

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİLERİNİN SAYISAL ANALİZİ
İÇİN NORMAL VERİTABANI OLUŞTURULARAK DEĞERLENDİRME
SÜRECİNDE BİR YAPAY ZEKA UYGULAMASI GELİŞTİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. LEVENT GÜNER

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NEŞE İ. KARABACAK

ANKARA - 2008

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada hep ileriye görerek daha doğru adımlar atmamızı sağlayan danışmanım Prof. Dr. Neşe İ. Karabacak'a, Bilgisayar Mühendisliği alanında bilimsel yardımlarından ve benim sayısız sorularıma verdiği cevaplardan dolayı Yrd. Doç. Dr. Pınar Şenkul Karagöz'e, tıp alanında etkin ve hızlı yardımlarından ve beni daha doğru düşünmeye yönlendirmesinden dolayı Öğr. Gör. Dr. Özgür Akdemir'e, çalışmaya aktif olarak katılarak destek olan Dr. Kemal Ünal, Dr. Tansel Çakır, Dr. Tuğçe Çiftçi Doksöz, Dr. Tuğba Sucak ve Dr. Ilgın Şahiner'e, anjiyografi bilgilerini bize sağlayan Kardiyoloji A.D.'dan Prof. Dr. Atiye Çengel ve Dr. Sinan Altan Kocaman'a, konuya ilgi göstererek destekleyen Nükleer Tıp A.D. Başkanı Prof. Dr. Mustafa Ünlü'ye teşekkür ederim.

Uzun saatler boyunca benimle çalışan ve beni hem dinleyip hem eleştiren eşim Ayşegül'e sonsuz teşekkür ederim.

İçindekiler

Teşekkür	ii
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Koroner Arter Hastalığı ve Kardiyak Stres Testi	3
2.2. Nükleer Kardiyak Görüntüleme	4
2.3. Kardiyak Görüntünün Sayısallaştırması	9
2.4. Yapay Sinir Ağları (YSA)	12
2.5. Tıpta Yapay Zeka (YZ) Uygulamaları	14
2.6. Nükleer Tıpta Yapay Zeka Uygulamaları	15
2.7. Nükleer Kardiyolojide Yapay Zeka Uygulamaları	18
3. Gereç ve Yöntem	23
3.1. Normal Veritabanı Oluşturulması	24
3.2. Yapay Zeka Uygulamasının Tasarımı ve Geliştirilmesi	24
3.2.1. 'Dicom' dosyalarının okunması	25
3.2.2. Normalizasyon	25
3.2.3. Verilerin Bölünmesi	26
3.2.4. YSA'ların geliştirilmesi	26
3.3. Karşılaştırmalar	29
4. Bulgular	32
4.1. Normal Veritabanı	32

4.1.1. Demografik Bilgiler	32
4.1.2. 4DMSpect, QPS ve EcToolbox'ın Karşılaştırılması	34
4.2. Yapay Zeka ve İnsan Okuyucular	37
4.2.1. Demografik Bilgiler	37
4.2.2. 4DMSpect ile Yapılan Karşılaştırmalar	40
4.2.3. YSA Komiteleri Arasında Yapılan Karşılaştırmalar	44
4.2.4. Okuyucular arasında yapılan karşılaştırmalar	45
4.2.5. Okuyucular ve Yapay Zeka arasında karşılaştırmalar	50
4.2.6. Yapay Zeka ve İnsan Ortak Karar Verdiğinde Yapılan Karşılaştırmalar	52
4.2.7. Okuyucular arası yapılan karşılaştırmalar, klinik bilgi ile	55
5. Ek Şekiller: ROC Eğrileri	60
6. Tartışma	67
6.1. Normal Veritabanı	67
6.2. Yapay Zeka ve Okuyucular	68
7. Sonuç	76
8. Özet	77
9. Kaynaklar	78

1. Giriş

Koroner arter hastalığının (KAH) erken ve doğru tanısı, hastalık dolayısı ile meydana gelen mortalitenin ve morbiditenin önlenmesi için büyük önem taşımaktadır. Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) KAH tanısında etkin bir yöntemdir. Doktorlar MPS değerlendirmesinde tanı kararlarını hastaya ait bilgilere bilinçli veya bilinçaltında farklı ağırlık faktörleri atayarak verirler. Bu analizde ağırlık faktörlerini eski deneyimlerinden öğrenilmiş davranışları belirler. Bu nedenle doktorlar MPS değerlendirmesinde uzun bir eğitim ve uygulama süreci sonunda elde ettikleri deneyim ile başarılı bir düzeye ulaşabilmektedirler. Hasta verilerini toplama, değerlendirme, tanı doğruluklarını geri bildirimle izleme ve sonuçlar ile tanısal kararlar arasındaki ilişkiyi değerlendirme, eğitim ve deneyim kazanma sürecinde çok önemli basamakları oluşturmaktadır. MPS değerlendirme sürecinde bölümde oluşturulan olgu arşivleri, bu arşivlerden elde edilen hasta sonuçları ile ilgili klinik geri bildirimler nükleer kardiyojji eğitiminin objektif kriterlerle sürdürülebilmesi için gereklidir. MPS değerlendirmede kullanılan sayısal yöntemler ve yapay zeka uygulamaları eğitim sürecinde karşılaşılabilecek zorlukları hafifletebilir. Bu iki yaklaşım, kişilerarası değerlendirme farklarını da ortadan kaldırarak miyokard perfüzyon sintigrafisinin daha doğru ve tutarlı değerlendirilebilmesini sağlayabilir. Koroner anjiyografik veriler varlığında MPS'lerin değerlendirilmesi sürecinde görüntülerin yanısıra elde edilen sayısal bilgilerin de kullanılması, bir nükleer tıp bölümünde tanısal performansı değerlendirmeye, daha tutarlı ve daha doğru sonuçlar vermeye yönlendirebilir. Buna ek olarak yapay zeka (YZ) uygulamaları da beraberinde getirdikleri farklı düşünce tarzları ile doktorların muhakeme yeteneğine katkıda bulunarak değerlendirmenin kalitesini artırabilir.

Bu tez çalışmasında amaç, Gazi Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında yapılmış olan miyokard perfüzyon sintigrafilerinin anjiyografik veriler doğrultusunda sayısal analizini yaparak anormal populasyonu tanımlamada sayısal değerlendirme için gerekli normal MPS veritabanını oluşturmak, bu veri tabanını kullanarak doktorlar ve yeni geliştirilen yapay zeka uygulaması arasındaki tanısal performans farklarını hassasiyet, özgüllük ve doğruluk oranları çerçevesinde araştırmak ve yapay zeka uygulamasının klinik kullanıma katkısını incelemektir.

2. Genel Bilgiler

2. 1. Koroner Arter Hastalığı ve Kardiyak Stres Testi

Kardiyak stres testinin amacı koroner arter hastalığın teşhisi ve dolayısı ile miyokard enfarktüsünün ve mortalitenin önlenmesidir. Günümüzde, girişimsel olmayan KAH teşhisi tetkikleri arasında yer alan nükleer tıp yöntemleri SPECT (“Single Photon Emission Tomography”, Tek Foton Emisyon Tomografisi) ve PET (“Positron Emission Tomography”, Pozitron Emisyon Tomografisi) miyokard sintigrafileridir.

Koroner arter hastalığı ABD'de yılda 1.25 milyon miyokard enfarktüsüne neden olmakta ve bu olayların yarısından fazlasında daha önceden fark edilmiş belirtiler bulunmamaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar her yıl tüm kanser türlerinin neden olduğu mortalitenin toplamının 3 katından daha fazla sayıda mortaliteye neden olmaktadır. Miyokard enfarktüsü geçiren hastaların yaklaşık %42'si o yıl içerisinde hayatını kaybetmektedir. KAH nedeni ile yılda yaklaşık 340.000 hasta acil serviste veya daha hastaneye ulaşmadan kaybedilmektedir. 40 yaşından sonra KAH riski erkeklerde %49, bayanlarda ise %32'lere ulaşmaktadır [92].

Ekonomik açıdan bakıldığında ise koroner arter hastalıkları nedeni ile ABD'de yılda yaklaşık 80 milyar dolar harcandığı dikkati çekmektedir [49, 129]. Bu nedenlerle erken KAH teşhisi büyük önem taşımaktadır.

Sağlıklı koroner arterlerde miyokardın artan oksijen ihtiyacı koroner kan akımının artışı ile karşılanır. Kan akımının artışı, kan basıncı ile direkt ve vasküler rezistans ters ile orantılıdır. Koroner arterler, oksijen ihtiyacı olduğu durumlarda vazodilatasyon yolu ile vasküler

rezistansı azaltabilirler. Normal koroner arterlerde istirahat kan akımı yaklaşık 1mL/gr/dk iken miyokard oksijen ihtiyacı durumunda bu akım iki-üç katına kadar artabilir. Stenoz gelişmiş bir arterde kan basıncı stenozun uzunluğu ile direkt orantılı ve yarıçapın dördüncü kuvveti ile ters orantılıdır. Bu, darlıkta %80'den %90'a bir artış olduğunda vasküler rezistansın üç katına çıkmasına neden olur. İstirahatte miyokard iskemisi oluşması için yaklaşık %80 darlık gerekirken, %40-50 düzeyinde darlıkların fizyolojik vazodilatasyon mekanizmalarını engelleyebildiği bilinmektedir [56].

Elektrokardiografik egzersiz testi 1928'lerde kronik stabil anjinalı hastalarda ST, T dalgası değişikliklerinin farkedilmesine dek uzanmaktadır [37, 97, 98]. Egzersiz testi sırasında ST değişiklikleri çeşitli aralıklarda değerlendirilmekte olup duyarlılık değerleri geniş meta-analizlerde %50-68 arasında bildirilmiştir [53, 54]. Yüksek özgüllük değerlerine sahip olabilmesine rağmen düşük duyarlılık oranı elektrokardiografik egzersiz testinin tarama amaçlı kullanımını sınırlamaktadır. Egzersiz EKG testinde izlenen ST segment değişiklikleri çoğu zaman vasküler darlığın bulunduğu alanı işaret etmez. Koroner anjiyografi ise lümen darlıklarını net olarak gösterebilirken darlıkların fizyolojik önemini, özellikle %40-%70 arası tanımlanan sınır lezyonlarda zaman zaman belirleyememektedir. Bu nedenlerle nükleer kardiyak görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme ve ekokardiyografi gibi diğer yöntemler KAH teşhisinde önem kazanmaktadır.

2.2. Nükleer Kardiyak Görüntüleme

1970'lerden bugüne dek gelişen kardiyak nükleer tıp uygulamalarından bugün perfüzyon, duvar hareketleri ve miyokard metabolizmasının değerlendirilmesi gibi farklı parametreler ile

KAH tanısında faydalanılmaktadır. İlk dönemlerde yalnızca anjinal göğüs ağrısının nedeninin KAH olup olmadığı sorusuna cevap arayan nükleer kardiyak görüntüleme, sonraları fizyolojik önem taşıyan koroner lezyonların yerinin belirlenmesinde de başarılı olmuştur. Miyokard perfüzyonunun azalması sırası ile duvar hareket bozuklukları, EKG değişiklikleri ve göğüs ağrısına neden olmaktadır. Miyokard perfüzyonunun görüntülemesi bu basamakların başında yer aldığından diğer stres testlerine göre bir avantaja sahiptir [103].

Acil Serviste Miyokard perfüzyon sintigrafisi

Miyokard perfüzyon sintigrafisi acil servis uygulamalarında Class I grubunda iki durumda önerilmektedir. Akut koroner sendrom öntanıli hastada non-diagnostik EKG ve serum işaretleri var ise rest, non-diagnostik EKG ve negatif serum işaretleri var ise aynı gün rest-stres miyokard perfüzyon çalışması önerilmektedir. Minimal yeniden dağılım ("Redistribution") gösteren dolayısı ile çekim ile uygulama arası esnek bir zaman dilimine imkan veren ^{99m}Tc-MIBI bu tip durumlarda uygulama kolaylığı sağlayabilmektedir [19].

Farmakolojik Testler

Ortopedik, vasküler, pulmoner veya nörolojik nedenlerle bazı hastaların egzersiz stres testi yapması mümkün değildir. Bu durumlarda farmakolojik olarak stres elde edilmesini sağlayan maddelerle nükleer kardiyolojik görüntüleme yapılabilir. Klinikte dobutamin, dipridamol ve adenozin bu amaçla kullanılmaktadır. Bazal EKG değişiklikleri olan hastalarda egzersiz EKG testinin duyarlılığı daha da sınırlanmakta olup sol dal bloğu, preeksitasyon bulunan veya elektronik ritim araçları kullanan hastalarda sınırlılık daha da belirginleşmektedir. Nükleer kardiyak görüntüleme egzersiz EKG testinin yetersiz kaldığı bu durumlarda tercih

edilebilmektedir [32, 54].

Radyofarmasötikler

Kardiyak görüntüleme ilk uygulamalar 1964'te ^{131}Cs ile miyokard enfarktüsünün görüntülenmesinden [23], 1973'te ^{43}K ve 1975'te K analogu ^{201}Tl 'un miyokard perfüzyonunun görüntülenmesi için kullanılmasına dek uzanır [126, 141]. 1982'de ^{13}N , PET ile miyokard perfüzyonu için kullanılmıştır [119]. 1986'da ^{82}Rb , K ve Tl'a benzeyen fizyolojik özellikleri ile PET radyofarmasötikleri arasına katılmıştır. 1990'larda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile bağlı ajanlar geliştirilmiş ve Tl'un zayıflıkları olan uzun yarı ömür ve düşük enerji sorununa çözüm getirme amaçlanmıştır.

^{201}Tl . Elektron yakalama sonucu 68–83 keV arasında karakteristik X ışınları yayınlayan Tl, uzun bir yarı ömre ($T_{1/2}=73$ saat) sahiptir. Bu nedenle hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu Tc ajanlarına göre yüksektir. Siklotron üretimi olan ^{201}Tl nispeten pahalıdır ve düzenli aralıklarla temini gerekir. Düşük enerjisi nedeni ile saçılıma daha çok uğrayan fotonları görüntülerde meme, göğüs duvarı ve diafragma atenüasyonlarına daha fazla yol açar. Hücrelere ATP bağımlı ve ATP bağımsız sarkolemmal katyon transport mekanizmaları ile alınır, bu nedenle hem kan akımı hem membran canlılığına bağımlı bir hücresel alımı vardır. İlk geçiş alımı %88 düzeyindedir ve fizyolojik sınırlarda kan akımı ile lineer orantılıdır. Kan akımı, miyokarddaki ve plazmadaki Tl konsantrasyonlarına bağımlı olarak yarı ömrü $T_{1/2}$ 4–8 saat olarak bilinen ve yeniden dağılım (“Redistribüsyon”) olarak adlandırılan bir mekanizma ile miyokarddan plazmaya geçer. İlk enjeksiyon sonrası Tl alımı göstermeyen fakat canlı miyokard hücreleri içeren alanlar Tl alımı için zamana sahip olurlar. Bu süreçte normal ve

azalmış akıma sahip miyokard alanları arası Tl konsantrasyon farkı azalır. Ancak bu mekanizma kan akımına da bağlı olduğundan akımı çok sınırlı alanlar redistribüsyon için 24 saat veya daha uzun sürelerle ihtiyaç duyabilirler. “Reverse redistribüsyon” olarak isimlendirilen ve stres görüntüsündeki defektlerin belirginleşmesi olarak izlenen durumun mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak bu durum en çok tedavi sonrası nispeten yüksek bölgesel kan akımına sahip nontransmural enfarkt alanlarında izlenmiştir [85, 136, 140].

^{99m}Tc işaretli ajanlar. Tl’un yarı ömür ve düşük enerji eksikliğine çözüm getiren ajanlar Tc ile işaretlenmiştir. %100 ilk geçiş alımı ve retansiyona sahip mikrosferlere göre diğer tüm ajanlar daha az miyokard alımına sahiptir, ancak Tc işaretli ajanlar, Tl’a göre daha da düşük miyokardial alıma sahiptir. Teoride hafif stenozların tespitinde Tl’un avantajı olması beklenirken genelde literatür benzer duyarlılık özgüllük değerleri vermektedir [77].

Tc-sestamibi ve Tc-tetrafosmin hücre içerisinde intramitokondrial olarak yerleşirken, Tc-teboroksim hücre membranına bağlanır. Tc-NOET için ise mekanizma bilinmemektedir. Tc-teboroksim ve Tc-NOET Tl’a benzer “wash-out” a uğrarken bu durum Tc-sestamibi ve Tc-tetrafosmin’de izlenmez ve bu ajanlar için iki ayrı enjeksiyon ile görüntüleme gerekir (rest ve stres). Tc-NOET Tl’a benzer bir sürede “washout” ve yeniden dağılıma uğrar ve bazı çalışmalar diğer ajanlara göre hafif stenozlarda duyarlılığının daha iyi olabileceğini bildirmiştir [36, 75, 109] (Tl gibi bazal kan akımının 3–3.5 katı hızlarda plato değerlerine ulaşır, sestamibi ve tetrafosmin için ise 2–2.5 katında). Tc-teboroksim $T_{1/2}$ 5-10dk. ile çok hızlı bir “wash-out” a sahiptir ve hızlı çekime izin veren üç başlı gama kameralar’a ihtiyaç duymaktadır. Bu özelliği nedeni ile klinik kullanımı yaygınlaşamamıştır. Nükleer

kardiyolojide kullanılan radyofarmasötiklerin kısa bir özeti için Tablo I'e bakınız.

Tablo I. Nükleer Kardiyak Stres Testinde Sık Kullanılan Radyofarmasötikler

Radyonüklid	Yarı Ömür	Verilen Aktivite	Efektif Doz	Miyokard Alımının Mekanizması	Yeniden Dağılım	Ek Bilgiler
²⁰¹ Tl	73 saat	60–80 MBq	15–20 mSv	ATPas-K ⁺ myosit hücre membran bütünlüğü gerekiyor	Yeniden dağılım izlenir	Görüntü kalitesi düşük, “gated” görüntüler zor. Prognostik veri var; redistribüsyon viyabilite için avantaj
^{99m} Tc-sestamibi	6 saat	800 MBq	8 mSv	Miyositte mitokondri	Minimum	Kullanışlı ajan ve kullanım sıklığı artıyor; viyabilite tespiti ²⁰¹ Tl, dobutamin stres ekokardiografi, ve PET ile karşılaştırılmış
^{99m} Tc-tetrofosmin	6 saat	800 MBq	8 mSv	Bilinmiyor	Yok	Vasodilatör stres ile alımı az; iskemik durumu olduğundan az gösterir; ekstrakardiak alım

Mbq, megabekerel; mSv, millisivert; PET, pozitron emisyon tomografisi [118].

Nükleer Kameralar

SPECT ve PET kameralar, radyofarmasötikten kaynaklanan fotonları tespit ederek, radyofarmasötik miktarını ve yerleşimini dijital olarak belirler. Görüntüler EKG eşliğinde elde (“gated”) edildiğinde kalp duvar hareketleri de canlandırılabilir.

PET radyofarmasötiklerinin 511keV fotonları yüksek enerjileri nedeni ile SPECT’de kullanılan ajanlara göre daha az atenüasyona uğrar ve görüntü kalitesi daha yüksektir. Gerek pozitron kaynakları ile gerek bilgisayarlı tomografi (BT) ile elde edilen PET atenüasyon

düzeltilmesi SPECT sistemlerdekine göre daha etkindir. Bu nedenlerle PET sistemlerde uzaysal ve temporal çözünürlük daha iyidir.

SPECT/BT ve PET/BT bütünleşik sistemlerin gelişmesi ile birlikte aynı seansta BT anjiyografi ve nükleer miyokard perfüzyon görüntülemesi yapılabilmektedir. Böylece koroner darlığın hem anatomik hem fizyolojik önemi aynı anda belirlenebilmektedir. Günümüzde hızlı SPECT sistemler, gelişmiş görüntü rekonstrüksiyonu ve görüntü analizi, bilgisayar yardımlı teşhis sistemleri ("Computer Aided Diagnosis") ve geniş literatür geçmişi ile miyokard perfüzyon sintigrafisi önemini korumaktadır.

