm-es intima-media komplexek radiomikai

## 1. táblázat. Vizsgálatunkban részt vevő alanyok, kizárások után (82 fő)

Nem, n (%)	Férfi: 21 (25,6%) Nő: 61 (74,4%)
Életkor (év±SD)	70,9±6,1
Testtömegindex, BMI (kg/m <sup>2</sup> ±SD)	28,5±4,3
Diabetes mellitus, n (%)	16 (19,5%)
Hypertonia, n (%)	38 (46,3%)
Hypercholesterinaemia, n (%)	23 (28%)

analízise jobb és bal oldalra 310-310 különböző paraméterrel értékelt a kijelölt ROI-kat. Ezen adatok közötti korrelációból alapvetően sok van és ezek viszonylag erős korrelációk is, ezt a jelenséget az 5. ábra, azaz a bevont alanyok radiomikai paramétereire tartozó heatmapje szemlélteti. Ebből az következik, hogy a radiomikai adatok a ROI mind más és más tulajdonságát vizsgálják és eltérő módokon értékelik a textúrát a kijelölt ROI-ban.

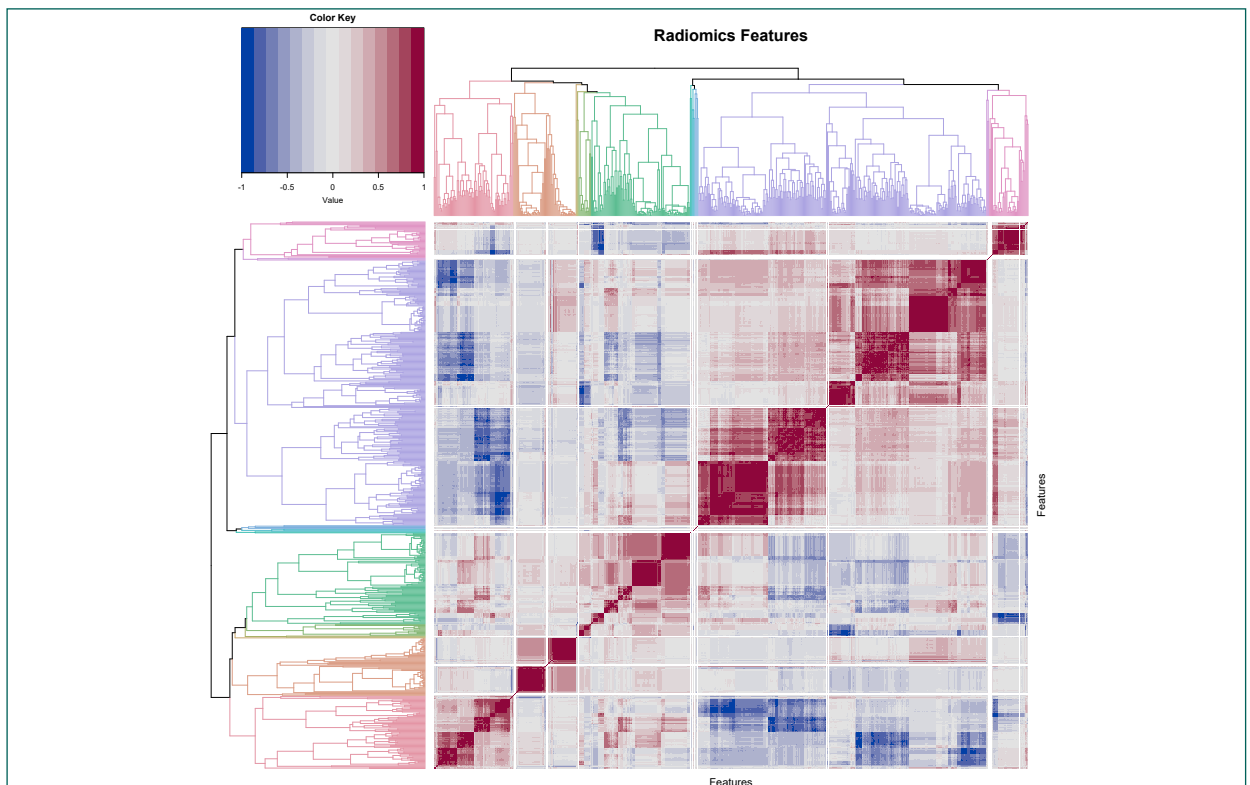
Alanyaink radiomikai profiljuk szerint a 6. ábrán látható módon clusterelve lettek average linkage alapján. Ez azt jelenti, hogy a hasonló radiomikai „mintázatú” személyeket az algoritmus megpróbálta egymás mellé rendszerezni, egy-egy csoportot, azaz clustert alkotva. Ahogy látható az ábra színes, függőleges skáláján, az oszlopon lévő két szín nem oszlik két külön csoportba, hanem a kisebb-nagyobb clusterok újra és újra megjelennek egymást követően, jelezve, hogy a két csoport nem különül el egymástól. Ez azt jelenti – mint eredmény – hogy a páciensek CCA intima-media komplexek radiomikai analízise és a demencia „diagnózisa” nem függ olyan nagy mértékben össze, hogy azokat ezzel a módszerrel egyértelműen el lehessen szeparálni külön kategóriákba.