2.3. Kardiyak Görüntünün Sayısallaştırması

Miyokard perfüzyon sintigrafisinde doğruluğun, duyarlılığın ve özgüllüğün artırılması, okuyucu içi ve okuyucular arası farklılıkların azaltılmasını amaçlayan çalışmalar 1979'a dek uzanmaktadır. Nelson ve arkadaşları köpekten elde ettikleri model ile tüm kalp için tek bir eşik değeri belirleyerek Tl miyokard perfüzyon sintigrafilerinin anjiyografi kontrollü olgularda başarısını değerlendiler. Bu çalışmada duyarlılık-özgüllükte farklılık izlenmezken okuyucular arası tutarlılığın arttığını belirlediler. SPECT öncesi dönemde olduğundan planar görüntüler kullanılan çalışmanın sonunda kalbin her bölgesi için ayrı eşik değerleri bulunarak duyarlılığın artırılacağı de not edildi [102]. 1983'te Weiss ve arkadaşları köpeklerde Tl SPECT kullanarak histolojik olarak gösterilen iskemik alanın büyüklüğünü hesapladılar ve Tl SPECT ile iyi bir korelasyon izlediler ($r=0.96$) [137]. 1984'te Massie ve arkadaşları SPECT ile miyokardiyal enfarktüsü alanını rest görüntülerinde, redistribüsyon alanını ise stres ve rest görüntülerinde belirlenen normal sınırların altında alanlar olarak tanımlayarak enfarktüs

alanını daha doğru olarak belirlemeye çalıştılar [96]. Chang yaptığı fantom çalışmasında SPECT sayısal değerlendirmesinde hatalı sonuçların atenuasyon düzeltmesi algoritması, çözünürlüğün yetersizliği ve saçılım fotonlarından kaynaklandığına işaret etti [25]. Günümüzde bu sorunlar SPECT sistemlerinde daha doğru yazılımlar, artan uzaysal çözünürlük gibi teknolojik gelişmelerle bir miktar azaltılmış olsa da hala önem taşımaktadır [70]. Bergman ve arkadaşları köpek modellerinde $H_2^{15}O$ ve PET ile miyokard kan akımını sayısal olarak belirlediler ve bunun PET ^{68}Ga -mikrosfer ve postmortem mikrosfer dağılımı ile korele olduğunu bildirdiler [16]. Aynı yıl Mulani koroner akım rezervi teorisi üzerine perfüzyon rezervi kavramını yerleştirerek bunun stenoz şiddeti ile ilişkisini matematiksel olarak inceledi ve PET ile tespit edilebilen bir parametre olarak belirledi [100].

1986'da günümüzde defekt şiddeti ve uzanımı ("defect severity and extent") olarak kullandığımız kavramlar geliştirildi ve tomografik kesitlerden elde edilen çevresel profillerden maksimum sayım örneklemeleri ile, normal olarak kabul edilen profillerden 2.5 standart sapma daha düşük olan alanlar kullanılarak anjiyografi kontrollü tek damar KAH vakalarında korelasyonun iyi olduğu bildirildi [42, 115]. Bu dönemde kardiyak sayısallaştırmada teknolojik olarak hızlı gelişmeler, alternatif algoritmalar geliştirildi [55, 91, 106] ve Tc-99m ajanlarına da uyarlandı [43]. Algoritmaları geliştiren gruplar sayısallaştırma metodlarının geçerliliğini çok merkezli çalışmalarla da gösterdi [44]. Mahmarian ise 1991'de yaptığı çalışmasında koroner stenoz şiddeti ile perfüzyon kaybı alanının korelasyonunu beklenenden düşük buldu ($r=0.38$). Aynı çalışmada %50–69 darlık izlenen hastaların %24'ünde perfüzyon defektleri izlenirken, %70 ve üzeri darlık izlenen hastalarda bu oran %78'e çıktı [95]. Pringent köpeklerde yaptığı çalışmada SPECT ile hesaplanan miyokard

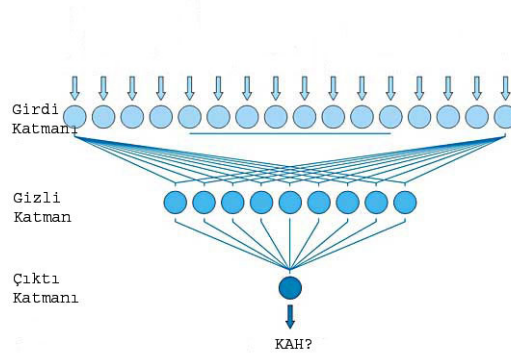
enfarktüs alanının planar görüntülemeye oranla doğruluğunun daha yüksek olduğunu gösterdi [116]. Bu ve benzeri çalışmalar planar görüntülemenin yerini artık SPECT görüntülemenin aldığını işaret ediyordu. Daha sonraki yıllarda bu algoritmalar, yazılımlar ve SPECT ile daha çok klinik çalışmalar yapılırken, sol ventrikülün fonksiyonel parametrelerinin hesaplanması yeni bir ilgi alanı oldu [34].

Kardiyak görüntülerin sayısallaştırılmasına yardımcı olan üç yazılım paketi arasında yapılan karşılaştırmalarda (Emory Üniversitesi “EcToolbox”, Cedars Sinai “QPS/QGS”, Invia Medical Imaging Solutions “4DM-SPECT”) yüksek korelasyon ile birlikte yüksek varyasyon bulundu [93]. Bu tip çalışmaların sonuçlarında dikkat çeken ortak nokta, kullanıcıların yazılımlar arası farklar konusunda uyarılmasıydı. Yine benzer bir çalışmada aynı yazılım paketleri bu defa farklı operatörler tarafından işlendi ve sonuçlar karşılaştırıldığında hacim hesaplarında olmasa da defekt reversibilitesinde anlamlı farklılıklar izlendi [11]. Yazarlar vakaların zor vakalar olarak seçildiğini kabul etseler de yazılımların farklı kullanıcıların ellerinde farklı sonuçlar verebileceğini göstermiş oldular. Normal hasta veritabanı ve yeni bir normalizasyon tekniğini araştırdıkları çalışmalarında Slomka ve arkadaşları efor ve farmakolojik test uygulamasının diagnostik performansı etkilemediğini ve 40 erkek ve kadın hastadan elde edilen normal grubun değerlendirme için yeterli olacağını gösterdiler [122]. Sayısallaştırmanın kullanıcılar tarafından kabul görmesi için bilimsel çalışmalarla etkinliğinin gösterilmesi gerekmektedir. Çok sayıda çalışma sayısallaştırılmış sonuçların görsel değerlendirmeler ile benzer olduğunu gösterdi [17, 86]. Ancak bu tip çalışmalarda mevcut kardiyak görüntü işlem programlarının tasarımcılarının da dahil olduğu grupların oldukça etkin olduğunu belirtmekte fayda var [35, 47, 59, 61, 62, 117, 121, 123, 124].

2.4. Yapay Sinir Ağları (YSA)

Birçok doktorun kararı birden çok veriye dayanır. Bunun nedeni bir belirtinin bir hastalık için özgül olmasının oldukça nadir bir durum olmasıdır. Doktorlar bilinçaltında hastalardan elde ettikleri bilgilere farklı önemler atayarak kararlarını verirler. Tecrübeli doktorlar genelde yeni başlayanlardan daha sık doğru sonuçlara ulaşırlar, çünkü uzun süreler boyunca inceledikleri hastalarda birbirinden farklı durumlar görmüşler ve bunlardan öğrenmişlerdir. Yapay zekanın tıbbı en önemli katkılarından biri bu “bölüm hafızasının” kalıcı hale getirilmesidir [28]. YSA’lar özellikle insan beynine benzer şekilde şekil tanıma ve şekiller arasında ayırım yapabilme konularında oldukça başarılıdır.

Yapay sinir ağları (YSA) insan beyninin çalışma prensiplerinden esinlenilerek tasarlanmıştır (Şekil 1). YSA’larda işlem üniteleri olan düğümler nöronları taklit ederler ve birbirlerine sinaps benzeri bir yapı olan sinyaller ve sinyallerin ağırlıkları ile bağlanmışlardır. Düğüm kendisine bağlı olan düğümlerin sinyallerini ağırlıkları orantısında toplar ve belli bir değeri aştığında bir sonraki düğüme yeni bir sinyal gönderir. Bu ağırlıklar topluca bir YSA’nın hafızasını oluşturur. En basit YSA yapısında girdi katmanı düğümleri ve çıktı katmanı (düğümleri) bulunur. Bu katmanların arasına istenirse gizli katman(ların) düğümleri eklenir. Bu katman YSA’nın daha karmaşık problemleri öğrenmesini sağlar.



Şekil 1. Bir Yapay Sinir Ağı olan Çok Katmanlı Perseptron Yapısı

Sinyal ağırlıkları ilk başta küçük rasgele değerlere eşitlenir. YSA bu şekli ile örneklere doğru veya yanlış cevaplar verir, her yanlış cevap sonrası YSA'ya düğümler arasındaki ağırlıkları değiştirmesi için fırsat verilir ("Back Propagation"). YSA bu şekilde gittikçe daha doğru cevaplar vermeye başlar. YSA'nın öğrenmesi için kullanılan örnekler tekrar tekrar YSA'ya sorularak öğrenme sürecinin devamı sağlanır. Bu sürecin ne zaman bitirileceği kesin olarak bilinmemektedir ancak en uygun tekniklerden biri verileri bir eğitim grubu ve bir doğrulama grubu olarak ayırmak, ardından eğitim süreci boyunca YSA'yı aynı zamanda doğrulama grubunda da test ederek başarısını takip etmektir. Doğrulama grubundaki başarı düzeyi YSA'nın genelleme yeteneğini yansıtır. Eğitim grubundaki vakaları çok defa gören YSA'lar bunları ezberlemeye yatkındır bu nedenle doğrulama grubundaki başarı azalmaya başladığında eğitim süreci durdurulabilir, çünkü asıl amaç YSA'nın görmediği vakaları doğru olarak tanımlayabilmesidir. Genelleme yeteneğinin daha doğru anlaşılabilmesi için eğitim ve doğrulama grubundan farklı üçüncü bir test grubu kullanılabilir.

YSA yapısında girdi düğümü sayısı, gizli katman sayısı ve gizli katmandaki düğüm sayısı gibi birçok değişken için en doğru değerler bilinmemekte olup deneysel yollarla, çalışılan probleme göre ve geliştirenin öngörüsü ile belirlenir.

2.5. Tıpta Yapay Zeka Uygulamaları

Pubmed’de “artificial intelligence” kelimeleri ile 12.5.2008 yaptığımız taramada 28131 makale bulunmaktadır. Alman “Nerverartz” dergisinde yayınlanmış olan ilk makalenin tarihi 1964 Ocak’tır. Yukarıdaki aramada sondan dördüncü olan ve Pubmed çıktısında tam tekstine ulaşılabilen en eski makale “Science” dergisinde 1967’de yayınlanmıştır. Bu makalede Rosen, yapay sinir ağlarını ve uygulamalarını anlatarak yapay sinir ağlarının gelecek uygulamalarında el yazısı ve 3 boyutlu cisimlerin tanımlanmasından söz etmiştir. Yazarın öngörüsüne paralel olarak günümüzde el yazısı tanıma sistemleri yaygın olarak cep bilgisayarlarında, yüz tanıma ise havaalanı güvenlik sistemlerinde uzun süredir kullanılmaktadır. [29].

Pubmed taramamıza geri dönersek, medikal alanda yapılan çalışmalar içinde ilk 20 makalede EKG’den paroksizmal atrial fibrilasyonun tanımlanması, T hücreleri epitoplalarının tanımlanması, bilgisayar yardımı ile malign melanom teşhisi, “da Vinci Robot”u (“Intuitive Surgical Corp.”) ile ilgili makaleler dikkati çekmektedir [18, 52, 76]. Yukarıda sayılan uygulamalar EKG bilgisinden, mikroskopik ve kamera görüntüsü, insan kontrolündeki ancak cerrahın hareketlerini el titremelerinden arındıran ve organa göre oranlayarak uygulayan bir robota dek çok çeşitli formlarda karşımıza çıkmaktadır. Bu ise insandan ayırt edilemeyecek bir yapay zekanın 20. yüzyılın sonunda gerçekleştirilebileceğini öngören Alan Turing’i hayal

kırıklığına uğratmaktansa insana yardımcı olacak uygulamaların daha makul ve popüler olduğunu göstermekte [10, 57]. İnsana tıpatıp benzeyen bir yapay zeka şu an o kadar önemli olmayabilir.

2.6. Nükleer Tıpta Yapay Zeka Uygulamaları

Teknolojinin gelişimi ile paralel büyüyen bir alan olan nükleer tıp, yapay zeka uygulamaları için uygun bir kullanım alanı sağlamaktadır. Genelde insan uzman okuyucuların tecrübelerinin son derece önemli olduğu bir alan olmasına rağmen, edinilen tecrübelerin diğerlerine aktarılması uzun zaman alabilir hatta bazı zamanlar son derece zor olabilir. Uzman okuyucuların aynı görüntüleri farklı zamanlarda farklı yorumlayabildiği de bilinmektedir. Çok sayıda çalışma okuyucu içi ve okuyucular arası aynı görüntülerin raporlamasında belirgin farklar olabildiğini göstermiştir [20, 26, 38, 125]. Yapay zeka uygulamaları kararlarında rasgele olmadıklarından (“Deterministic”) aynı görüntülerle tekrar karşılaştıklarında her zaman aynı sonuçları verirler. Bu bakımdan sınırlı tecrübeye sahip okuyuculara destek olmaları beklenmektedir.

13.5.2008 tarihinde “artificial intelligence” ve “nuclear medicine” anahtar kelimeleri ile Pubmed’de yaptığımız taramada 234 makaleye ulaşıyoruz. İlk makalede 1986 yılına ait ve nükleer tıp yazılımlarının ortak özelliklere sahip olması ve bir platform oluşturularak bu konuda harcanılan emeğin daha verimli hale getirilmesini önerilmekte [114]. 1989 yılına ait dikkat çeken bir makalede, bugün sık kullanılan “EcToolbox” MPS görüntü işlem yazılımının tasarımcıları olan Emory Üniversitesinden de Puey ve Garcia, polar haritalar, üç boyutlu görüntüler ve bir yapay zeka uygulamasından söz ediyor [30]. 1990’da Shimadzu şirketinden

benzer bir uygulama ile ilgili makalede yazarlar polar haritaları kullanarak MPS'leri değerlendiren bir eksper sistem geliştirdiklerini belirttiler [71]. 1992'de Kippenhan ve arkadaşları ^{18}F -FDG PET ile Alzheimer hastalığı (AD) ve normal vakaları yapay sinir ağı ile tanımaya çalıştı. Bu çalışmada transaksiyal kesitlerden ROI'ler çizerek yapay sinir ağına girdiler ve uzman okuyucular ile sonuçları karşılaştırdılar. ROC ("Receiver operating characteristics") eğrileri birbirlerine oldukça yakınken (1. grup "Probable AD" 0.89 vs 0.85; 2. grup "Possible AD" 0.81 vs 0.81), bu eğriler arası bir istatistiki karşılaştırma yapmadılar [81]. 1995'te Duke Üniversitesinden Tourassi, Coleman ve arkadaşlarının PIOPED çalışmasından elde ettikleri görüntüler (Eğitim vakası sayısı=1064) ile geliştirdikleri yapay sinir ağı ile uzman okuyucuları anjiyografi olmasına karar verilen 104 hastada karşılaştırdıkları makale dikkati çekiyor. Bu çalışmada uzmanlar PIOPED kriterlerini kullandığında yapay zeka uzmanlardan daha başarılı, kullanmadıkları ve kendi uzman görüşlerini kullandıklarında ise yapay zeka ile aynı başarıyı sağladıkları izlendi. Hasta grubu özellikle anjiyografiye karar verilen yani klinikte karşılaşılabilecek en zor gruptan seçildiğinden çalışmanın değeri yüksek [132]. 1994 yılında Journal of Nuclear Medicine'de yayınlanan "Editorial"da Ashare ve Chakraborty yapay sinir ağlarının (YSA) teorik olarak uzmanlardan daha iyi olabileceğini ancak asıl önemli noktanın bu olmadığını, tersine YSA'ların, uzmanların nelere ve nasıl dikkat ettiğini bularak daha sonra bu parametreleri öne çıkaran yazılımların geliştirilebileceğini yazdı [14].

1995 yılında Kerr YSA ile SPECT görüntülerinin rekonstrüksiyonlarının yapılabildiği gösterdi [79, 82]. Aynı yıl Germano ve arkadaşları kendi geliştirdikleri bugün QPS/QGS olarak bilinen yazılımın temellerini attılar ve otomatik miyokard reorientasyonu yapan bir

yöntemi tanıttılar [50, 51]. 1996'da Page ve arkadaşları Alzheimer tanısı için kortikal HMPAO tutulumlarını kullanarak YSA ile hem uzman ve hem klasik istatistik metotlara göre daha başarılı sonuçlar aldılar [110]. 1996'de Harvard Üniversitesinden Fisher son derece ilginç sonuçlara vardığı makalesinde V-P sintigrafilerinde uzmanlar tarafından verilen perfüzyon defekti bilgilerinin YSA'a girilmesi ve ardından anjiyografi sonuçları ile YSA'nın eğitilmesi sonucunda, YSA'nın uzmanlar ile benzer başarı gösterdiğini ancak çok daha önemlisi emboli tanısı için gerekli lezyon karakteristiklerinin sadece 6 tanesinin bu başarı için yeterli olduğunu buldular. Bu makale Ashare ve Chakraborty'nin önerdiği YSA kullanımına da bir örnek oldu.

Buraya kadar nükleer tıpta yapay zeka araştırmaları ana olarak 3 grupta yoğunlaştığı dikkati çekmektedir. Bunlar miyokard perfüzyon, akciğer perfüzyon ve beyin perfüzyon görüntülerinin değerlendirilmesi. İlk olarak 1996'da başlayan ve daha sonra araştırmaların arttığı diğer bir uygulama alanı da renal sintigrafilerde yapay zeka uygulamaları oldu [46, 48, 64, 104, 112, 127, 128]. İlk iki çalışma renovasküler hipertansiyon tanısı üzerine, sonraki çalışmalar ise renal obstrüktif paternin tespiti üzerine yapılmış. Daha önce miyokard perfüzyon sintigrafisi için "EcToolbox" görüntü işlem programını ve içerisindeki "PerfEx" adlı eksper sistemi geliştiren Garcia ve arkadaşları ^{99m}Tc -Mag-3 sintigrafilerinde kullanılmak üzere "RenEx" adlı uygulamayı 2006 yılında duyurdular. Diğerlerinden farklı bir uygulamada Houston ve arkadaşları uzmanlığı nükleer tıp olmayan doktorların kullanımı için nükleer tıpta uygulanan renal testler arasında en uygununu seçmeye yardımcı olan bir eksper sistem geliştirdiler [72].

2000 yılında Harvard Üniversitesinden Scott ve arkadaşları pulmoner emboli tanısında YSA'ları ile uzmanlar arasında bir karşılaştırma yaptılar. Uzman ve YSA görüşü aritmetik ortalama ile ortak bir karara dönüştürüldüğünde, hem uzman hem YSA'nın yalnız verdiği karardan daha başarılı ROC eğrileri elde edildi [120]. Scott bunu insan ve makine arasında işbirliği olarak tanımladı ve yazısını Bertold Brecht'ten "Yapay zeka belki aklın kapısını açmayabilir ancak hataların sınırlarını belirleyebilir" cümlesi ile bitirdi.

2.7. Nükleer Kardiyolojide Yapay Zeka Uygulamaları

Bu başlıkta konumuzu koroner arter hastalığı tanısı ile sınırlı tutacağız. İlgili diğer konular olan polar haritaların ve üç boyutlu görüntülerin oluşturulması, sol ventrikül duvarlarının otomatik tanınması, sol ventrikülün otomatik reorientasyonu için okuyucu literatürden faydalanabilir [30, 34, 42-44, 47, 50, 51, 115].

Koroner arter hastalığı ve yapay zeka ile ilgili ilk çalışma 1992 yılında Fujita ve arkadaşlarının 74 polar harita ile oluşturdukları YSA [41] uygulamasıdır. Bu sistemde yazarlar, belki de dönemin teknolojik olanakları dolayısı ile polar haritaları (iskemi uzanımını gösteren polar harita) piksel ortalaması almak yöntemiyle 16x16 piksellik haritalara indirgediler ardından görüntüyü 0 ve 1 olarak, yani her piksel siyah veya beyaz olacak şekilde değiştirdiler. Kendilerince tanı ve anjiyografi açısından atipik olan vakaları sistem dışında bıraktılar. 58 polar haritayı YSA eğitiminde, kalan 16'sını test için kullandılar. YSA'yı 256 girdi (16x16 piksel) ve 100 gizli nöron olacak şekilde oluşturduklar ve uzmanlara yakın sonuçlar elde ettiler. Ancak çalışmanın en büyük eksikliği, yazarların atipik olduğunu düşündükleri vakaları test ettikleri vakalardan da çıkarmış olmalarıdır. Bu durum çalışma

sonuçlarından genel bir yargıya varılmasını tümüyle imkansız hale getiriyor. Yazarların kullandığı YSA'nın yapısı da literatürde önerilen yapılarla büyük farklılıklar gösteriyor. Ulaşılan nispeten iyi sonuçlar ise muhtemelen yazarların sadece kendi deyimleri ile "tipik" vakaları çalışmada kullanmış olmalarından kaynaklanıyor. Gerçek klinik uygulamada anjiyografi sonucu zaten aranan cevap olduğundan bu tip bir vaka eleminin sonuç grubu içinde kullanılması, belki de konunun yeni olması nedeni ile editörlerin gözünden kaçmış olabilir. 1997 yılında Lindahl aynı gün rest-stres Tc99m-MIBI protokolü uygulanan anjiyografi kontrollü 135 hastada YSA için polar haritaların boyutlarını (bizim de çalışmamızın temelini oluşturan yöntemle) Fourier uzayına (frekans uzayı) taşıdı. Bunun sonucunda her polar harita yalnızca 30 karmaşık sayıya indirildi. Gizli nöron sayısını Fujita'nın aksine üç düğüm ile sınırlandırıldı. Böylece eğitim için kullanılan örnek sayısı ile YSA'daki ağırlıkların sayısının oranı birin üzerinde tutuldu. Lindahl'ın sonuçlarında uzmanlar ve YSA'nın KAH öngörülerini arasında istatistiki anlamlı fark izlenmedi [87].

1999 yılında Lindahl üç uzman okuyucudan YSA yardımı ile iki ve YSA yardımı olmadan iki, toplam dört defa aynı vakaları yorumlamalarını istedi. Sonuçta okuyucular arası ve okuyucu içi değişkenliklerin YSA yardımı ile azaldığı görüldü [88]. Bu çalışma YSA'nın klinik pratikte kullanımının faydalı olabileceğini gösterdi.

Aynı yazarın aynı yıl yayınladığı başka bir çalışmasında iki uzman okuyucunun tanımladığı perfüzyon anormallikleri altın standart olarak kabul edildi. Aynı uzmanlar ve YSA iki ay sonra görüntüleri tekrar değerlendirdiler. Sonuçta uzman ve YSA arasında fark bulunmadı. Bu sonuç, YSA'nın uzman görüşlerini de öğrenebildiğini gösterdi [89].

YSA'lar konusunda şüphe yaratan alanlardan biri geliştirildiği ortamdaki farklı yerlerde (farklı kameralar, hastalar vb) olması durumunda aynı performansı gösterip göstermeyeceğidir. Aynı grubun yaptığı diğer bir çalışmada farklı bir ülkede (Danimarka), farklı bir kamerada, farklı bir çekim protokolü ve farklı filtre ayarları ile çekilen hastalarda (n=65) İsveç'te geliştirilen (n=135) YSA kullanıldığında performansta düşme olmadığı hatta ROC analizinde başarının beklenenden daha iyi olduğu izlendi [90]. Uzman okuyucu bu çalışmada polar haritaları değerlendirirken, "EcToolbox" programından elde edilen ve literatürde önerilen bazı sayısal değerleri not etti (stress defektinin genişliği vb). Sonuçta YSA literatürde bildirilen diğer kriterlerden daha başarılı bulundu. Cinsiyet bilgisi YSA'ya verildiğinde performansta anlamlı bir değişiklik izlenmemesi çalışmanın bir şaşırtıcı sonucu olarak not edildi.

Cios ve arkadaşları ise diğer popüler yöntem bir eksper sistemin geliştirilmesi ile ilgili tüm basamakları açıklayan bir makale yazdılar [27]. Bundan sonraki yıllarda YSA'ların literatürdeki başarısına rağmen önemli merkezlerden Emory Üniversitesindeki araştırmacılar eksper sistemler üzerine çalışmalar yaptılar.

Khorsand ve arkadaşları oldukça basit bir temele dayanan "case based reasoning" ile her yeni vakanın daha önce görülmüş diğer tüm vakalara olan benzerliğinden yola çıkarak geliştirdikleri sistemle, ²⁰¹Tl ve dipridamol ile elde edilen görüntülerde, görsel değerlendirme ile aynı performansı izlediler [80]. Haddah ve arkadaşları da aynı metodu kullanarak bir yapay zeka geliştirdiler [63].

2001 yılında Garcia ve arkadaşları "PerfEx" adını verdikleri eksper sistemi nükleer tıp'a

tanıttılar. Genel (LAD+RCA+Cx), LAD, RCA ve Cx alanlarında anjiyografi kontrollü duyarlılık ve özgüllük karşılaştırmaları yaptılar. Bu şekilde toplam 8 kriterden 5'inde eksper sistem ile uzman okuyucular arasında farklılık izlenmedi (LAD'de duyarlılık ve özgüllük, RCA'da duyarlılık ve özgüllük, Cx'de duyarlılık). PerfEx genel KAH özgüllüğünde daha iyi bulundu. Genel duyarlılıkta ve Cx özgüllüğünde uzman okuyucu daha başarılı bulundu [45]. Aynı yıl Lindahl bir çalışmada yapay zeka geliştirilirken sisteme öğretilen normal vakaların, anjiyografisi normal olanlardan seçilmesi ile düşük KAH riski olan hastalardan (anjiyografi bilgisi olmadan) seçilmesini karşılaştırdı. Popüler yazılımların (EcToolbox, QPS) normal veritabanlarında kullandığı ve literatürde önerilen düşük KAH risk grubunun aksine normal anjiyografi grubunu öğrenen YSA'ların daha başarılı olduğunu gözledi (Eğri altında kalan alan-EAK- 0.93 ve EAK 0.72, p=0.03) [131].

Kurgan ve Cios Colorado Üniversitesinde 2D polar haritaları kullanmadan ve kurallara dayanan bir sistem geliştirdiler, ancak bu çalışmada uzman okuyucular ile bir karşılaştırma yapmadılar [84]. 2002 yılında Haraldsson ve arkadaşları geliştirdikleri YSA'lara egzersiz bilgisini de girmeyi denediler. Sadece egzersiz bilgisini kullanan YSA'larda EAK 0.549, yalnız perfüzyon görüntüleri ile EAK 0.782, ikisi bir arada olduğunda ise EAK 0.774 bulundu. Bu sonuçlara göre egzersiz bilgilerinin KAH tanısı için perfüzyon görüntüsüne katkısı olmadığını belirttiler [67]. 2004 yılında Ohlsson geliştirdiği bir program ile kullanıcıların internet üzerinden görüntüleri göndererek YSA'ların değerlendirmelerini elde etmesini sağladı [107]. Allison ve arkadaşları 2005 yılında Fourier uzayı yerine piksel ortalamaları ile geliştirdikleri YSA'yla üç damar alanında görsel değerlendirmeden daha başarılı sonuçlar elde ettiler (duyarlılık YSA-görsel, LAD %92-%62, Cx %69-%55, RCA

%94-%78). Bu yazıda çok önemli bir metodolojik hata hem editörlerin hem okuyucuların dikkatlerinden kaçmış, araştırmacılar eğitim için kullandıkları vakaları test için de kullanmışlar [12]. Oysa YSA'ların gördükleri vakaları ezberlemekte son derece başarılı oldukları çok iyi bilinmektedir. Kısa bir satırda yazarlar test grubu ile fark olmadığı yazsalar da, yazıda verilen karşılaştırmaların güvenilirliğinin düşük olduğunu düşünüyoruz.

3. Gereç ve Yöntem

2004–2008 yılları arasında Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp bölümünde miyokard perfüzyon sintigrafisi uygulanan hastalar ile aynı yıllar arasında Gazi Üniversitesi Kardiyoloji kliniğinde koroner anjiyografi uygulanan hastalar isim ve soyadları doğrultusunda eşleştirilmek üzere her iki bölüm arşivlerinde bulunan Filemaker Pro programları kullanılarak sırasıyla aşağıdaki hasta seçim işlemleri gerçekleştirildi:

Bölümümüzde MPS öncesi elde edilen hasta yaşı, cinsiyeti, pretest risk faktörleri, pretest hasta belirtileri, egzersiz test bulguları, EKG bulgularının yazıldığı test formları (yaklaşık 6000) önce alfabetik sıraya dizildi, sonra anjiyografisi olduğu tespit edilen 690 hastanın formları bu formlar arasından bulundu. MPS ve anjiyografi tarihleri arasında en fazla 3 ay olacak şekilde hastalar seçildi. Bu eleme sırasında koroner arter bypass operasyonu (CABG) uygulanan hastalar eğer anjiyografi raporunda belirtildi ise çıkartıldı.

Klinik bilgilerin formlardan elde edilmesinin ardından, 690 hasta ikinci bir eleme sürecinden geçirildi. Bu aşamada miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalar, CABG geçirmiş hastalar, anjiyografide koroner “bridge” tespit edilen hastalar, anjiyografide sınır lezyon tespit edilip öneminin koroner akım rezervi sonucuna bırakıldığı hastalar bu listeden elendi. 339 hasta çalışmanın uygulanacağı grup olarak belirlendi. Okuyucular arası değişkenlikler göz önüne alınarak 339 hastanın anjiyografileri tek bir kardiyolog tarafından tekrar değerlendirildi.

Tüm hastaların görüntüleri “General Electric” Entegra iş istasyonunda EcToolbox, QPS/QGS, 4DMSpect programları ile işlendi. 339 hastanın EcToolbox programı yardımı ile elde edilen

ham (“Raw”) stres ve rest polar haritaları Dicom (Dicom P10) formatında 64x64 matris olarak elde edildi. Bu aşamada ham haritalar tercih edildi ve programın kendi veritabanı ile karşılaştırılmamış bu haritalar yapay zeka geliştirilmesinde kullanıldı.

3.1. Normal Veritabanı Oluşturulması

²⁰¹Tl MPS uygulanan 303 hastadan 104’ü koroner anjiyografilerinde hiçbir koroner lezyon, plak veya tortiozite, yavaş akım saptanmaması nedeni ile özel bir grup olarak ayrıldı. Bu hastalar bir nükleer tıp uzmanı ve yazar tarafından görsel olarak değerlendirildikten sonra diğerlerinden belirgin farklılık gösteren vakalar ortak kararlarla elendi ve geriye kalan 79’u (46 kadın, 33 erkek) 4DMSpect programına erkek ve kadın olarak ayrıldıktan sonra normal veritabanı olarak girildi. 203 hasta ise test grubu olarak 4DMSpect, QPS/QGS ve EcToolbox programlarında kullanıldı.

Koroner anjiyografide %70 üzerindeki darlıklar anlamlı kabul edildi. Programlardan Toplam Stres Skoru (“Summed Stress Score” SSS) ve Toplam Rest Skoru (“Summed Rest Score” SDS) değerleri elde edildi ve test grubu ROC eğrileri çizildi. Sonuçlar Hanley ve McNeil’in geliştirdiği metot [65] ile MedCalc [5] adlı program yardımı ile karşılaştırıldı.

3.2. Yapay Zeka Uygulamasının Tasarımı ve Geliştirilmesi

Tüm uygulama Sun Java Studio Creator Update-2 üzerinde geliştirildi [1, 2, 9]. Java Studio Creator ile birlikte geliştirilme tarihinde en son olarak elde edilebilen Java platformu sürüm 1.6 kullanıldı.

3.2.1. *Dicom dosyalarının okunması*

Açık kaynak kodlu “dcm4che” adlı program kendi geliştirdiğimiz uygulamaya entegre edildi [6, 8]. Program, dosyaların Dicom formatında olması, stres veya rest polar dışında harita olmaları gibi olası hatalara karşı otomatik olarak kontrol edecek şekilde tasarlandı.

3.2.2. *Normalizasyon*

Geliştirilen uygulama ile stres ve rest polar haritalardan piksel sayım değerleri elde edildi. Stres haritasında normal miyokardı temsil ettiği varsayılan en yüksek sayıya ait noktanın etrafına 64 piksel genişliğinde bir alan çizildi ve bu alanın medyan piksel değeri elde edildi. Bu alan radyoaktivite dağılımında istatistiksel dalgalanmaların etkisini (‘Hot spot’ etkisi) azaltabilmek için çizildi. Rest polar haritasında aynı yerleşimdeki alanın medyan değeri elde edildi ve iki değer birbirine oranlandı. Bu oran ile rest polar haritası stress polar haritasına normalize edildi. Daha sonra rest görüntüsünden stres görüntüsü çıkarılarak fark polar haritası elde edildi.

64x64 matristen oluşan görüntü 4096 piksel=girdi düğümü gerektirmekte ve sadece polar haritanın kapladığı pikseller bile alınsa yaklaşık 3000 girdi düğümüne ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durumda eğitim vakası sayısının da en az 3000’in üzerinde olması (gizli katman düğümlerinin sayısına bağlı olarak daha da fazla; $3000 \times 3 = 9000$ vaka) başarılı bir YSA eğitimi için gerekmektedir. Bu nedenle 64x64 matristen oluşan stres ve fark polar haritalarının iki boyutlu Fourier transformasyonu ile görüntülerin frekans bilgileri elde edildi. Fourier dönüşümlerinde MIT’den Matteo Frigo ve Steven G. Johnson tarafından geliştirilen Fastest Fourier Transform of the West (“FFTW”) adlı kütüphanenin [40] açık kaynak kodlu bir Java

arayüzü seçildi [4].

Elde edilen frekans değerlerinden en düşük 12 frekansın şiddet ve faz değerleri hesaplandı. Görüntünün parlaklığını belirleyen sıfır frekansı da kaydedildi. Her haritadan 12 frekans şiddet, 12 frekans faz bilgisi ve bir görüntünün parlaklık bilgisi olmak üzere toplam 25 adet bilgi elde edildi. Bu bilgiler Microsoft Excel tablolarına yerleştirildi. Ardından tüm değerlerin maksimum, minimum ve ortalamaları bulundu. Bu veriler ile tüm frekans şiddet ve faz değerleri ortalamaları sıfır olacak şekilde $[-1, 1]$ aralığına normalize edildi [73].

3.2.3. Verilerin Bölünmesi

339 hastanın bilgilerinin elde edilmesinin ardından grubun %60'ı eğitim, %20'si doğrulama, % 20'si test grubu olarak ayrıldı. Bu işlem "<http://www.random.org>" adresindeki "Sequence Generator" ile gerçekleştirildi [60]. Böylece seçim konusunda yanlılık engellendi.

3.2.4. YSA'ların geliştirilmesi

Veriler açık kaynak kodlu "RapidMiner" adlı program ile birlikte kullanıldı [74]. RapidMiner içerisinde oluşturulan deney ortamı ile önce veriler "Excel" dosyalarından okundu. YSA için Weka'nın ("The Waikato Environment for Knowledge Analysis") "Multilayer Perceptron" (MLP) yapısı kullanıldı [3, 139]. Bir parametre iterasyon operatörü ile YSA'nın öğrenme hızı $[0.1-0.9]$, "decay" (var, yok), eğitim iterasyon sayısı $[500-2000]$, momentum (var, yok), gizli nöron sayısı $[3-5]$ aralıklarında değiştirildi. Bu işlem sırasında elde edilen tüm YSA'ları (model) doğrulama vakalarında test edildi ve ROC eğrileri altında kalan alanları (EAK) kaydedildi. Her model için doğrulama grubunda uygulandığında en iyi duyarlılık ve

özgüllüğü sağlayan optimum eşik değeri kaydedildi. Yukarıda tanımlanan süreç aşağıda anlatıldığı şekilde 6 defa yapıldı.

İlk 3 deneyde;

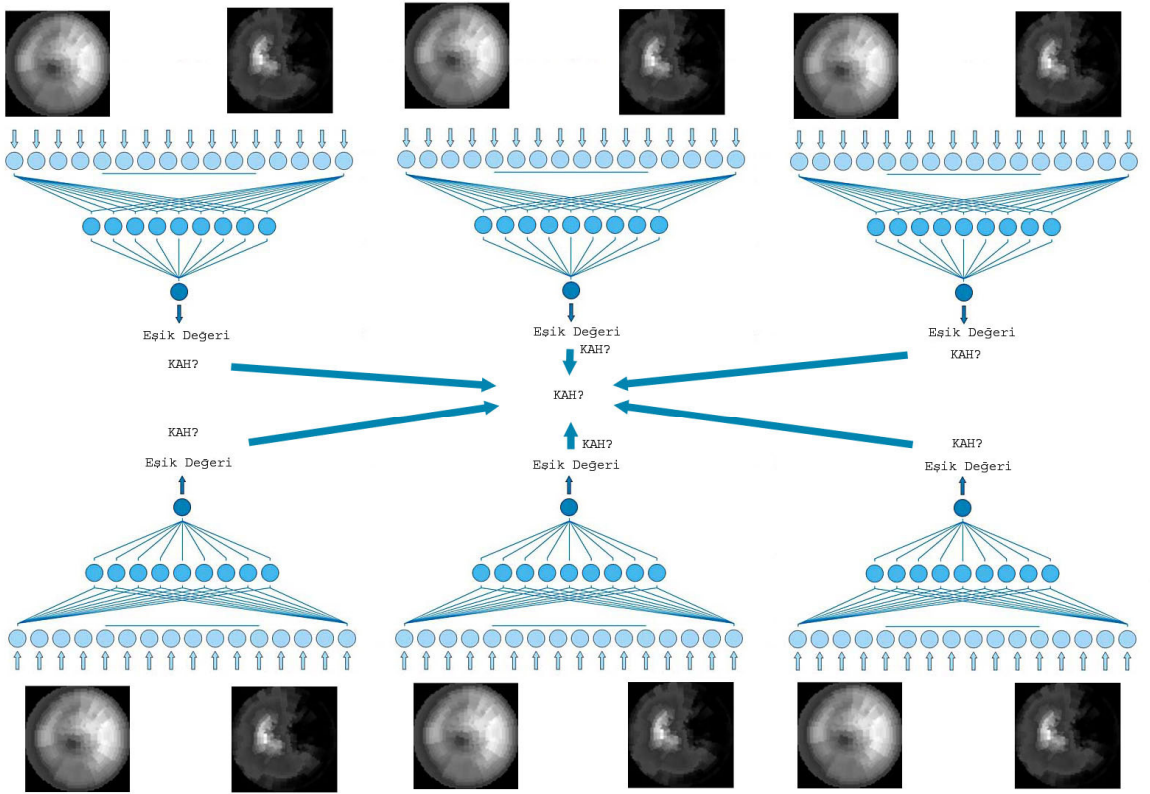
1. Vakaların stres ve fark polar haritaları (AI_freqs)
2. Vakaların stres ve fark polar haritaları + cinsiyet (AI_sex)
3. Vakaların stres ve fark polar haritaları + cinsiyet + vücut kitle endeksi kullanıldı.
(AI_sex bmi)

Bu şekilde ilk grupta her hasta için 50 girdi (25 stres, 25 fark polar haritasından), ikincide 51 (görüntüler ve cinsiyet) ve sonuncuda 52 girdi (görüntüler, cinsiyet ve bmi) YSA'ların eğitiminde kullanıldı.

İkinci 3 deneyde ise önce eğitim ve doğrulama grupları yazar tarafından tek tek görüntüleri ve anjiyografi bulguları eşliğinde değerlendirildi. Bu süreçte bazı vakalar görsel olarak anjiyografi bulguları ile uyumsuz olarak kabul edilerek elendi veya diğer gruba katıldı (örnek: anjiyografide %60 darlık olmasına rağmen MPS'de belirgin iskemi). Bu süreçte elde edilen modeller "AI_modified_freqs", "AI_modified_sex", "AI_modified_sex_bmi" olarak ayrı kaydedildi. İlk üç deneyde elde edilen modeller ise "AI_freqs", "AI_sex" ve "AI_sex bmi" olarak kaydedildi.

YSA komiteleri birden çok YSA'dan oluşan ve son karar aşamasında belirlenen bir teknik ile (çoğunluk oyu, aritmetik ortalama gibi) sonuçları birleştirilen yapılara verilen addır. Bu

çalışmada tüm deneylerden elde edilen modellerin EAK değerleri tek tek incelenerek bir YSA komitesi oluşturulması planlandı (Şekil 2). Bunun için doğrulama grubunda en iyi performansa sahip 6 YSA modeli seçildi. Bu modeller test grubunda uygulanırken daha önce kaydedilen optimum eşik değerleri uygulandıktan sonra seçilen 6 modelin sonuçlarının aritmetik ortalaması alındı. Böylece sorgulanan her hasta için $[0, 0.16, 0.33, 0.5, 0.66, 0.83, 1]$ değerlerinden birinin elde edilmesi sağlandı (tüm YSA'lar KAH için negatif sonuç verirse 0, üç'ü pozitif ise 0.5).