Végül pedig ezen 620 paraméter közül a LASSO-analízis eredményeként 6 paramétert kaptunk mint a CAS és demencia közötti kapcsolatot jelző paraméterek. Az analízis szerint (7. ábra) ezen

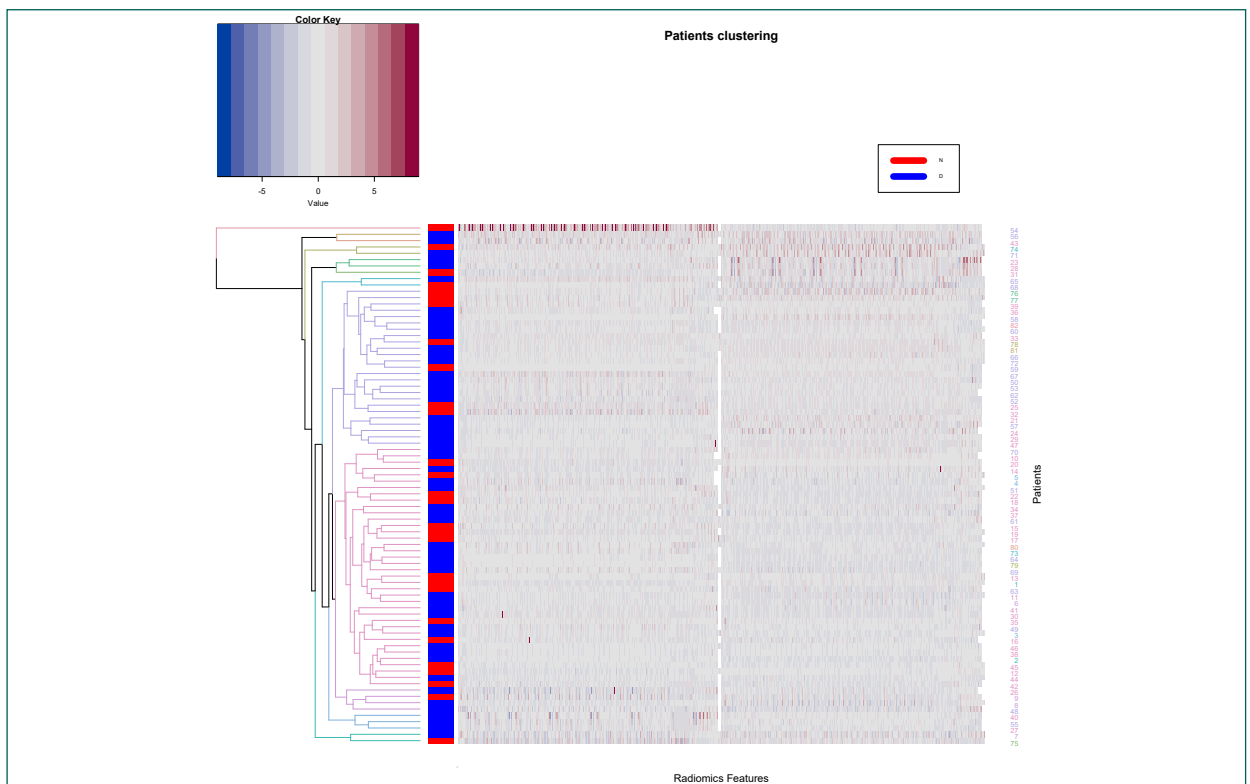
## 2. táblázat. Az alanyok demenciabesorolása