Şekil 2. Altı YSA'dan oluşan bir komitenin gösterimi

Programa kullanıcı arayüzü katmak amacı ile Model View Controller (MVC) yöntemini kullanan bir örnek koddan yararlandı [7].

Deneyle ve yazılım geliştirilmesi aynı program ve arayüzler kullanılarak Hp AMD Duron 1.1GHz 512MB dizüstü bilgisayar, Dual Intel Xeon 2.0GHz 512MB ve Intel P4 1.8GHz 768MB PC'lerde gerçekleştirildi.

Test grubuna hiçbir aşamada müdahalede bulunulmadı ve geliştirilme sırasında hiçbir model test grubunda denenmedi.

3.3. Karşılaştırmalar

Test grubundaki hastalar bir nükleer tıp uzmanı (6 numaralı okuyucu) ve tecrübeleri 2-4 yıl arası değişen 5 nükleer tıp asistanı tarafından farklı zamanlarda ikişer defa değerlendirildi. Okuyucular görüntüleri 0:kesinlikle normal, 1:muhtemelen normal, 2:emin değilim, 3:muhtemelen anormal, 4:kesinlikle anormal olarak 5'li ölçekte değerlendirdi.

Okuyucular ilk değerlendirmede görüntülere ek olarak vakaların cinsiyet, boy ve kilo bilgileri ile ikinci değerlendirmelerinde ise nükleer tıp pratiğinde karşılaşıldığı şekilde klinik bilgilerine de (pretest risk faktörleri, egzersiz süresi, semptomları vb) sahip olarak değerlendirdiler. Değerlendirmeleri sırasında tüm okuyucular polar haritalara ek olarak kesitsel görüntüler ve EcToolbox programının sunduğu normal veritabanı ile karşılaştırılmış diğer polar haritalara da başvurdular.

Elde edilen YSA komiteleri test grubunu 1. Stres ve rest polar haritaları 2. Stres, rest polar haritaları ve cinsiyet, 3. Stres ve rest polar haritaları, cinsiyet ve vücut kitle endeksi kullanarak değerlendirdiler. Yazar da görüntüleri bir defa klinik bilgileri olmaksızın değerlendirdi.

Her okuyucu için klinik bilgileri olmadan ve klinik bilgileri dahilinde değerlendirme sonrasında iki ayrı ROC eğrisi çizildi. YSA komiteleri için toplam 6 ROC eğrisi çizildi, bunların ilk üçü (yazar tarafından müdahale edilmeyen) AI_freqs, AI_sex, AI_sex bmi, diğer üçü ise AI_mfreqs, AI_msex, AI_msex bmi olarak adlandırıldı.

Okuyucular arası performans farkı ve her okuyucu içinde klinik bilgiler varlığında performans farkı olup olmadığı belirlendi.

Bunlara ek olarak okuyucuya yapay zekanın katkısı ile yalnız okuyucu arasındaki farkı değerlendirmek amacı ile iki adet deneysel çalışma tasarlandı.

Bir nükleer tıp kliniğinde karşılaşılabilecek durumlar göz önüne alınarak;

1. Okuyucuların 5'li ölçekte 1 veya 2 olarak sınıflandırdıkları vakalar eğer AI_mfreqs tarafından 0.83 veya 1 olarak değerlendirildi ise son karar 3 olarak değiştirildi. Aynı şekilde okuyucuların 2 veya 3 olarak sınıflandırdıkları vakalar eğer AI_mfreqs tarafından 0 veya 0.16 olarak değerlendirildi ise nihai sonuç 1 olarak kabul edildi. Bu işlem sonucu elde edilen sonuçlar Okuyucu_n_AI_mfreqs olarak adlandırıldı ve ROC eğrisi çizildi.

2. Önce 1. maddede tanımlanan kural uygulandı. Daha sonra okuyucuların 0 veya 4 olarak sınıflandırdıkları vakalar eğer AI_mfreqs tarafından tersi şeklinde yorumlandı ise (Okuyucu yorumu 0, AI_mfreqs 0.83 veya 1; okuyucu = 4 için AI_mfreqs 0 veya 0.16) son karar aynı vaka için nükleer tıp uzmanının görüşünden alındı.

Elde edilen ROC eğrileri Hanley ve McNeil'in geliştirdiği metot ile MedCalc adlı program yardımı ile karşılaştırıldı [5, 65]. Her okuyucu içinde duyarlılık, özgüllük ve doğruluk karşılaştırmaları McNemar kesin olasılık testi ile yapıldı [69]. Tüm okuyucularda genel duyarlılık, özgüllük ve doğruluk değişimi Paired-t test ile yapıldı. Tablolarda çift yönlü analiz sonucu P değerleri 0.05'in altında ise belirtildi, diğer durumda İA ("istatistiki olarak anlamı değil") kısaltması ile ifade edildi.

4. Bulgular

4.1. Normal Veritabanı

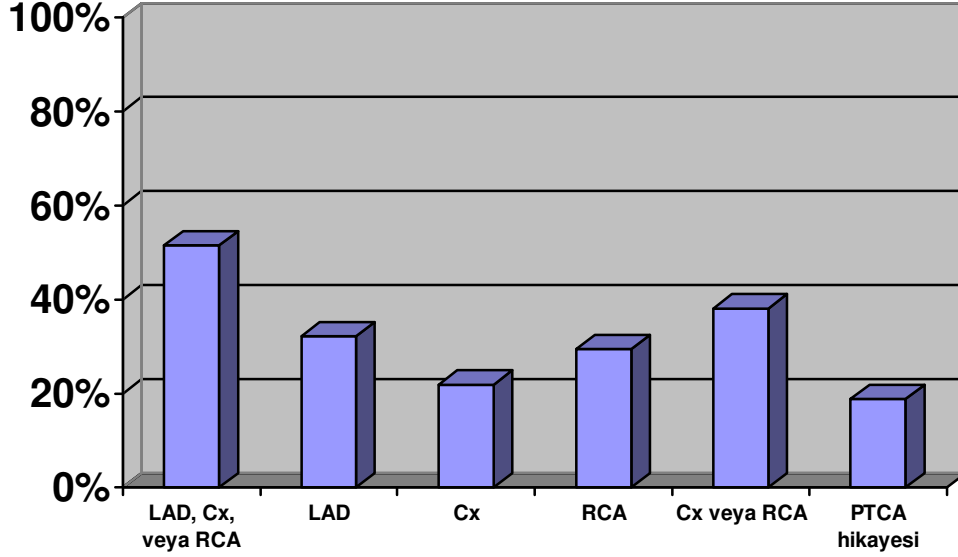
4.1.1. Demografik Bilgiler

4DMSpect programında kullanılmak üzere seçilen tamamen normal anjiyografi bulgularına sahip grup (n=79) ve üç programı karşılaştırmak için kullanılan test grubunun (n=223) karşılaştırmalı demografik bilgileri Tablo II'de özetlendi. Yaş ve cinsiyet ortalamalarında anlamlı fark izlendi. Normal gruptaki hastalar daha genç hastalardan oluşurken (52.9y-60.2y, $p<0.001$), kadınların gruptaki oranı daha yüksekti (%58-%27.8, $p<0.001$). Diğer anlamlı farklılıklar boy (164.6-167.8, $p=0.009$), vücut kütle endeksi (29.3-28, $p=0.009$), diyabet (%18.9-%31.3, $p=0.049$) ve hiperkolesterolemi varlığında (%43.2-%57.5, $p=0.039$) izlendi.

Test grubunda ciddi KAH görülme sıklıkları LAD, RCA veya Cx alanlarında %51, LAD %32, Cx %22 ve RCA %29 olarak izlendi (Şekil 3). Normal grubun seçim kriteri dolayısı ile bu grupta hiçbir hastada koroner arter darlığı yoktu.

Tablo II. 4DMSpect Normal ve Test Grubu

Demografik Bilgiler	4DM Normal Grup (n=79)	4DM-QPS- ECToolbox Test Grubu (n=223)	P Değeri
Yaş	52.9 +-10.8	60.2 +-10.5	<0.001
Cinsiyet (kadın)	46 (%58)	62 (%27.8)	<0.001
Kilo	79.9 +-14.0	78.4 +-13.2	İA
Boy	164.6 +-9.3	167.8 +-9.3	0.009
BMI	29.3 +-5.5	28.0 +-4.2	0.03
Diyabet (var)	15 (%18.9)	70 (%31.3)	0.049
Hipertansiyon (var)	38 (%48.6)	138 (%61.7)	İA
Sigara (var)	23 (%29.7)	85 (%38.2)	İA
Aile hikayesi (var)	22 (%28.3)	64 (%28.5)	İA
Hiperkolesterolemi (var)	34 (%43.2)	128 (%57.5)	0.039
Pretest belirti (var)	65 (%82.4)	164 (%73.7)	İA
Ulaşılan kalp hızı	%95.5+-9.9	%94.3 +-9.5	İA
Ulaşılan efor düzeyi	9.3+-2.7	9.1+-2.7	İA
EKG bulgusu (3mm horizontal)	1 (%1.3)	5 (%2.3)	İA
Test sırasında belirti	3 (%4)	6 (%2.7)	İA



Şekil 3. Yazılımlar Arasında Karşılaştırmada Kullanılan Test Grubunda İzlenen Koroner Darlıkların Dağılımı (n=223)

4.1.2. 4DMSpect, QPS ve EcToolbox Yazılımlarının Karşılaştırılması

Test grubunda yapılan ROC eğrilerinin analizlerinde, 4DMSpect SSS eğrisi altında kalan alanı 0.768 ile en başarılı oldu (Tablo III, Tablo IV ve Şekil 4). Yapılan karşılaştırmalarda 4DMSpect SSS eğrisi ve sırasıyla 4DMSpect SDS (p=0.031), ECToolbox SSS (p=0.035), ECToolbox SDS (p=0.015) ve QPS SDS ile (p=0.001) anlamlı farklılıklar izlendi. Diğer farklılıklar ise 4DMSpect SDS ile QPS SDS (p=0.009) ve QPS SSS ile QPS SDS arasında (p=0.001) izlendi.

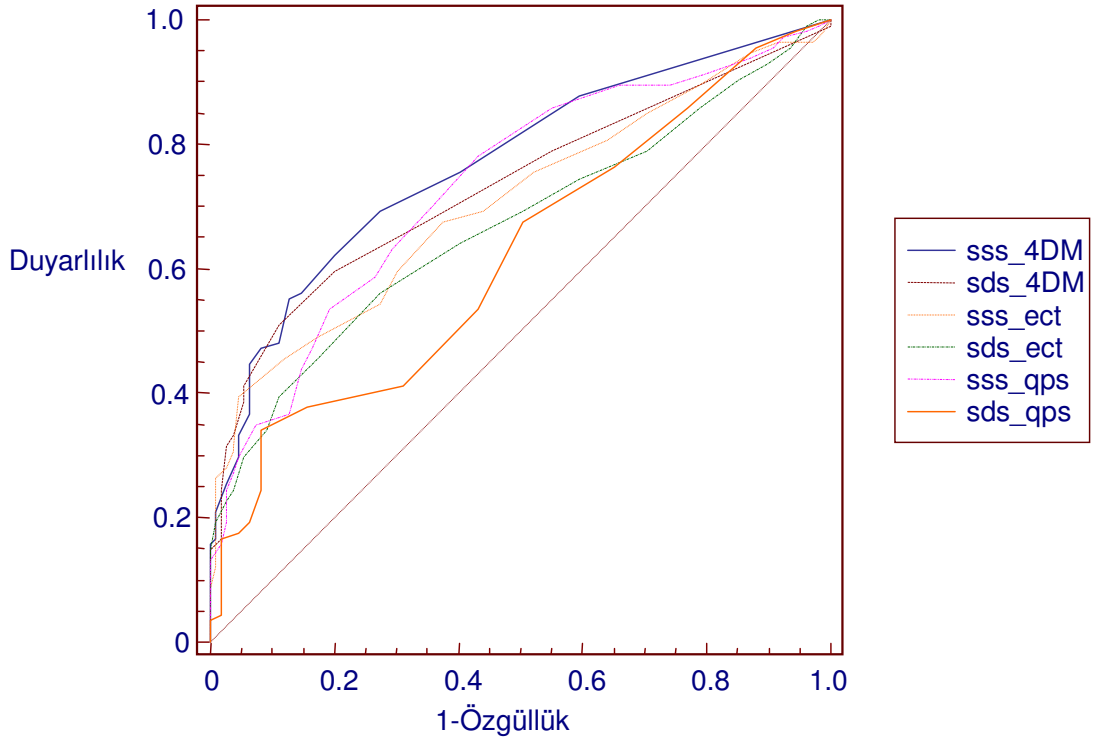
Tablo III. ROC Eğrileri Altında Kalan Alanlar: 4DMSpect, ECToolbox, QPS (n=223)

	EAK	Standart Hata	95% Güvenilirlik Aralığı (GA)
sss_4DM	0,768	0,031	0,707-0,822
sds_4DM	0,733	0,033	0,669-0,789
sss_ect	0,706	0,035	0,641-0,765
sds_ect	0,669	0,036	0,604-0,731
sss_qps	0,734	0,033	0,670-0,790
sds_qps	0,621	0,037	0,554-0,685

Tablo IV. ROC Eğrilerinin Karşılaştırılması: 4DMSpect, ECToolbox ve QPS

(n=223)

	sss_4DM	sds_4DM	sss_ect	sds_ect	sss_qps	sds_qps
sss_4DM	-					
sds_4DM	0.031	-				
sss_ect	0.035	İA	-			
sds_ect	0.015	İA	İA	-		
sss_qps	İA	İA	İA	İA	-	
sds_qps	0.001	0.009	İA	İA	0.001	-



Şekil 4. 4DMSpect, EcToolbox ve QPS ROC Eğrileri

<i>Tablo V. 4DM Spect SSS (Oluşturulan Normal Veritabanı ile)</i>						
Kriter	Duyarlılık	95% GA	Özgüllük	%95 GA	+LR*	-LR*
>0	87.7	80.3-93.1	40.4	31.1-50.2	1.47	0.30
>1	75.4	66.5-83.0	59.6	49.8-68.9	1.87	0.41
>2	69.3	60.0-77.6	72.5	63.1-80.6	2.52	0.42
>3	62.3	52.7-71.2	79.8	71.1-86.9	3.09	0.47
>4	56.1	46.5-65.4	85.3	77.3-91.4	3.82	0.51
>5	55.3	45.7-64.6	87.2	79.4-92.8	4.3	0.51
* “Likelihood Ratio”						

Farklı eşik değerlerinde 4DMSpect SSS’in duyarlılık ve özgüllük değerleri belirlendi (Tablo V). 4DMSpect SSS toplam stress skoru >1 kriter kabul edildiğinde duyarlılık %75.4, özgüllük %59.6, >2 kriter kabul edildiğinde duyarlılık %69.3, özgüllük %72.5 olarak hesaplandı.

4.2. Yapay Zeka ve İnsan Okuyucular

4.2.1. Demografik Bilgiler

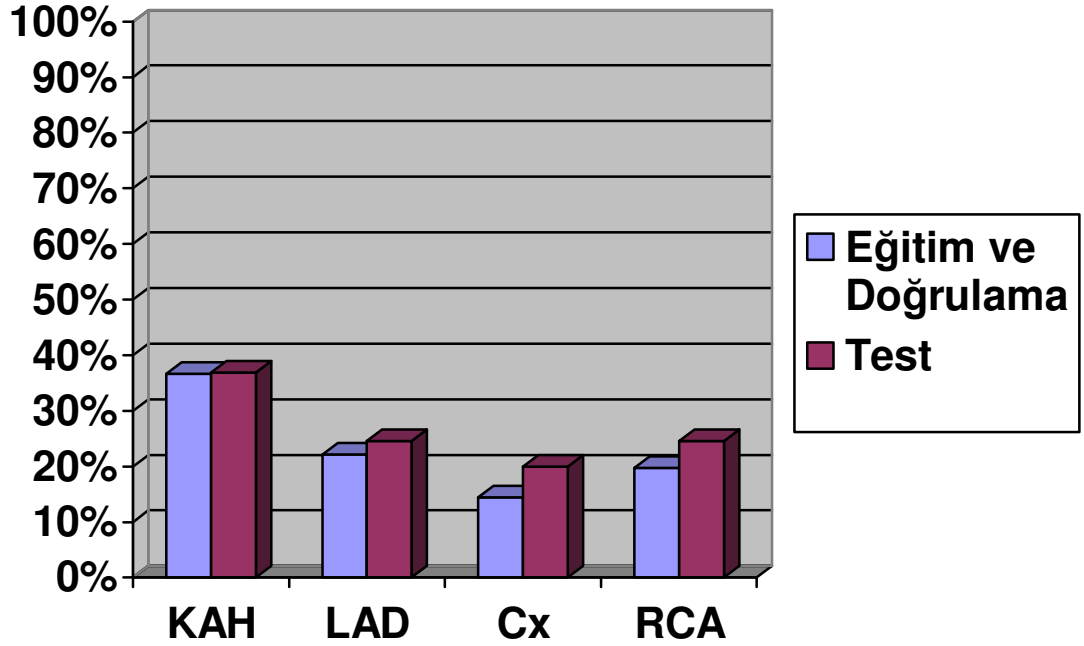
Yapay zeka geliştirilirken kullanılan eğitim, doğrulama ve test gruplarının demografik bilgileri Tablo VI ve VII’de özetlendi. Eğitim ve doğrulama grupları ile test grubu arasında hiçbir kriterde anlamlı farklılık izlenmedi. Bu gruplar oluşturulurken KAH sıklığı her grup için birbirine olduğunca yakın olarak tutuldu (Şekil 5).