Csoportjaink	MoCA klasszifikáció	Férfi, n (%)	Nő, n (%)	Összesen, n (100%)
N	nem tapasztalható kognitív zavar	8 (28,6%)	20 (71,4%)	28
D	enyhe kognitív zavar	13 (25,0%)	39 (75,0%)	52
	mérsékelt kognitív zavar	0	2 (100,0%)	2
	súlyos kognitív zavar.	0	0	0

N: nem tapasztalható kognitív zavar, D: demencia tüneteit bármely súlyossági fokban mutató alanyok

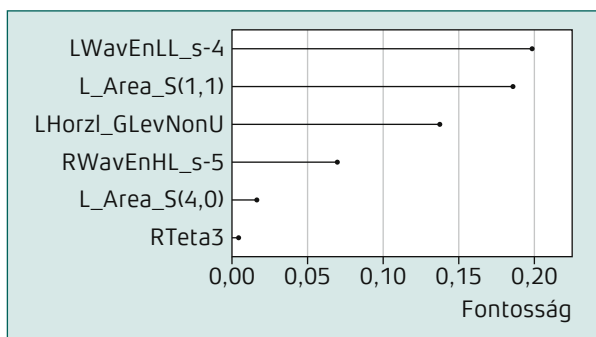


5. ábra. A radiomikai paraméterek korrelációs mátrix „heatmap”-je



6. ábra. Radiomikai adatok alapján clusterelt csoportok





**7. ábra.** A CAS és a demencia közötti kapcsolatot jelző radiomikai paraméterek

paraméterek az LWavEnLL\_s-4; L\_Area\_S(1,1); LHorzl\_GLevNonU; RWavEnHL\_s-5; L\_Area\_S(4,0); RTeta3.

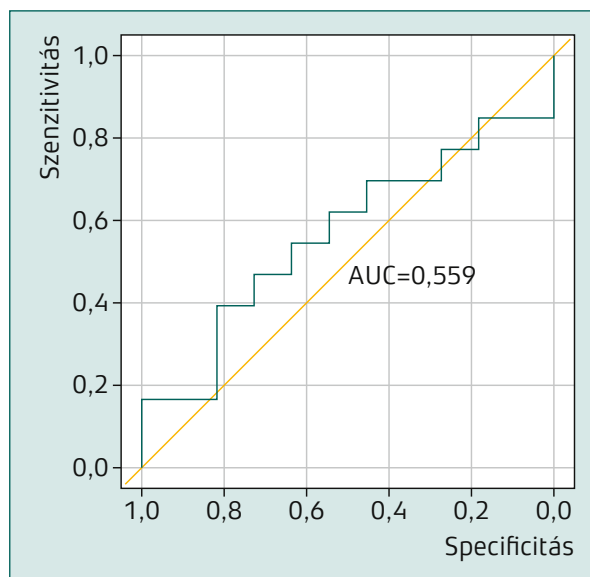
A modell predikciós képességéről a 8. ábra számol be, melyen látható módon az AUC alacsony (0,559), viszonylag egyenes ROC/AUC görbével.