Tablo VI. Eğitim ve Doğrulama Grupları

Demografik Bilgiler	Eğitim Grubu (n=182)	Doğrulama Grubu (n=61)	P Değeri
Yaş	56.8 +-10.7	59.6 +-11.1	İA
Cinsiyet (Kadın)	60 (%32.9)	31 (%50.8)	0.0189
Kilo	77.9 +-11.7	78.5 +-12.4	İA
Boy	167.4 +-8.5	165.8 +-9.6	İA
Bmi	27.9 +-4.0	28.6 +-4.3	İA
Diyabet (var)	44 (%24.1)	17 (%28.0)	İA
Hipertansiyon (var)	100 (%55.0)	34 (%56.1)	İA
Sigara (var)	78 (%42.6)	19 (%31.5)	İA
Aile hikayesi (var)	54 (%29.7)	22 (%36.8)	İA
Hiperkolesterolemi (var)	100 (%55.0)	30 (%49.0)	İA
Pretest semptom (var)	132 (%72.5)	55 (%89.4)	0.01
Ulaşılan kalp hızı	%93.0+-10.5	%95.4 +-11.0	İA
Ulaşılan efor düzeyi	9.6 +-2.7	9.3 +-2.6	İA
EKG bulgusu (3mm horizontal)	3 (%1.7)	2 (%3.5)	İA
Test sırasında semptom	7 (%3.9)	4 (%7.0)	İA

Tablo VII. Eğitim-Doğrulama ve Test Grupları

Demografik Bilgiler	Eğitim ve Doğrulama Grubu (n=243)	Test Grubu (n=65)	P Değeri
Yaş	57.5 +-10.9	57.9 +-12.2	İA
Cinsiyet (Kadın)	91 (%37.4)	23 (%35.3)	İA
Kilo	78.0 +-11.9	78.6 +-12.9	İA
Boy	167.0 +-8.7	166.3 +-9.0	İA
Bmi	28.1 +-4.1	28.5 +-4.8	İA
Diyabet (var)	61 (%25.1)	23 (%35.4)	İA
Hipertansiyon (var)	134 (%55.3)	40 (%61.2)	İA
Sigara (var)	97 (%40.0)	22 (%33.8)	İA
Aile hikayesi (var)	77 (%31.4)	17 (%25.8)	İA
Hiperkolesterolemi (var)	130 (%53.6)	31 (%48.3)	İA
Pretest belirti (var)	186 (%76.6)	45 (%69.3)	İA
Ulaşılan kalp hızı	%93.3+-12.0	%94.8 +-8.8	İA
Ulaşılan efor düzeyi	9.8+-4.6	8.8+-2.4	İA
EKG bulgusu (3mm horizontal)	5 (%2.1)	0 (%0)	İA
Test sırasında belirti	11 (%4.7)	3 (%4.8)	İA



Şekil 5. YZ Eğitim-Doğrulama ve Test Grupları Arasında KAH Dağılımı

4.2.2. 4DMSpect ile Yapılan Karşılaştırmalar (n=45)

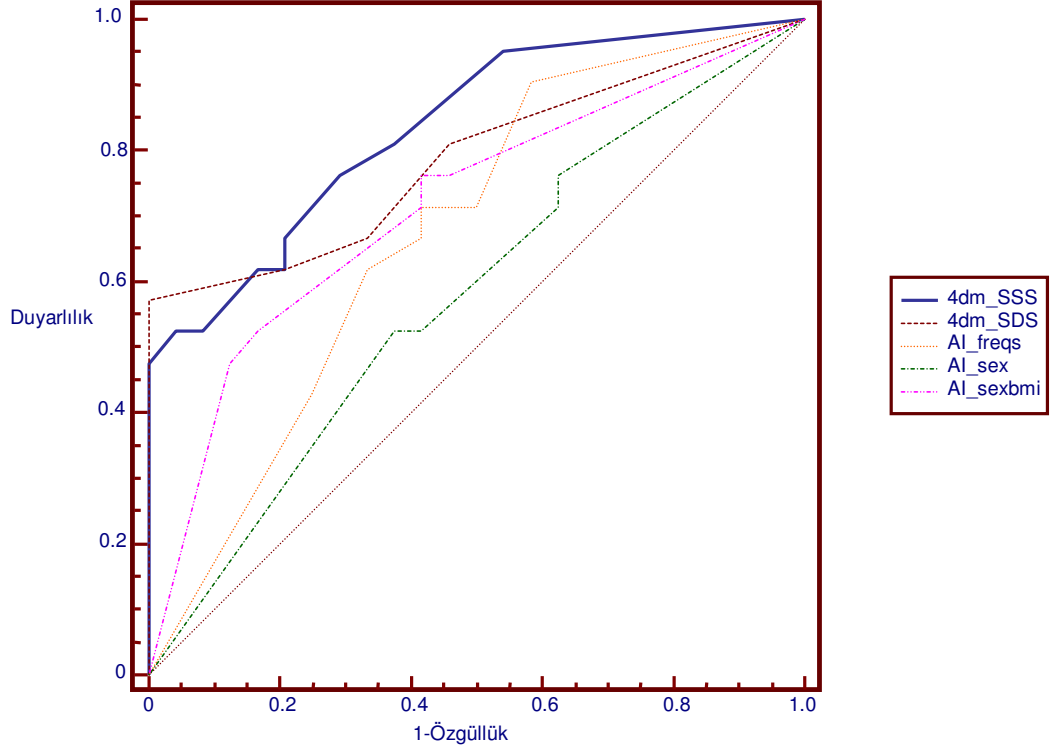
İnsan okuyucular ve yapay zeka karşılaştırması için kullanılan gruptan (n=65) 4DMSpect normal veritabanı oluşturulurken de kullanılan 20 hasta çıkarıldı. Kalan 45 hastadan oluşan grupta 4DMSpect SSS, 4DMSpect SDS ile AI_freqs, AI_sex, AI_sex_bmi, AI_mfreqs, AI_msex, AI_msexbmi ve uzman okuyucu karşılaştırıldı (Tablo VIII, IX, X, XI, Şekil 6 ve 7). 4DMSpect SSS ve 4DMSpect SDS 45 hastadan oluşan bu grupta en başarılı olurken 4DMSpect SSS ve AI_sex (p=0.008), 4DMSpect SDS ve AI_sex (p=0.031), 4DMSpect SSS ve AI_msex (p=0.031) arasında anlamlı farklılıklar izlendi. 4DMSpect SSS ve SDS ile diğer YSA komiteleri (AI_freqs, AI_sex_bmi, AI_mfreqs, AI_msexbmi) ve uzman okuyucu arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo VIII. ROC Eğri Altında Kalan Alanlar: 4DM ve YZ (n=45)

	EAK	Standart Hata	95% GA
4dm_SSS	0,835	0,062	0,695-0,929
4dm_SDS	0,787	0,070	0,639-0,894
AI_freqs	0,675	0,081	0,519-0,806
AI_sex	0,579	0,086	0,423-0,725
AI_sex bmi	0,714	0,078	0,560-0,839

Tablo IX. ROC Karşılaştırması 4DM ve YZ (n=45)

	AI_freqs	AI_sex	AI_sex bmi
4dm_SSS	İA	0.008	İA
4dm_SDS	İA	0.031	İA



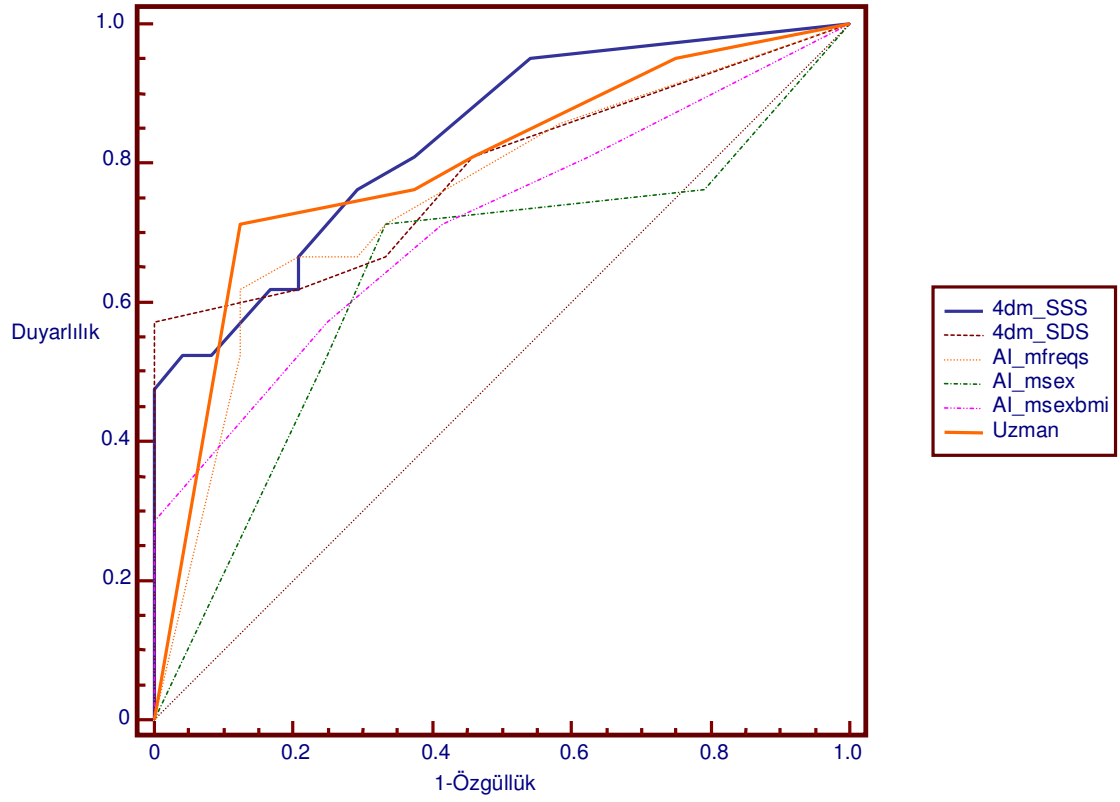
Şekil 6. Karşılaştırmalı ROC Eğrileri 4DM_SSS, 4DM_SDS, AI_freqs, AI_sex, AI_sex bmi

<i>Tablo X. ROC Karşılaştırması: 4DM ve AI_mfreqs, AI_msex, AI_msex bmi ve En Başarılı Uzman (n=45)</i>			
	EAK	Standart Hata	95% GA
4dm_SSS	0,835	0,062	0,695-0,929
4dm_SDS	0,787	0,070	0,639-0,894
AI_mfreqs	0,754	0,074	0,603-0,870
AI_msex	0,639	0,084	0,482-0,777
AI_msex bmi	0,712	0,078	0,558-0,837
Uzman	0,796	0,069	0,649-0,901
Uzman_klinik	0,758	0,073	0,607-0,873

Tablo XI. 4DMSpect SSS, SDS ve YZ ile Uzmanın ROC Eğrilerinin Karşılaştırılması

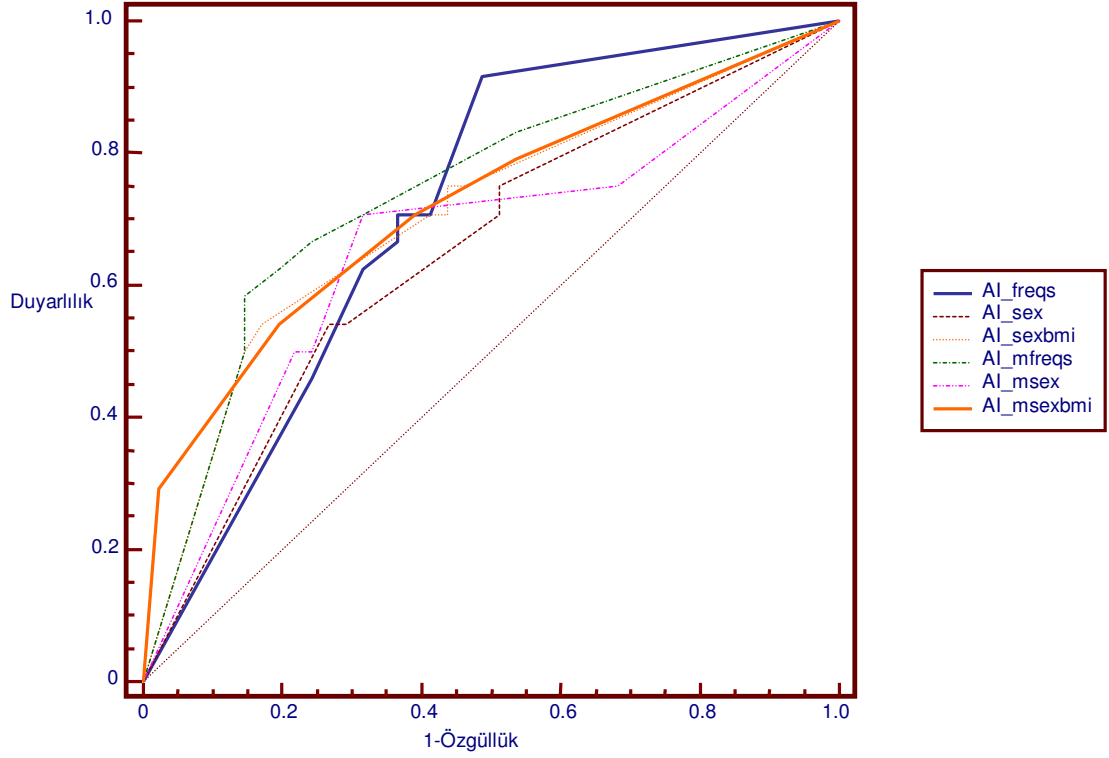
(n=45)

	AI_mfreqs	AI_msex	AI_msexbmi	Uzman	Uzman_klinik
4dm_SSS	İA	0.031	İA	İA	İA
4dm_SDS	İA	İA	İA	İA	İA



Şekil 7. 4DMSpect SSS, SDS ve YZ ile Uzmanın ROC Eğrileri

<i>Tablo XII. ROC EAK: YZ (n=65)</i>			
YSA Komitesi	EAK	Standart Hata	95% GA
AI_freqs	0,712	0,069	0,586-0,817
AI_sex	0,650	0,072	0,522-0,764
AI_sex bmi	0,707	0,069	0,581-0,813
AI_mfreqs	0,742	0,067	0,618-0,842
AI_msex	0,655	0,072	0,527-0,769
AI_msex bmi	0,722	0,068	0,596-0,826



Şekil 8. YZ Komitelerinin ROC Eğrileri

4.2.3. YSA Komiteleri Arasında Yapılan Karşılaştırmalar (n=65)

65 hastadan oluşan test grubunda 6 farklı YSA komitesinin sonuçları Tablo XII'de özetlendi. Yapılan ROC eğrisi istatistiki karşılaştırmada aralarında anlamlı fark izlenmemesine rağmen,

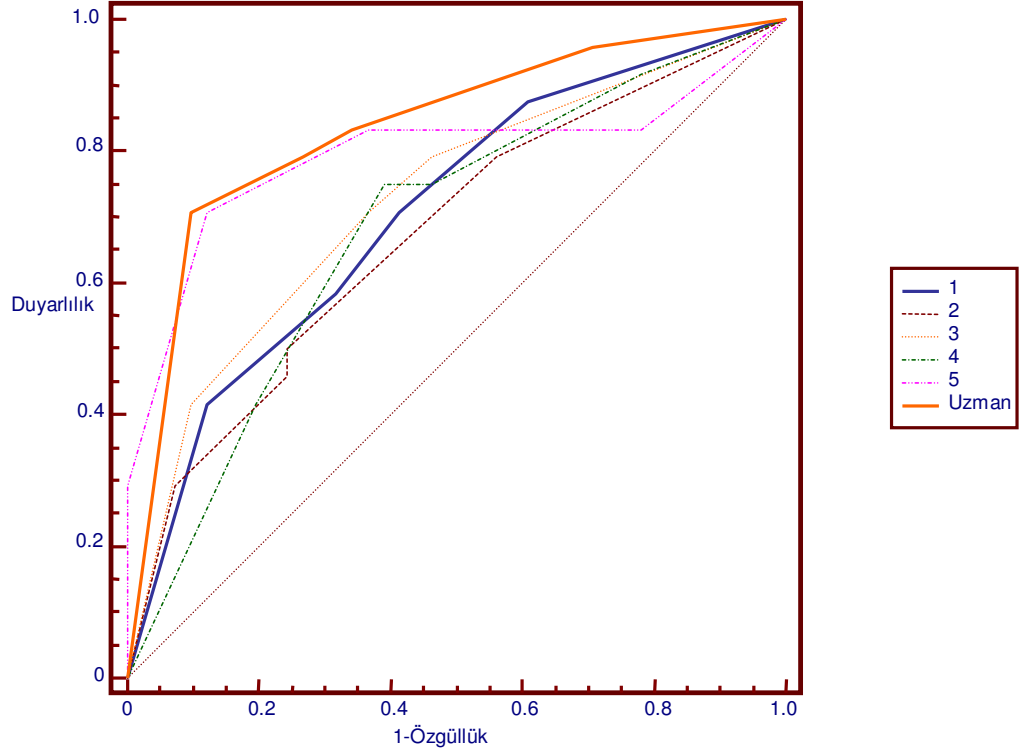
sıralama yapıldığında yalnızca görüntüleri değerlendiren AI_mfreqs en başarılı oldu. Görüntülere ek olarak cinsiyet ve vücut kütle endeksini kullanan AI_msexbmi ikinci sırada yer aldı. Görüntüler ve cinsiyeti kullanan iki komite ise (AI_sex ve AI_msex) en son sırada yer aldı.

4.2.4. Okuyucular arasında yapılan karşılaştırmalar (n=65)

ROC eğrisi analizine göre 6 numaralı okuyucu (nükleer tıp uzmanı) en başarılı olarak izlendi (Tablo XIII, Şekil 9). Uzman okuyucunun duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo XIV ve Şekil 10, diğer okuyucuların sonuçları Tablo XV'de gösterildi. Buna göre kriter >1 alındığında (0 ve 1 KAH -, 2, 3 ve 4 KAH +) uzmanın duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %65.8, >2 alındığında duyarlılığı %79.1, özgüllüğü %73.1 olarak belirlendi.

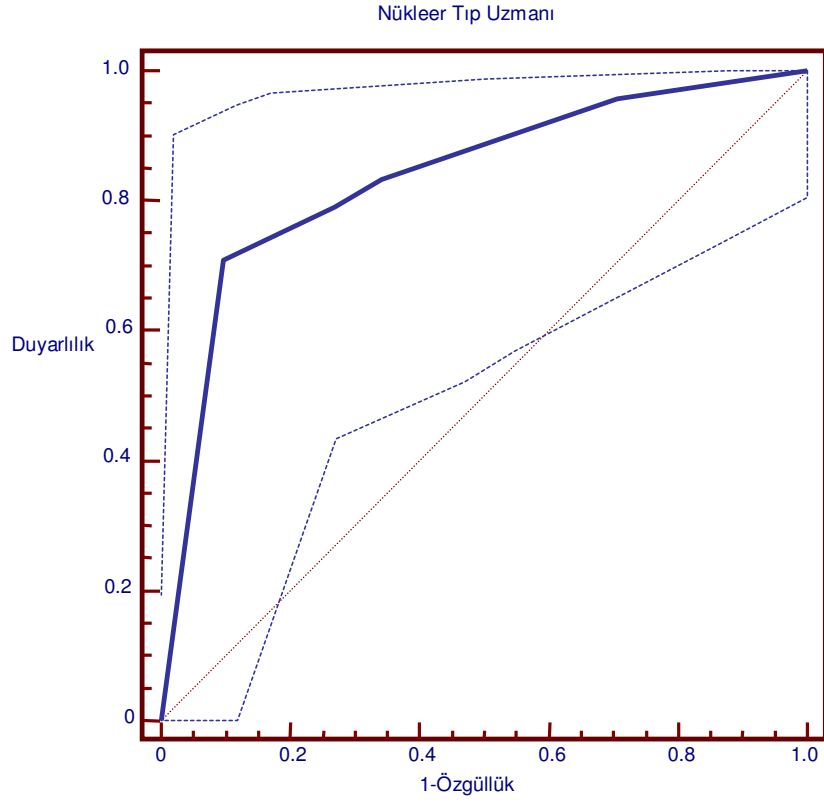
Tablo XIII. ROC Eğri Altında Kalan Alan: Okuyucular (n=65)

Okuyucu	EAK	Standart Hata	95% GA
1	0,706	0,069	0,580-0,813
2	0,673	0,071	0,545-0,784
3	0,725	0,068	0,600-0,829
4	0,684	0,071	0,557-0,794
5	0,796	0,061	0,677-0,886
Uzman	0,836	0,056	0,724-0,916



Şekil 9. Okuyucuların ROC Eğrileri

<i>Tablo XIV. 6. Okuyucu (Nükleer Tıp Uzmanı) Duyarlılık, Özgüllük ve LR</i> <i>*("Likelihood Ratio")</i>				
Kriter	Duyarlılık	Özgüllük	+LR*	-LR*
>0	95,83	29,27	1,35	0,14
>1	83,33	65,85	2,44	0,25
>2	79,17	73,17	2,95	0,28
>3	70,83	90,24	7,26	0,32



Şekil 10. Nükleer Tıp Uzmanının ROC Eğrisi ve Güvenilirlik Aralıkları (n=65)

Tablo XV. 1, 2, 3, 4 ve 5 Numaralı Okuyucuların Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri (n=65)

Okuyucu	Kriter	Duyarlılık	Özgüllük	+LR	-LR
1	>1	70,83	58,54	1,71	0,50
	>2	58,33	68,29	1,84	0,61
2	>1	50,00	75,61	2,05	0,66
	>2	45,83	75,61	1,88	0,72
3	>1	70,83	63,41	1,94	0,46
	>2	70,83	63,41	1,94	0,46
4	>1	75,00	53,66	1,62	0,47
	>2	75,00	60,98	1,92	0,41
5	>1	83,33	63,41	2,28	0,26
	>2	70,83	87,80	5,81	0,33

Tablo XVI. ROC Karşılaştırması: Tüm Okuyucular (n=65)

Okuyucu	1	2	3	4	5	Uzman
1	-					
2	İA	-				
3	İA	İA	-			
4	İA	İA	İA	-		
5	İA	İA (0.082)	İA	İA	-	
Uzman	İA (0.068)	0.007	İA	0.030	İA	-

Yapılan ROC eğrisi karşılaştırmalarında uzman ile 2. (p=0.007) ve 4. okuyucu (p=0.030) ile

anlamli fark izlendi (Tablo XVI). KAH varliğı için kriter >1 alındığında tüm okuyucular arasında McNemar testi ile duyarlılık ve özgülük karşılaştırmaları yapıldı (Tablo XVII ve XVIII). Buna göre 2.okuyucu ile 4.okuyucu ($p=0.03$), 5.okuyucu ($p=0.008$) ve 6. okuyucuların ($p=0.008$) duyarlılıkları arasında anlamli fark izlendi. 2. okuyucu ile 4. okuyucunun özgülükleri arasında ($p= 0.022$) anlamli fark izlendi.

<i>Tablo XVII. Okuyucu Görüşü >1 KAH İçin Pozitif Alındığında Duyarlılıklar Arası Karşılaştırma</i>						
Okuyucu (Duyarlılık)	1 (%70)	2 (%50)	3 (%70)	4 (%75)	5 (%83)	Uzman (%83)
1 (%70)	-					
2 (%50)	İA	-				
3 (%70)	İA	İA	-			
4 (%75)	İA	0.0313	İA	-		
5 (%83)	İA	0.0078	İA	İA	-	
Uzman (%83)	İA	0.0078	İA	İA	İA	-
AI_mfreqs_1 (%70)	İA	İA	İA	İA	İA	İA
AI_mfreqs_2 (%58)	İA	İA	İA	İA	0.0313	İA

<i>Tablo XVIII. Okuyucu Görüşü >1 KAH İçin Pozitif Kabul Edildiğinde Özgüllükler Arası Karşılaştırma</i>						
Okuyucu	1 (%58)	2 (%75)	3 (%63)	4 (%53)	5 (%63)	Uzman (%65)
1 (%58)	-					
2 (%75)	İA	-				
3 (%63)	İA	İA	-			
4 (%53)	İA	0.0225	İA	-		
5 (%63)	İA	İA	İA	İA	-	
Uzman (%65)	İA	İA	İA	İA	İA	-
AI_mfreqs_1 (%68)	İA	İA	İA	İA	İA	İA
AI_mfreqs_2 (%85)	0.0266	İA	0.0111	0.001	0.0352	0.0386

4.2.5. Okuyucular ve YZ Arasında Yapılan Karşılaştırmalar (n=65)

Uzman ve uzmandan sonra gelen en başarılı okuyucu olan 5.okuyucu ile en başarılı iki YSA komitesi olan AI_mfreqs ve AI_msexbmi ROC eğrilerinin bilgileri Tablo XIX’de gösterildi. ROC karşılaştırmalarında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo XX). Bunun üzerine günlük klinik kullanımda uygulanabilecek durum canlandırılarak AI_mfreqs kararları ROC eğrisi üzerinde iki noktada sabitlendi, ilkinde duyarlılık %70, özgüllük %68 olarak belirlendi (AI_mfreqs >0.16 ise pozitif kabul edildi). İkincide duyarlılık %58 özgüllük %85 olarak belirlendi (AI_mfreqs >0.66 ise pozitif kabul edildi). Tablo XVII ve XVIII’de bu iki eşik değeri ile uygulanan ve okuyucuların kararları (>1 ise pozitif) ile yapılan karşılaştırmalar McNemar testi sonuçları olarak gösterildi. AI_mfreqs_1 olarak adlandırılan ve %70

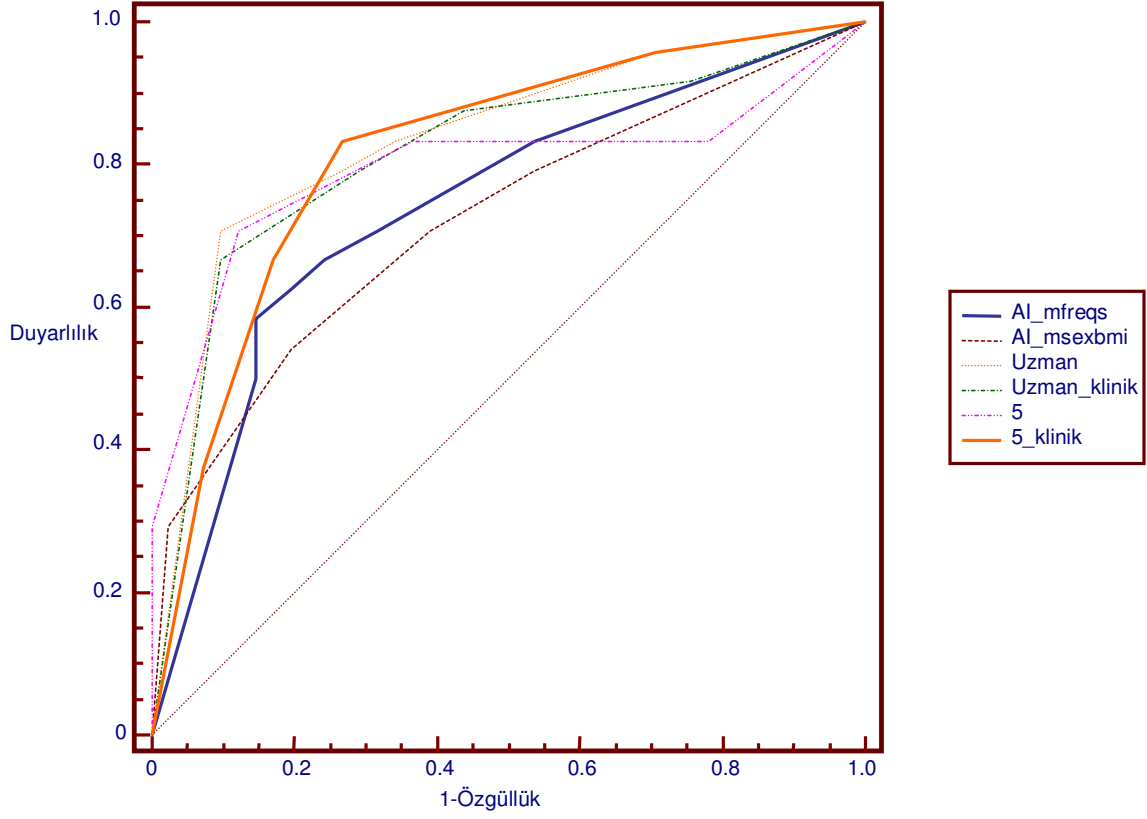
duyarlılık, %68 özgüllük ile sonuç veren yapay zeka ile okuyucular arasında hiçbir anlamlı fark bulunmadı. AI_mfreqs_2 olarak adlandırılan ve duyarlılığı %58'e düşerek %85 özgüllük ile sonuç veren yapay zeka ile okuyucular arasında sadece 5 numaralı okuyucu ile duyarlılıkta anlamlı fark izlenirken, özgüllükte 2 numaralı okuyucu dışında tüm insan okuyucularla anlamlı fark saptandı.

Tablo XIX. ROC Eğrileri: En başarılı okuyucular ve YZ-2 (mfreqs, msexbmi) (n=65)

Okuyucu	EAK	Standart Hata	95% GA
AI_mfreqs	0,742	0,067	0,618-0,842
AI_msexbmi	0,722	0,068	0,596-0,826
Uzman	0,836	0,056	0,724-0,916
Uzman_klinik	0,815	0,059	0,699-0,900
5	0,796	0,061	0,677-0,886
5_klinik	0,818	0,058	0,702-0,902

Tablo XX. ROC Karşılaştırmaları: En başarılı okuyucular ve YZ-2 (mfreqs, msexbmi) (n=65)

	5	5_klinik	Uzman	Uzman_klinik
AI_mfreqs	İA	İA	İA	İA
AI_msexbmi	İA	İA	İA	İA



Şekil 11. ROC Eğrileri: Uzman, 5. Okuyucu, AI_mfreqs, AI_msexbmi

4.2.6. YZ ve İnsan Ortak Karar Verdiğinde Yapılan Karşılaştırmalar (n=65)

Yöntem kısmında belirtildiği şekilde önce sadece YZ (AI_mfreqs) yardımı ile sonra hem YZ hem de uzman yardımı ile her okuyucu için iki yeni ROC eğrisi elde edildi. Daha sonra bu eğriler kriter >1 olduğunda KAH pozitif kabul edilerek tabloya aktarıldı ve okuyucuların önceki ve sonraki performansları karşılaştırıldı (Tablo XXI, XXII). Okuyucu içinde yapılan analizlerde 3. okuyucunun özgüllük değeri %63'ten %80'e ($p=0.01$), 4. okuyucunun özgüllük değeri anlamlı şekilde YZ yardımı ile %53'ten %71'e ($p=0.03$), 2. okuyucunun doğruluk

değeri anlamlı düzeyde %66'dan %77'e ($p=0.039$) çıktı.

Tüm okuyucuların duyarlılık sonuçları beraber ele alınarak YZ yardımı varken ve yokken karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi (%72 ve %72, $p=0.855$ sadece YZ ile %70 ve %70, $p=1.000$ YZ ve uzman yardımı ile).

Tüm okuyucuların sonuçları beraber ele alındığında özgüllük değerlerinde ise YZ yardımı sonrası anlamlı (%64'ten %76'a, $p<0.001$), YZ ve uzman yardımı ile yine anlamlı (%63'ten %76'a, $p=0.001$) farklılık izlendi. Sadece YZ yardımı ve YZ ile birlikte uzman yardımı alan okuyucuların özgüllükleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tüm okuyucuların doğruluk sonuçları beraber ele alınarak YZ yardımı varken ve yokken karşılaştırıldığında YZ yardımı ile anlamlı (%67'ten %75'e, $p<0.001$), YZ ve uzman yardımı ile yine anlamlı (%66'dan %74'e, $p<0.001$) artışlar izlendi. Sadece YZ yardımı ve YZ ile birlikte uzman yardımı alan okuyucuların doğrulukları arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo XXI. Okuyuculara YZ Katkısı (n=65)

Okuyucu	Değişken	Yardımsız	YZ Yardımı ile	YZ ve Uzman Yardımları ile	P Değeri
1	Duyarlılık	%71	%71	%71	İA
	Özgüllük	%58	%73	%71	İA
	Doğruluk	%63	%72	%71	İA
2	Duyarlılık	%50	%67	%67	İA
	Özgüllük	%75	%83	%80	İA
	Doğruluk	%66	%77	%75	0.04(%66'dan %77'e)
3	Duyarlılık	%71	%66	%66	İA
	Özgüllük	%63	%80	%80	0.01 (%63'ten %80'e)
	Doğruluk	%66	%75	%75	İA
4	Duyarlılık	%75	%71	%67	İA
	Özgüllük	%53	%63	%71	0.03 (%53'ten %71'e)
	Doğruluk	%61	%66	%69	İA
5	Duyarlılık	%83	%79	%79	İA
	Özgüllük	%63	%78	%78	İA
	Doğruluk	%71	%78	%78	İA
Uzman	Duyarlılık	%83	%79	-	İA
	Özgüllük	%65	%75	-	İA
	Doğruluk	%72	%77	-	İA
Yazar	Duyarlılık	%71	%75	%71	İA
	Özgüllük	%68	%78	%78	İA
	Doğruluk	%69	%77	%75	İA

Tablo XXII. ROC Eğrileri: YZ (mfreqs) Yardımı ve Hem YZ Hem Uzmanın (6. Okuyucu) Yardımını Alan Okuyucunun Performansında Değişim

	Yalnız Okuyucu	Okuyucu ve YZ	Okuyucu (YZ ve Uzman Yardımı ile)
1	0,706	0,747	0,773
2	0,673	0,735	0,726
3	0,725	0,749	0,773
4	0,684	0,684	0,716
5	0,796	0,790	0,790
Uzman	0,836	0,836	-
Yazar	0,732	0,774	0,767

4.2.7. Okuyucular arası yapılan karşılaştırmalar, klinik bilgi ile (n=65)

Okuyucuların klinik bilgi kullanarak aynı hasta grubunu tekrar değerlendirdiklerinde elde ettikleri sonuçları Tablo XXII ve XXIII'de gösterildi. ROC eğrileri karşılaştırmalarında uzman ve 5. okuyucu en başarılı izlenirken, uzman ve 2. okuyucu arasında anlamlı fark izlendi (p=0.049).

Klinik bilgi eklendiğinde her bir okuyucunun bir önceki ROC eğrisi ile anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo XXV). Klinik bilgiler ile okuyucuların duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo XXVI'de gösterildi.

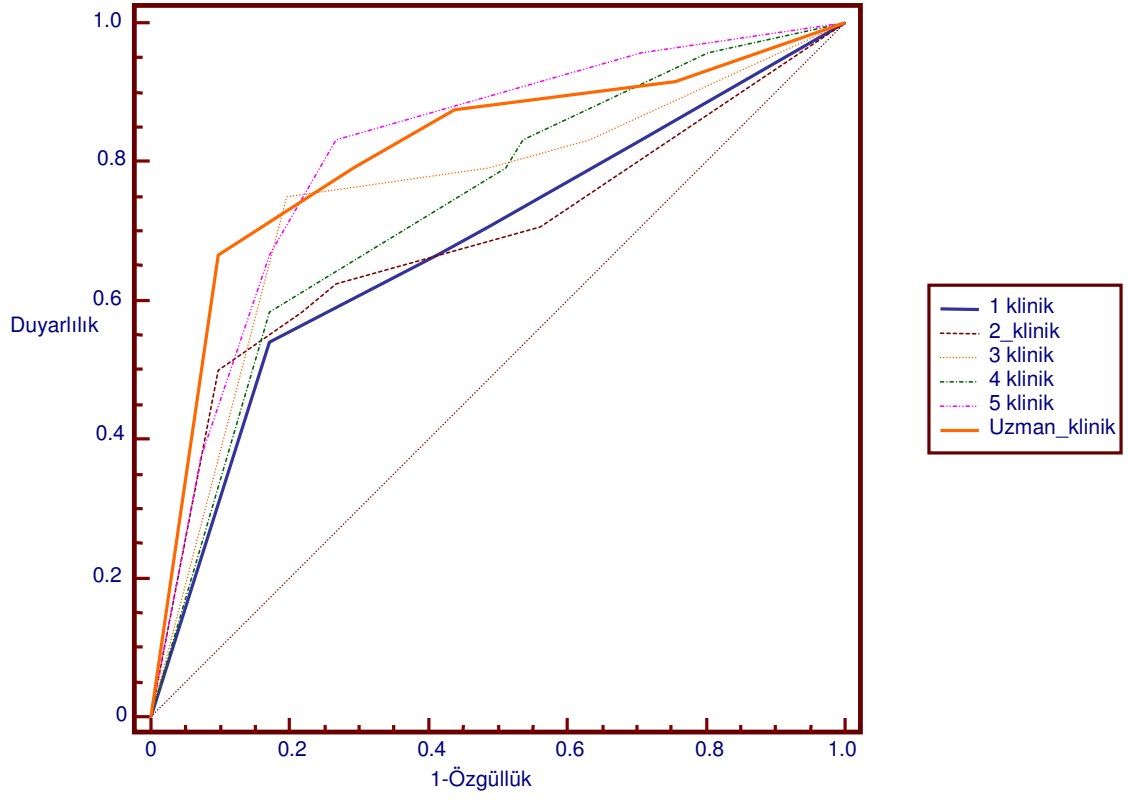
Okuyucu sonucu >1 KAH varlığı için pozitif kabul edildiğinde ise yapılan analizde duyarlılıkların arttığı (p=0.042) izlendi. Özgüllüklerde ise azalma izlenmesine rağmen istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0.198).

Tablo XXIII. ROC Eğrileri: Okuyucular-2 (Klinik Bilgi ile) (n=65)

Okuyucu	EAK	Standart Hata	95% GA
1_klinik	0,681	0,071	0,554-0,791
2_klinik	0,690	0,070	0,563-0,799
3_klinik	0,753	0,066	0,630-0,852
4_klinik	0,736	0,067	0,612-0,837
5_klinik	0,818	0,058	0,702-0,902
Uzman_klinik	0,815	0,059	0,699-0,900

Tablo XXIV. Okuyucular Arasında Eğrilerinin ROC Karşılaştırması-2: Klinik Bilgi ile (n=65)

	1	2	3	4	5	Uzman
1	-					
2	İA	-				
3	İA	İA	-			
4	İA	İA	İA	-		
5	İA (0.066)	İA	İA	İA	-	
Uzman	İA (0.067)	0.049	İA	İA	İA	-



Şekil 12. Klinik Bilgiler ile Okuyucuların ROC Eğrileri

*Tablo XXV. ROC Karşılaştırması: Klinik Bilgilerinin Okuyucu Performansına**Etkisi*

Okuyucu	Klinik Bilgi Yok (Boy, kilo dışında)	Klinik Bilgi Var	P Değeri
1	0.706	0.671	İA
2	0.673	0.690	İA
3	0.725	0.753	İA
4	0.684	0.736	İA
5	0.796	0.819	İA
Uzman	0.836	0.815	İA

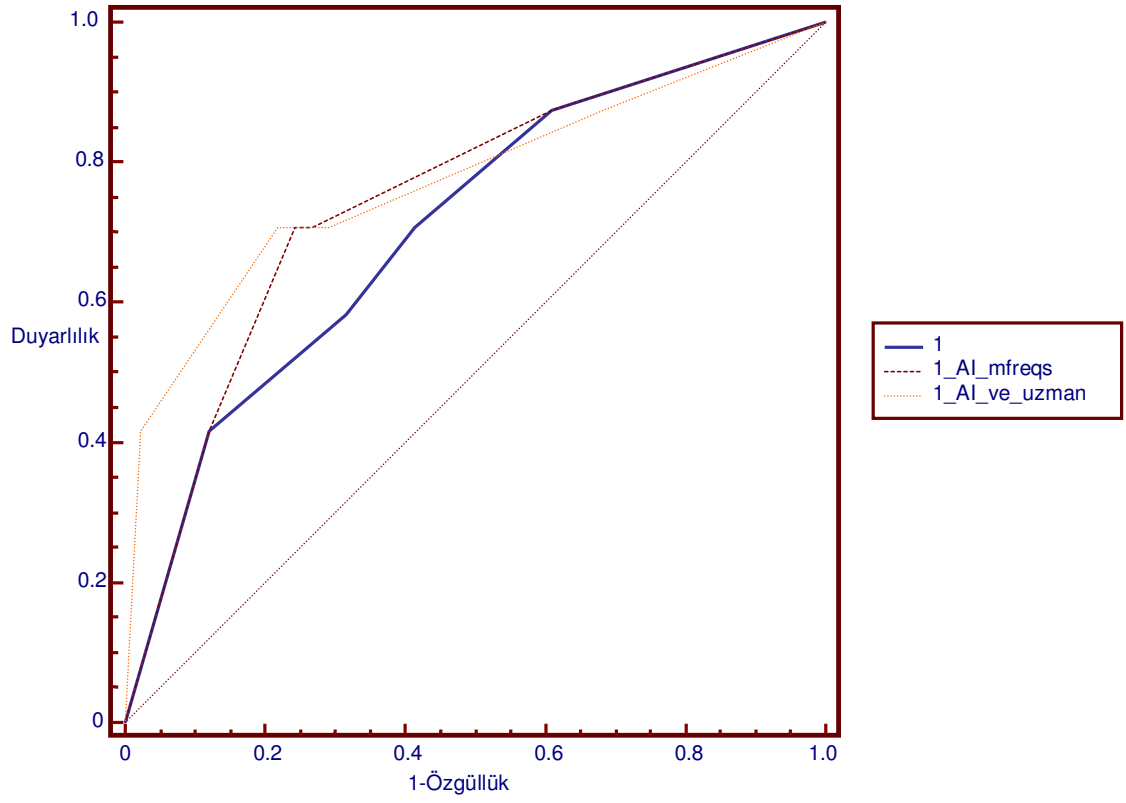
Tablo XXVI. Klinik Bilgi ile Okuyucuların Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri

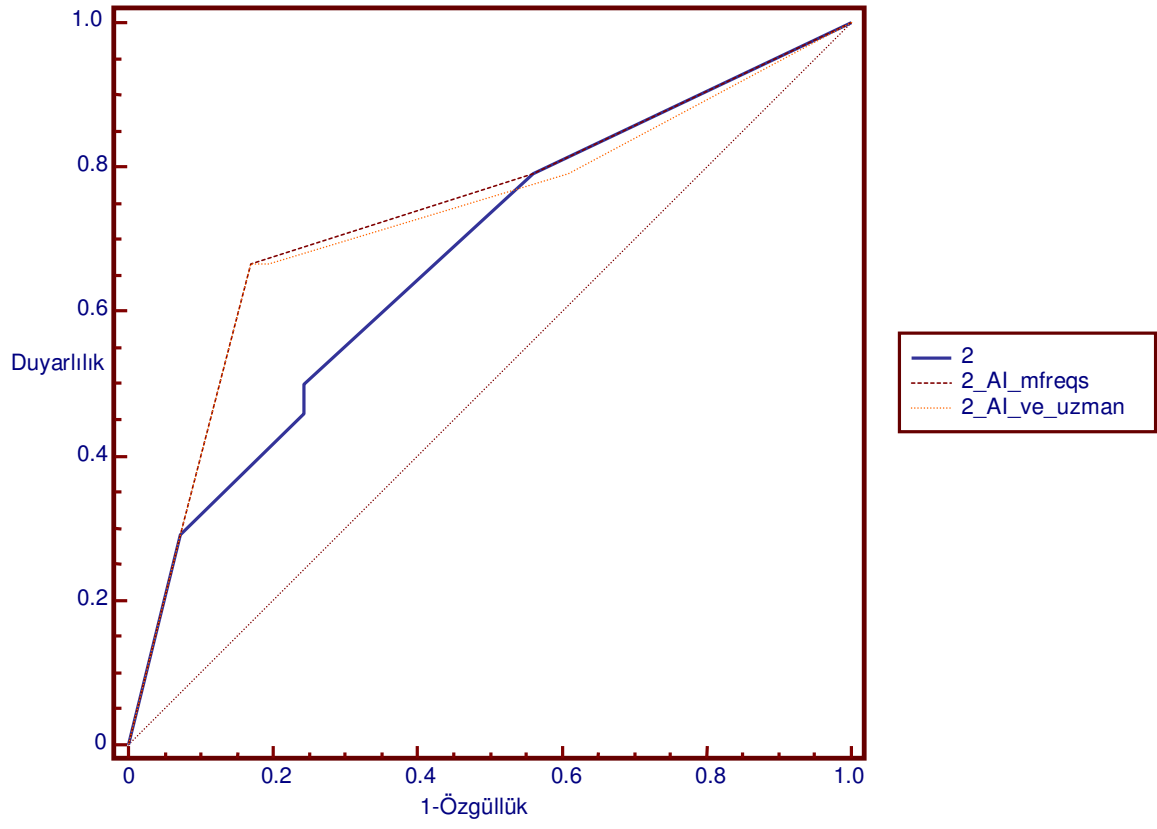
Okuyucu	Kriter	Duyarlılık	Özgüllük	+LR*	-LR*
1	>1	70,83	51,22	1,45	0,57
	>2	66,67	58,54	1,61	0,57
2	>1	62,50	73,17	2,33	0,51
	>2	58,33	78,05	2,66	0,53
3	>1	79,17	51,22	1,62	0,41
	>2	75,00	80,49	3,84	0,31
4	>1	83,33	46,34	1,55	0,36
	>2	79,17	48,78	1,55	0,43
5	>1	83,33	73,17	3,11	0,23
	>2	66,67	82,93	3,90	0,40
Uzman	>1	87,50	56,10	1,99	0,22
	>2	79,17	70,73	2,70	0,29

* "Likelihood Ratio"

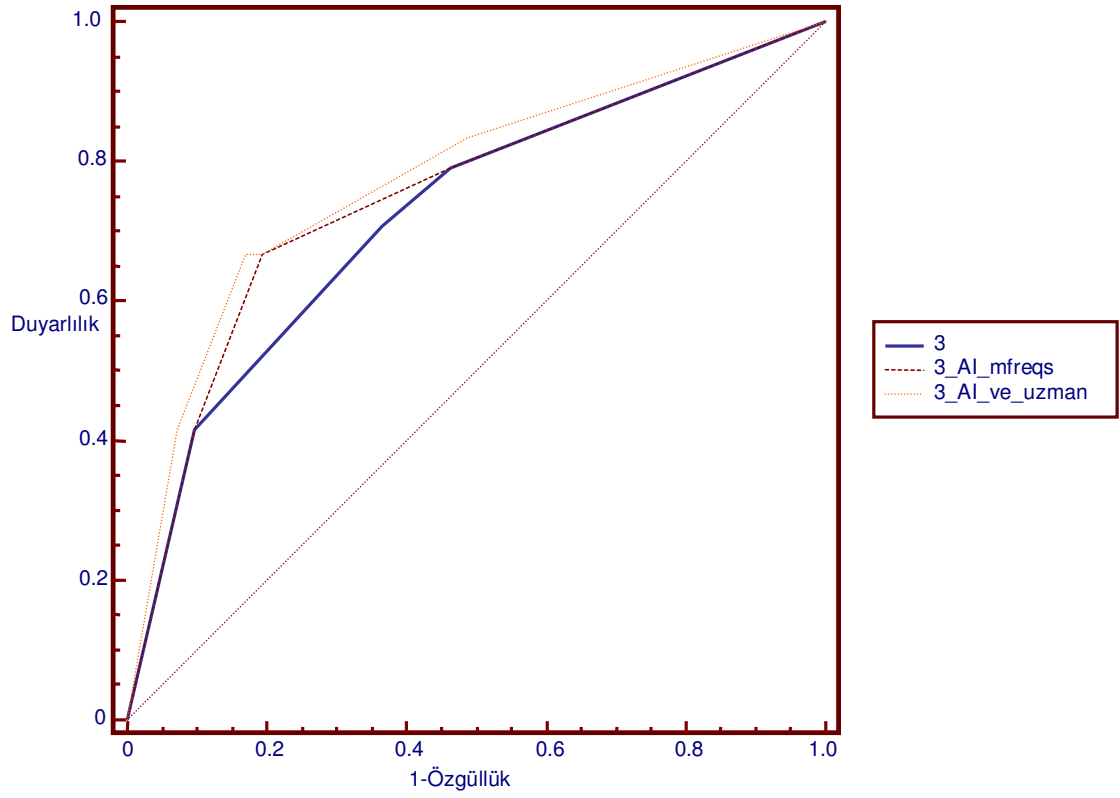
5. Ek. Okuyucuların ROC Eğrileri

5.1. (1.) Okuyucu YZ ve YZ + Uzman Yardımı ile

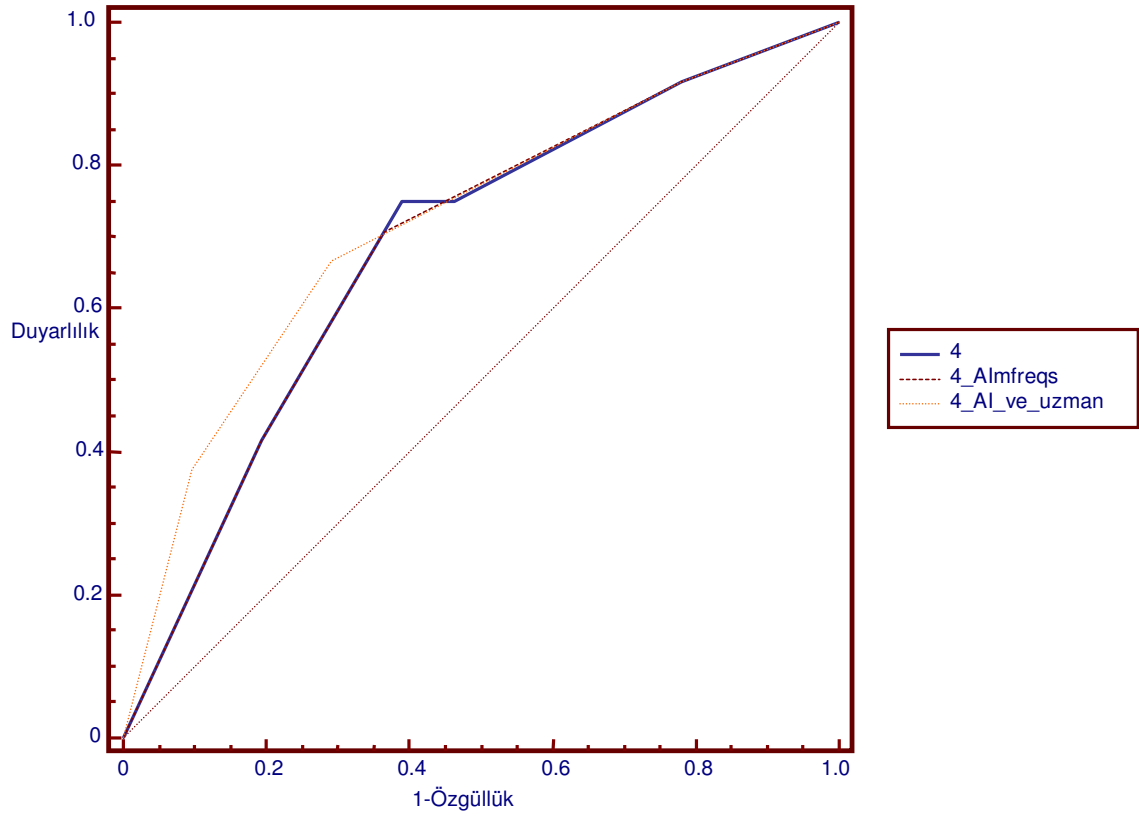


5.2. (2.) Okuyucu, YZ ve YZ + Uzman Yardımı ile

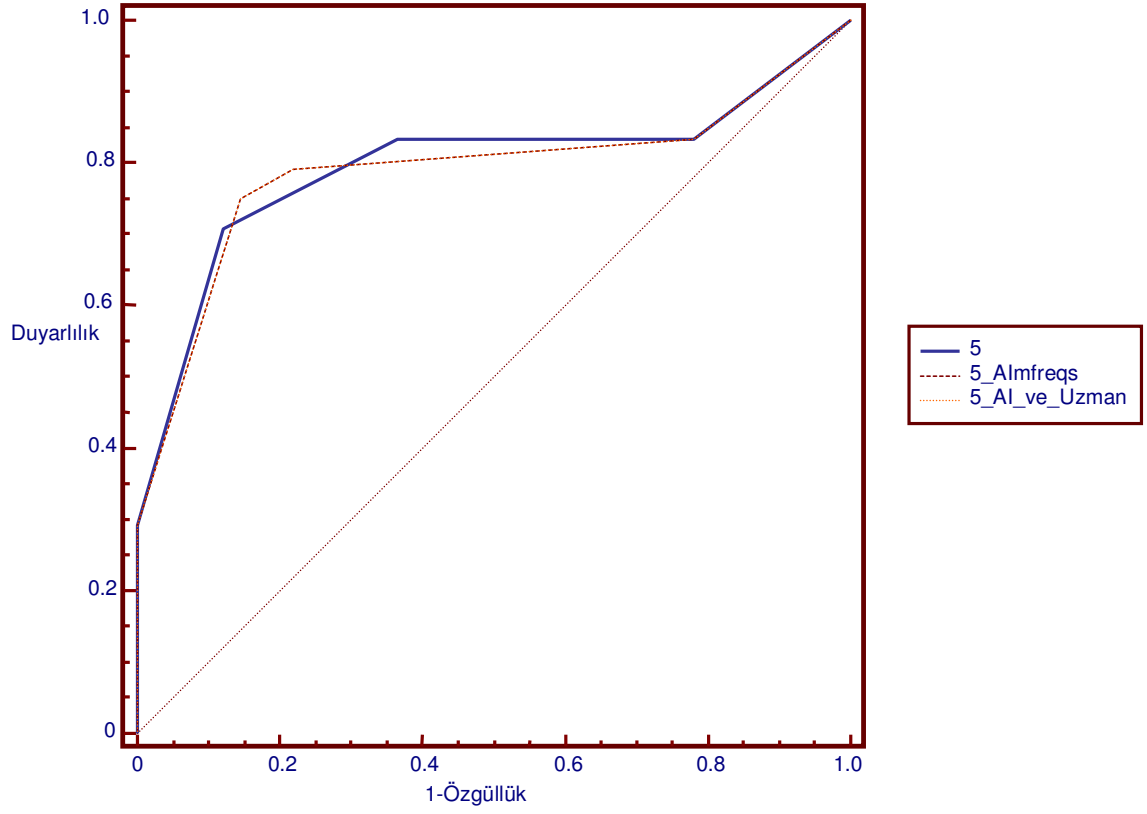
5.3. (3.) Okuyucu, YZ ve YZ + Uzman Yardımı ile



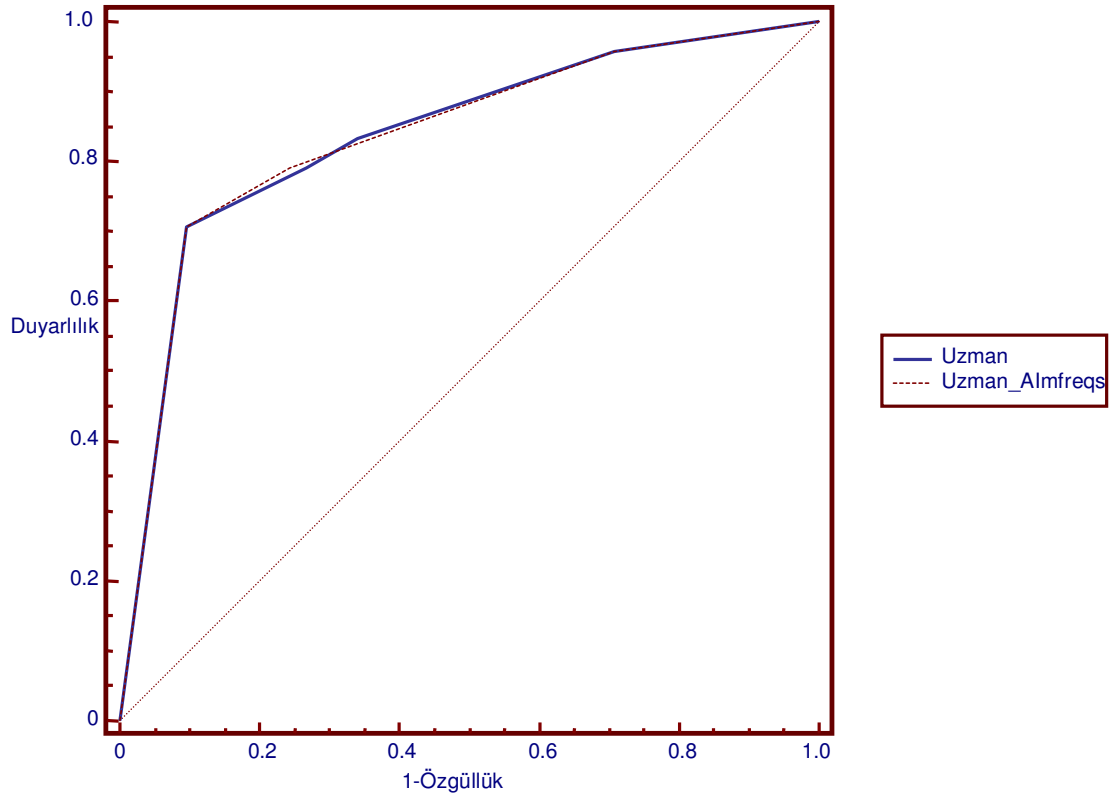
5.4. (4.) Okuyucu, YZ ve YZ + Uzman Yardımı ile



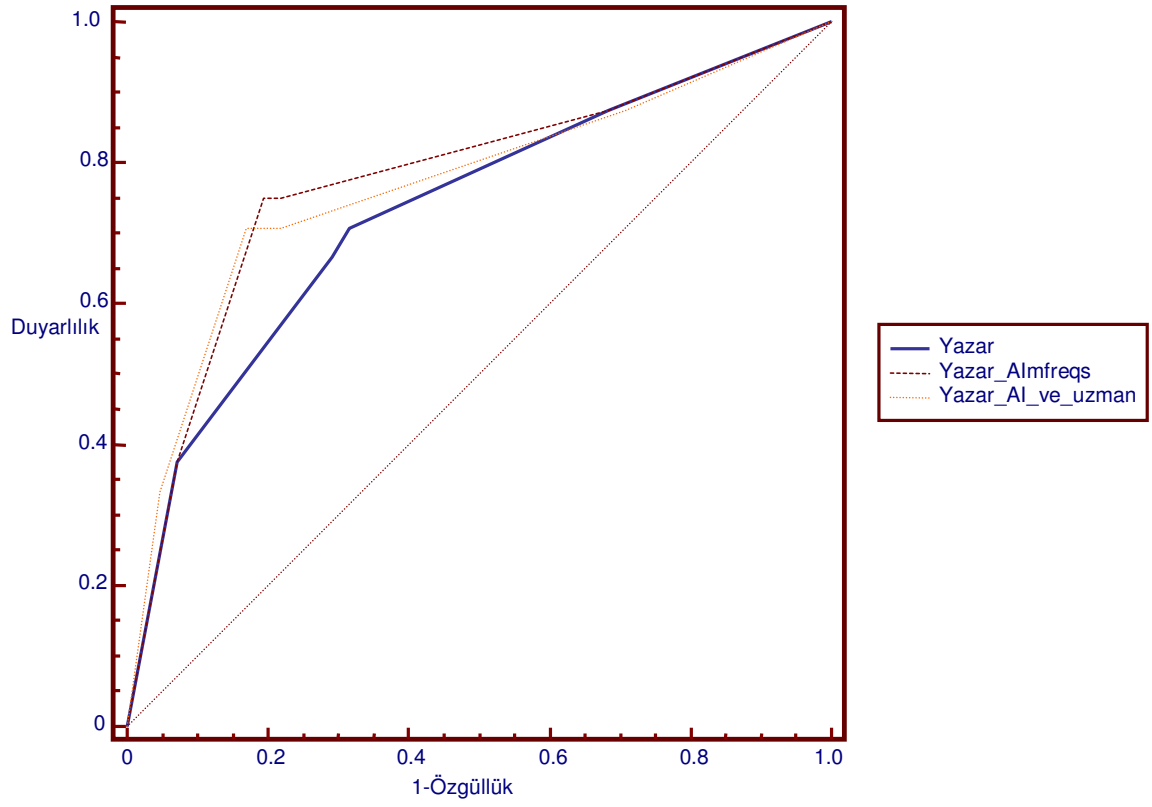
5.5. (5.) Okuyucu, YZ ve YZ + Uzman Yardımı ile



5.6. Uzman, YZ Yardımı ile



5.7. Yazar, YZ ve YZ + Uzman Yardımı ile



6. Tartışma

6.1. Normal Veritabanı

Sıklıkla kullanılan üç yazılım olan 4DMSpect, QPS ve ECToolbox karşılaştırmaları için ²⁰¹Tl MPS yapılan 79 hastadan oluşan ve anjiyografileri tamamen normal olan bir grup belirlendi ve bu grup 4DMSpect içerisinde normal veritabanı olarak kullanıldı. Tüm hasta grubunda ²⁰¹Tl MPS uygulanan ve normal veritabanı ayrıldıktan sonra geriye kalan 223 hasta ile normal veritabanı arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık izlendi. Bu farklılığın yaş, cinsiyet ve KAH insidansı ile paralellik gösterdiği düşünülebilir, ancak nedeni ne olursa olsun kadınlarda KAH tedavisi sırasında morbiditenin erkeklere göre yüksek olması böyle bir normal grubun değerini daha da artırmaktadır [24, 58]. Aynı şekilde MPS çalışmalarında kadınlarda atenüasyon önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Atenüasyon düzeltilmesi imkanlarının çoğu klinik laboratuarda bulunmaması ve yerel tecrübe eksikliğine karşın kadınlarda MPS kullanımının önemi artmaktadır [15, 99].

Bu çalışmada yapılan analizde 4DMSpect ve normal veritabanı ile elde edilen SSS ROC eğrisinin QPS SSS dışında tüm diğer eğrilerden istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha başarılı olduğu görüldü. Aynı programla elde edilen SDS eğrisi ile aynı düzeyde başarı elde edilemedi. Bunun nedeni redistribüsyonun rest çalışmasında tam olarak gerçekleşmemesi olabilir. Buna rağmen 4DMSpect SDS eğrisi ile ikinci sırada yer alan QPS SSS eğrisi arasında belirgin fark izlenmedi.