## Megbeszélés

Hipotézisünk a carotis IMT-demencia összefüggésen alapult.<sup>5</sup> Sejthetjük, hogy az intima-media komplex vastagodása, emiatt pontosabban már a minimális, belső elváltozásai is, emberi szem és tudás számára jelentéktelen és értelmezhetetlen képi információk százait-ezreit hordozhatják, ugyanis ezen fizikai jelenség mögött az atherosclerosis mikroszkópos patológiája rejlik. Ezen rejtett részletek értelmezésére használatos a textúraanalízis és ezen adatok numerizálására valók a különféle radiomikai eszközök.

Az érfal radiomikai elemzése önmagában is ritkaság, eddig carotisszűlőhangon leginkább plakk-elemzésekről beszélhettünk. Egy vizsgálat például felvetette, hogy a media réteg textúraelemzése potenciális biomarker lehet stroke előrejelzésére,<sup>31</sup> míg egy másik vizsgálat az érfaltextúra variabilitását a közelében lévő plakk vulnabilitásával hozta összefüggésbe, annak kvantifikációját helyezte kilátásba.<sup>32</sup>

Az \_Area\_S(1,1) és \_Area\_S(4,0) grey level co-occurrence mátrix paraméterek, a szűrkeségi szint intenzitásának térbeli eloszlását jelzik az adott ROI-n belül.<sup>33</sup> A WavEnLL\_s-4 és WavEnHL\_s-5 ún. transform based wavelet paraméterek, az eredetileg kijelölt ROI-t különböző filterek segítségével bontják fel részleteire, az adott régió



**8. ábra.** ROC/AUC görbe, mely a modell csekély predikciós képességét jelzi

heterogenitását jelezve.<sup>34</sup> A Horzl\_GLevNonU egy ún. run-length matrix feature, úgyszintén szöveti heterogenitást kódol, ezúton a nevében rövidítésként jelzett „gray-level nonuniformity” tulajdonságon keresztül, az adott szövetet horizontális síkban vizsgálva.<sup>34</sup> A Teta3 pedig egy autoregressive model paraméter, mely esetén azt feltételezzük, hogy az egyes képpontok intenzitása a környező pixelek intenzitása által befolyásolt. Ezzel a modellel közelítjük a ROI-t, itt a Teta3 a képpont feletti képpont értékét jelöli.<sup>34</sup> Összességében ezen néhány paraméter esetünkben az adott carotis intima-media komplexének heterogenitására utal, különféle eljárásokkal részletezve azt. Feltehetőleg a media „graininess” lehet az, amit ezen paramétercsoport jelez, amely a számok nyelvén jelezhet az általunk vizsgált mediában megkezdődött vagy épp már kialakult patológiás állapotot, atherosclerosis.

A LASSO-analízis alapvetően egy predikciós eljárás. A 8. ábrán jelölt görbe akkor lenne elfogadható, ha az a bal felső sarok felé tendálna, ahol is a szenzitivitás ideálisan 1, a fals pozitív ráta pedig 0, így egy ideális AUC 1 felé közelít.<sup>35</sup> A mi esetünkben a modellnek nem volt szignifikáns predikciós ereje, és ahogy már ezt a 6. ábrán is sejthettük, nem képes a csoportok között szeparálni, azokat egyértelműen clusterelni. Így hozzá kell tenni, hogy a kiválasztott változók összefüggése a demenciával limitált, a vizsgálatot a jövőben nagyobb

adatmennyiségen is szeretnénk elvégezni. Egyéb limitációként megemlíthető, hogy a LASSO a fals vagy nem túl erős asszociációk között is képes korrelációt felállítani.<sup>22</sup>

Ugyan mind a betegség melletti vizsgálatok során igyekeztünk standard protokollt használni, mind az utólagos standardizálási eljárásokat elvégeztük, az olyan egyéni különbségek, mint az ér lefutása, mélysége, alakja, párhuzamossága mind-mind befolyásolhatják a végső képek minőségét. Fontos a distalis a. carotis communis szakasz több síkból való leképezése is, így az esetleges falra eső műtermékek felismerése és kiválogatása. Továbbá hibaforrás, hogy protokoll szerint a gain folyamatos korrekciója szükséges, aminek során a kép annyira legyen sötét, hogy a „lumenben pont megjelenjenek minimálisan a műtermékek” – ami adott esetben, ha sietve vizsgálunk, túl sötét képekhez vezethet. A nyers adatok kiexportálási lehetőségének hiányában – például, ha JPEG formátum elérhető csak – ezek a túl sötét területen levő információk elvesznek.

Vizsgálatunk további limitációja az alacsony esetszám, melyen belül is két alcsoport között igyekeztünk különbséget találni a radiomikai paraméterek tekintetében. Továbbá minden a MoCA teszten a küszöböt meghaladó alany egy csoportba került, így az enyhébb klinikai képet mutató (a vizsgált csoportban domináló) betegek maszkolhatják a súlyosabb betegek adatait. Ezen egyszerűsítést pont a vizsgálati csoport kis mérete és a benne lévő alcsoportok még kisebb mivolta miatt tettük (2. táblázat), a későbbiekben nagyobb alany számon érdemes a vizsgálatot megismételni.

Fontos szempont, hogy a MoCA teszt önmagában nem diagnosztikus a demenciára, egyéb demenciát vizsgáló neuropszichológiai tesztek együttes figyelembevételével lehet megalapozott gyanúról beszélni. Vaszkuláris etiológia szempontjából fontos továbbá, hogyha a kognitív zavar diagnózisa nem csak neuropszichológiai teszttel lenne becsülve, hanem protokoll szerinti, klinikailag igazolt vaszkuláris demenciaként lenne felállítva,<sup>36,27,38</sup> eredményeink – a patofiziológiai háttér szorosabb egyezése miatt – lehet, hogy konzisztensebbek lennének.

Összefoglalva tehát 82 alany carotis-ultrahangfelvételeit vizsgáltuk, a felvételeken később

a carotis communisok bulbus előtti falának radiomikai analizisét végeztük el. Ezen kapott adatokat az alanyok MoCA teszttel becsült kognitív állapottal vetettük össze. Eredményeink összességében nem konzekvensek (6. és 8. ábra), azaz valódi kapcsolatot a demenciarizikó és a carotis radiomikai paraméterei között nem találtunk vizsgálatunkban. Ezt befolyásolhatta az is, hogy súlyos demenciás alanyaink nem voltak, döntően enyhe kognitív zavarral rendelkező pácienseket vontunk be. Kutatásunk jövőjében a már említett limitációkat feloldva, továbbá nagyobb esetszámot tanulmányozva viszont nem elvetendő az eljárás. Általánosságban véve ugyanis eredményeink bár azt sugallják, hogy a demencia diagnosztizálására, szűrésére a módszer nem feltétlenül alkalmas, az esetleges vaszkuláris eredetének megállapításában a carotis-UH radiomika szerepe korántsem elvetendő, így munkánkat ezen a vonalon folytatjuk.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket szeretnénk kifejezni a Semmelweis Egyetem Radiológiai Klinika korábbi igazgatója, *prof. dr. Bérczi Viktor*, az Orvosi Képzőképző Klinika igazgatója, *prof. dr. Maurovich-Horvat Pál* és *dr. Kalina Ildikó* MR laborvezető támogatásáért, illetve az MR-operátorok segítségéért a vizsgálatok kivitelezésében. A kutatást a Semmelweis Tudományos és Innovációs Alap – Kutatási és Fejlesztési Pályázat finanszírozta, továbbá a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai-ösztöndíja; valamint ÚNKP-20-5 és ÚNKP-21-5, az Innovációs és Technológiai Minisztérium Új Nemzeti Kiválósági Programja a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alap forrásából. A magyar és dél-koreai ikerkutatók közötti kutatási együttműködést az Erasmus+ pályázat támogatta. A kutatást a Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium projekt (NLP-17) is támogatta.

A projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapja, a Nemzeti Laboratóriumok Program Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium (2022-2.1.1-NL-2022-00010) és a Magyar Tematikus Kiválósági Program támogatásával valósult meg (a TKP2021-EGA-44 projekt keretében) a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal jóvoltából.

1. Wolters, FJ, Ikram MA: Epidemiology of Dementia: The Burden on Society, the Challenges for Research. *Methods Mol Biol* 2018; 1750: 3-14. doi:10.1007/978-1-4939-7704-8\_1
2. Szirmai I (szerk): *Neurológia*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2011.
3. Cunningham EL, McGuinness B, Herron B, Passmore AP: Dementia. *Ulster Med J* 2015; 84(2): 79-87. PMID: PMC4488926
4. World Health Organization. Dementia. 2022; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
5. Harlé L-M, Plichart M: Athérosclérose carotidienne et démences [Carotid atherosclerosis and dementia]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2015; 13(3): 309-316. doi:10.1684/pnv.2015.0554
6. Van Vliet P: Cholesterol and late-life cognitive decline. *JAD* 2012; 30(Suppl 2): S147-162. doi:10.3233/JAD-2011-111028
7. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, et al.: Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62(10): 1556-1560. doi:10.1001/archneur.62.10.1556
8. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P, et al.: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurol* 2006; 5(1): 64-74. doi:10.1016/S1474-4422(05)70284-2
9. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O’Kearney R: Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166(4): 367-378. doi:10.1093/aje/kwm116
10. Kuhn J, Sharman T: Cerebral Amyloid Angiopathy. [Updated 2022 Jun 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556105>
11. Naqvi, Tasneem Z, Ming-Sum Lee: Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(10): 1025-1038. doi:10.1016/j.jcmg.2013.11.014
12. Murray CSG, Nahar T, Kalashyan H, Becher H, Nanda NC: Ultrasound assessment of carotid arteries: Current concepts, methodologies, diagnostic criteria, and technological advancements. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)* 2018; 35(12): 2079-2091. doi:10.1111/echo.14197
13. Davidson Y, Gibbons L, Purandare N, Byrne J, Hardicre J, et al.: Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency in vascular dementia. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(1): 15-19. doi:10.1159/000092960
14. Evans DA, Beckett LA, Field TS, Feng L, Albert MS, et al.: Apolipoprotein E epsilon4 and incidence of Alzheimer disease in a community population of older persons. *JAMA* 1997; 277(10): 822-824. doi:10.1001/jama.1997.03540340056033
15. Premkumar DR, Cohen DL, Hedera P, Friedland RP, Kalaria RN: Apolipoprotein E-epsilon4 alleles in cerebral amyloid angiopathy and cerebrovascular pathology associated with Alzheimer’s disease. *American J Pathol* 1996; 148(6): 2083-2095. PMID: PMC1861657
16. Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM: Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(10): 1250-1255. doi:10.1161/01.ATV.16.10.1250
17. Kumar V, Gu Y, Basu S, Berglund A, Eschrich SA, et al.: Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging* 2012; 30(9): 1234-1248. doi:10.1016/j.mri.2012.06.010
18. Bhandari A, Ibrahim M, Sharma C, Liong R, Gustafson S, et al.: CT-based radiomics for differentiating renal tumours: a systematic review. *Abdom Radiol (NY)* 2021; 46(5): 2052-2063. doi:10.1007/s00261-020-02832-9
19. Avanzo M, Stancanella J, Pirrone G, Sartor G: Radiomics and deep learning in lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2020; 196(10): 879-887. doi:10.1007/s00066-020-01625-9
20. Zhang L, Lyu Q, Ding Y, Hu C, Hui P: Texture analysis based on vascular ultrasound to identify the vulnerable carotid plaques. *Front Neurosci* 2022; 16: 885 209. doi:10.3389/fnins.2022.885209
21. Wang X, Luo P, Du H, Li S, Wang Y, et al.: Ultrasound radiomics nomogram integrating three-dimensional features based on carotid plaques to evaluate coronary artery disease. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(2): 256. doi:10.3390/diagnostics12020256
22. Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO). Available from: <https://www.publichealth.columbia.edu/research/population-health-methods/least-absolute-shrinkage-and-selection-operator-lasso>
23. Kang JM, Cho YS, Park S, Lee BH, Sohn BK, et al.: Montreal cognitive assessment reflects cognitive reserve. *BMC Geriatr* 2018; 18(1): 261. doi:10.1186/s12877-018-0951-8
24. Chrysohoou C, Kollia N, Tousoulis D: The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas* 2018; 109: 1-5. doi:10.1016/j.maturitas.2017.12.001
25. Wellenius GA, Mukamal KJ, Kulshreshtha A, Asonganyi S, Mittleman MA: Depressive symptoms and the risk of atherosclerotic progression among patients with coronary artery bypass grafts. *Circulation* 2008; 117(18): 2313-2319. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741058
26. Tiemeier H, van Dijck W, Hofman A, Witteman JC, Stijnen T, et al.: Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(4): 369-376. doi:10.1001/archpsyc.61.4.369
27. Kang H, Zhao F, You L, Giorgetta C, D V, Sarkhel S, et al.: Pseudo-dementia: A neuropsychological review. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17(2): 147-154. doi:10.4103/0972-2327.132613
28. Sahin S, Okluoglu Önal T, Cinar N, Bozdemir M, Çubuk R, et al.: Distinguishing depressive pseudodementia from Alzheimer Disease: A comparative study of hippocampal volumetry and cognitive tests. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2017; 7(2): 230-239. doi:10.1159/000477759
29. Griffin M, Kyriacou E, Kakkos SK, Beach KW, Nicolaides A: Image normalization, plaque typing, and texture feature extraction. In: Nicolaides A, Beach K, Kyriacou E, Pattichis C (eds): *Ultrasound and carotid bifurcation atherosclerosis*. Springer, London, 2011. doi:10.1007/978-1-84882-688-5\_12
30. Sabetai MM, Tegos TJ, Nicolaides AN, Dhanjil S, Pare GJ, et al.: Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity: can we overcome the subjectivity?. *Stroke* 2000; 31(9): 2189-2196. doi:10.1161/01.str.31.9.2189

31. Loizou CP, Pantziaris M, Pattichis MS, Kyriacou E, Pattichis CS: Ultrasound image texture analysis of the intima and media layers of the common carotid artery and its correlation with age and gender. *Comput Med Imaging Graph* 2009; 33(4): 317-324. doi:10.1016/j.compmedimag.2009.02.005
32. Golemati S, Lehareas S, Tsiaparas NN, Nikita KS, Chatzioannou, et al.: Ultrasound-image-based texture variability along the carotid artery wall in asymptomatic subjects with low and high stenosis degrees: Unveiling morphological phenomena of the vulnerable tissue. *Physics Procedia* 2015; 70: 1208-1211. doi:10.1016/j.phpro.2015.08.260
33. Parekh V, Jacobs MA: Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2016; 1(2): 207-226. doi:10.1080/23808993.2016.1164013
34. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, Häggström I, Szczypiński P, et al.: Introduction to Radiomics. *J Nucl Med* 2020; 61(4): 488-495. doi:10.2967/jnumed.118.222893
35. Nahm FS: Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol* 2022; 75(1): 25-36. doi:10.4097/kja.21209
36. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, et al.: Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28(3): 206-218. doi:10.1097/WAD.0000000000000034
37. American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc, 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596
38. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, et al.: Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42(9): 2672-2713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496