Her ülkenin nüfusunun kendine has karakteristik özelliklere sahip olmasından dolayı MPS için ülke bazında normal hasta grupları oluşturmak daha doğru MPS değerlendirmede önemli

bir basamaktır [101]. Ancak daha yerel (örnek: şehir, hastane veya kameraya özel) ve cinsiyete bağlı normallerin olması daha da tercih edilir bir seçenektir [33, 133]. Literatürde KAH riski $<5\%$ olan vakaların normal anjiyografik bulguları olan hastalardan farklı olabileceği belirtilmektedir [78] ve bu grubun normal veritabanında kullanılması tavsiye edilmektedir [105]. Ancak bu çalışmalarda dikkati çeken bir nokta normal anjiyografi bulgularına 50% altında tüm subkritik darlıkların dahil edilmesidir. Yapay zeka geliştirme sırasında yaptıkları bir çalışmada Loft ve arkadaşları öngörülerin tam tersine normal anjiyografik bulguları olan hastalar kullanıldığında sonuçların daha iyi olduğunu gösterdiler [131]. Normal grup oluştururken çalışmamızda literatürdekilerin aksine anjiyografilerinde hiçbir subkritik veya kritik darlık belirtilmeyen hastalar kullanılmıştır. Bu hastalarda tortiozite, yavaş akım, “bridge” gibi ek herhangi bir bulgu da bulunmamaktadır. Son olarak yazar ve nükleer tıp uzmanı vakaları diğerlerinden çok farklı olanları elemek yoluyla ikinci bir seçime tabi tutmuşlardır. Bu nedenle hem bu popülasyonun özel durumu hem de çalışmanın yapıldığı kliniğe özel normallerin varlığı sonuçların diğer yazılımlarla birlikte gelen normaller kullanılarak elde edilen sonuçlardan daha iyi olmasını açıklayabilir.

6.2. Yapay Zeka ve Okuyucular

Çalışmanın ikinci kısmında bir yapay zeka uygulaması geliştirilmesi ve bunun yardımı ile okuyucuların performanslarında olabilecek değişimlerin araştırılması amaçlandı. İlk olarak ^{201}Tl MPS uygulanan 45 hastadan oluşan grupta yapılan karşılaştırmalarda cinsiyet bilgisini kullanan AI_sex ve AI_msex adlı YSA komitelerinin performans açısından diğerlerinin gerisinde kalması beklenmeyen bir bulgu oldu. Oysa MPS çalışmaları değerlendirilirken cinsiyetin dikkate alınması gerektiği pek çok yayında belirtilmekte olup cinsiyet ile izlenen

bölgesel miyokard radyonüklid aktivitelerinin değişkenlik gösterdiği de bilinmektedir [130]. Lindahl YSA kullanarak yaptığı çalışmada cinsiyet bilgisinin performansa etkisi olmadığını izlemiş ve net bir açıklama getirememekle birlikte vaka sayısının az olabileceğini belirtmiş ve konunun başka çalışmalar ile de değerlendirilmesini önermiştir [90]. Bizim bulgularımızda cinsiyet bilgisini kullanan her iki YSA komitesinin de benzer şekilde diğerlerinden daha başarısız olması yine vaka sayısına bağlanabileceği gibi, daha önceden bilmediğimiz daha farklı bir mekanizmaya da ışık tutuyor olabilir. Her ne kadar cinsiyet ile radyonüklid tutulumlarının değiştiğini bilsek de en son karar aşamasında cinsiyet bilgisinin sayısal parametreler dışında uzman okuyuculara ne kadar faydalı olduğu araştırılabilir. Hastalarda KAH varlığında izlenen MPS paternleri cinsiyet ile izlenen paternlerden doğru kararı vermek için yeteri kadar farklı olabilir. Bu çalışmada elde edilen sonuç literatürde ikinci olup başka çalışmalarla da test edilmesi gerektiği şüphesizdir.

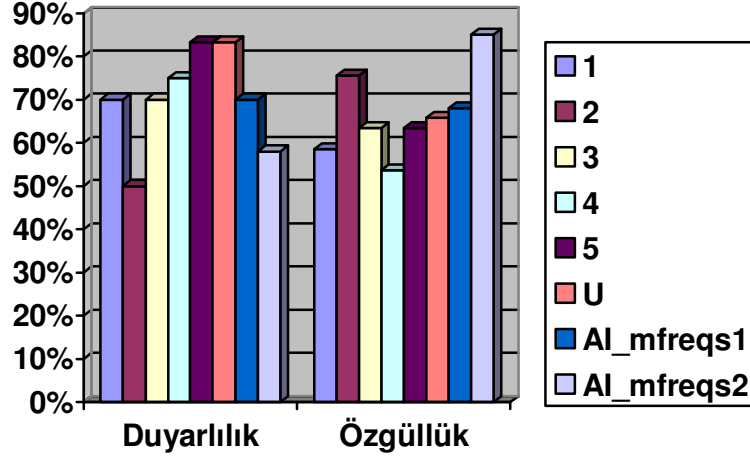
Nispeten küçük sayılabilecek 45 hastalık grupta 4DM SSS, 4DM SDS, YZ (AI_{sex} ve AI_{m_{sex}} dışında) ve nükleer tıp uzmanı arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

65 hastadan oluşan test grubunda YSA komiteleri arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı düzeyde olmasa da yazar tarafından eğitim sürecine müdahale edilen gruptan AI_{mfreqs} (Sadece görüntüler) ve AI_{msexbmi} (Görüntüler, cinsiyet ve vücut kitle endeksi) daha başarılı oldular. Cinsiyete ek olarak vücut kütle endeksinin kullanılması da yalnızca görüntüler kullanan YSA'lardan daha başarılı olmasını sağlamadı.

Aynı test grubunda okuyucular kendi aralarında karşılaştırıldığında bir okuyucunun (2.)

duyarlılığı diğer üçünden (4, 5 ve uzman) anlamlı olarak düşük izlenirken, aynı okuyucunun özgüllüğü diğer bir okuyucudan (4.) yüksek izlendi. Klinik bilgi eklendiğinde okuyucuların duyarlılıklarında kendi içlerinde anlamlı farklılık izlenmemesine rağmen 6 okuyucu bir arada ele alındığında anlamlı artış izlendi. Bu artış sırasında özgüllüklerde düşme izlenirken kayıp anlamlı düzeye ulaşmadı. Buna göre klinik bilgilerinin her bir okuyucu için önemli bir değişiklik sağlamadığı ancak duyarlılıkta genel bir artış etkisi olduğundan bahsedilebilir.

İnsan ve YZ arası yapılan karşılaştırmalarda ROC eğrilerinde anlamlı bir fark izlenmedi. Ancak pratikte insan okuyucuların sonuçları ROC eğrileri ile değil, raporları ve duyarlılık-özgüllük değerleri ile değerlendirilirler. YZ sonuçlarının bir avantajı istenen duyarlılık veya özgüllükte sonuçların elde edilebilmesidir. Bu şekilde duyarlılığı veya özgüllüğü ön planda yapay zekalar elde edilebilir. Yapılan ilk karşılaştırmada %70 duyarlılık ve %68 özgüllük değerinde tutulan AI_mfreqs1 ile okuyucuların duyarlılıkları ve özgüllükleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durumda yapay zekayı performans yönünden insan okuyucudan ayırmanın mümkün olamayabileceği görüldü (Şekil 11). Özgüllük değeri ön plana çıkartıldığında ise %58 duyarlılık ve %85 özgüllük değeri elde edildi. Bu durumda yapılan karşılaştırmada ise yapay zekanın bir okuyucu dışında tüm okuyuculardan daha özgül sonuçlar verdiği ve yapay zeka ile okuyucu duyarlılıkları arasında sadece bir okuyucu dışında anlamlı farklılık izlenmediği görüldü.



Şekil 11. Duyarlılık ve Özgüllükler: Tüm Okuyucular ve YZ

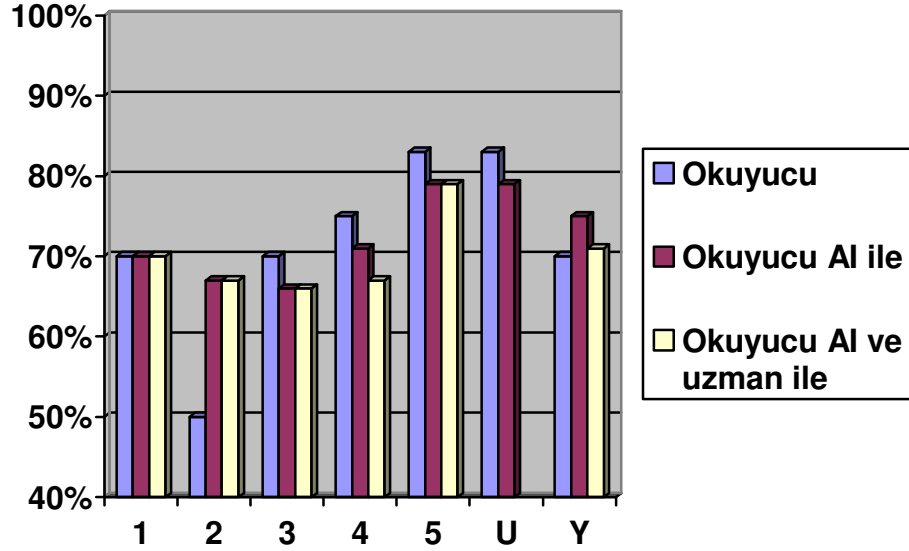
Tıp alanında YZ uygulamalarının neredeyse her zaman bir doktor kontrolünde uygulanması gerektiği göz önüne alındığında akla gelen ilk soru, ‘bundan bir fayda sağlanıp sağlanamayacağı’ ve örnek olarak ‘eğer YZ ve doktor ortak karar verirlerse birbirlerinin eksik yönlerini kapatıp kapatamayacağı’ olmaktadır.

Bu tezde yapılan denemelerde olumlu yönde değişimler izlendi. Hiçbir okuyucunun YZ ile işbirliği sonrası duyarlılığında anlamlı değişiklik izlenmedi. Özgüllük değerlerinde ise iki okuyucuda anlamlı düzeyde gelişme sağlandı. Diğer bir okuyucunun doğruluk değeri YZ yardımı ile anlamlı düzeyde arttı. Tüm okuyucularda oluşan değişiklikler birlikte ele alındığında özgüllükte ve doğrulukta anlamlı bir artış izlenirken duyarlılıklarda bir değişiklik izlenmedi.

YZ ile yapılan işbirlikleri çok farklı kombinasyonlarla uygulanabilir. Bu tez çalışmasında iki

yöntem uygulandı. İlkinde çeliştikleri ve YZ'nin daha kararlı olduğu durumlarda okuyucular YZ kararını benimsediler. İkincisinde ilkinde ilave olarak, daha ciddi çeliştikleri durumlarda tecrübeli nükleer uzmanının görüşüne başvurular ve onu benimsediler.

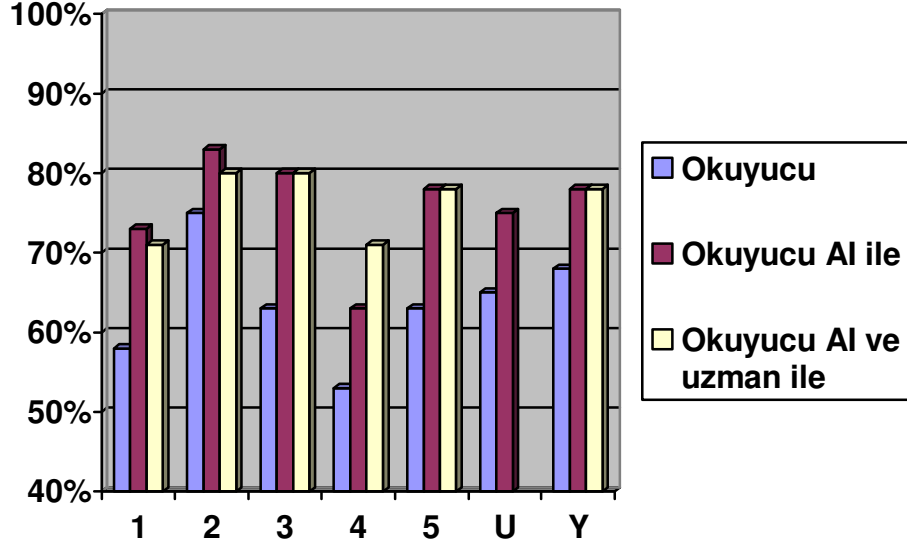
Yapılan karşılaştırmalarda çelişkili vakalarda sadece YZ görüşünü değerlendirmenin yeterli olduğu sonucu çıkarılsa da yazar her zaman tecrübeli bir uzman görüşünün en son karar aşamasında yer alması kanaatini belirtmektedir.



Şekil 12. YZ Yardımı ile Duyarlılık

MPS alanında gerçekleştirilen yapay zeka çalışmalarında düşük özgüllük değerleri problem olarak görülebilmektedir [135]. Ancak öncelikle amaç insan okuyucunun yerine geçmek değildir. İkincisi bu tez çalışmasında gösterildiği gibi diğer okuyuculardan ayırt edilemeyecek bir YZ geliştirilmesi mümkündür. En önemli nokta ise beraber karar verdiklerinde başarının artıp artmadığıdır. Bu çalışmada istatistiki olarak da gösterilebilen olumlu gelişmeler

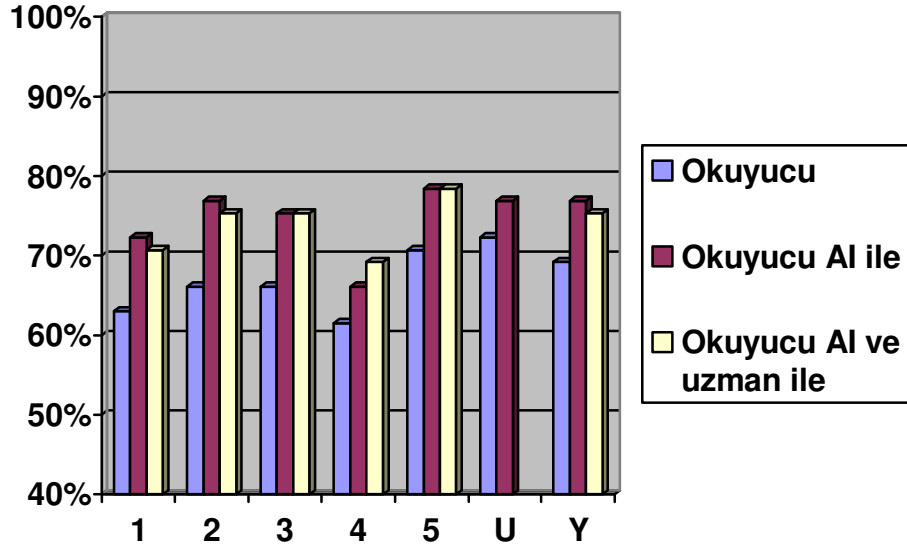
kaydedilmiştir.



Şekil. 13 YZ Yardımı ile Özgüllük

Bu tez çalışmasında YSA'ların oluşturduğu komiteler kullanılmıştır. YSA'ları yapay zeka alanında sadece bir parçayı oluşturmakta olup çok sayıda diğer teknik kullanılabilir. Bunların önemlilerinden olan eksper sistemler üzerinde çalışmalar yapılmıştır [45]. Garcia ve arkadaşlarının eksper sistemi seçmelerinin nedeni anlatmanın ve dolayısı ile pazarlamasının daha kolay olması ve kendi programlarından elde edilen parametrelere (Defekt alanı, şiddeti gibi) bağımlı olmasının sağlanması olabilir. MPS değerlendirmesinde maalesef bugüne kadar yapılmış YSA ve eksper sistemler arasında bir karşılaştırma bulunmamaktadır. Bilinen ve son zamanlarda popülaritesi artan bir teknik ise, tündengelimli eksper sistemler gibi uzman yönlendirmesi ile oluşturulan ve uzmanın tanımladığı kurallar çerçevesinde karar veren ve

YSA gibi tümevarımlı diye tanımlayabileceğimiz istatistiki metotları beraber kullanarak ikisinin birbirine olan üstünlüklerini bir araya getirmektir [31]. YSA komiteleri farklı şekillerde de oluşturulabilir [13, 66, 68, 83, 94, 108, 111] ve daha başarılı sonuçlar elde edilebilir. Daha sonra araştırılması gereken ise bu iki ayrı ekole ait yapay zekanın insan kararlarına katkısını incelemektir.



Şekil. 14 YZ Yardımı ile Doğruluk

Bu çalışmada yazar YSA'lara gösterilen örnek MPS'lere, uygunlukları yönünden müdahale etmiş ve bu şekilde eğitilen YSA'ları daha başarılı olmuştur ancak detaylı bir karşılaştırmaya başvurulmamıştır. Yazardan daha tecrübeli uzmanlar eşliğinde yapılan bir eğitim süreci daha başarılı olabilir. YSA'ların koroner anjiyografi sonuçlarını değil de konuda çok tecrübeli uzmanların görüşlerini öğrenmesi de sağlanabilir. Bu şekilde birden çok uzmanın görüşleri modellenip çeşitli kombinasyonlarla kullanılabilir.

YSA komiteleri elde edilen en iyi altı YSA'dan oluşturulmuş olup bu sayı bugünün bilgisayarlarının işlem süresi göz önüne alınarak belirlenmiştir. Oysa daha çok YSA'dan oluşan komiteler veya başka bir hasta grubunda duyarlılık, özgüllük gibi çeşitli özellikleri ön plana çıkan YSA'lardan oluşan komiteler elde edilebilir [39].

Yapay zeka uygulamalarının avantajları olmakla birlikte, geliştiren kişiler ile karşılaştırıldığında kullanıcılar -doktorlar- daha şüpheci yaklaşabilmektedirler. Bu nedenle de geliştirilen her yapının kullanıma girmeden önce geniş bir test süreci ve çok merkezli randomize çalışmalar ile başarısının izlenmesi gerekmektedir. Kolay kullanılabilir olma, taşınabilirlik ve sadece klinisyeni taklit etmektense klinisyen kararına katkıda bulunabilme YSA'ların yaygınlaşması için aranan özellikler olacaktır. Bunun için de uygulamaların kullanımı ve test edilmesi gerekmektedir.

2007 yılında Porenta "Doğru amaç için doğru olmak yalnızca doğru olmaktan daha mı iyi?" başlığını kullandığı yorum yazısında yapay zeka yazılımının ücretsiz ve kaynak kodunun açık olması durumunda tüm sağlık dünyasının bundan daha çok faydalanabileceğini yazdı [113]. PerfEx gibi yazılımların açık kaynak kodlu olması durumunda daha hızlı bir gelişime yol açılabileceğine inanmaktayız. Ancak maddi çıkarların dile getirildiği ve yoğun rekabet yaşanan nükleer kardiyoloji alanında şu anda kendi kaynaklarımız daha önem kazanmaktadır [134].

7. Sonuç

Bu tez çalışmasında amaç Gazi Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında yapılmış olan miyokard perfüzyon sintigrafilerinin koroner anjiyografik veriler doğrultusunda sayısal analizini yaparak anormal popülasyonu tanımlamada gerekli normal MPS veritabanı oluşturmak, bu veri tabanını kullanarak doktorlar ve yeni geliştirilen yapay zeka uygulaması arasındaki tanısal performans farklarını hassasiyet, özgüllük ve doğruluk oranları çerçevesinde araştırmak ve yapay zeka uygulamasının klinik kullanıma katkısını incelemek idi. Bu çalışmada elde edilen normal ve anormal veri tabanının nükleer tıp uzmanlık eğitiminde kullanımının faydalı olacağına inanıyoruz. Koroner anjiyografik veriler varlığında MPS'lerin değerlendirilmesi sürecinde bu çalışma ile geliştirilen YZ uygulamasının asistan ve uzman tecrübesinde okuyucular ile karşılaştırıldığında 'azımsanamayacak kadar başarılı olduğu' dikkati çekmektedir. YSA komitelerinden oluşan yapay zeka uygulamasının, seçilmiş olgularda rutine katkı olarak kullanımının, doktorların konuya daha çok ilgi duymasını ve yeni teorilerin pratiğe geçirilmesini sağlayabileceğini umuyoruz. İleride yapay zeka teorisinde yeni, daha karmaşık ve literatürde klinik uygulamalarda henüz kullanılmayan yapıların da benzer biçimde pratiğe geçirilmesi sağlanarak daha iyi, daha kaliteli ve daha güvenilir uygulamalara ulaşmak mümkün olabilir [21, 22, 138].

8. Özet

Bu tez çalışmasında ilk olarak, tamamen normal koroner anjiyografik bulgulara sahip hastalardan oluşturulan normal bir veritabanı (n=79) 4DMSpect programı içerisinde tanımlandı. Bu normal veritabanı ile 4DMSpect ve kendi veritabanları kullanılarak ECToolbox ve QPS programları koroner anjiyografisi bilinen diğer bir grup üzerinde (n=223) karşılaştırıldı. Programlardan elde edilen toplam stres skoru (SSS) ve toplam fark skoru (SDS) verileri ile çizilen ROC eğrilerinin istatistiksel karşılaştırmalarında 4DMSpect SSS eğrisi en başarılı olurken (EAK=0.768), 4DMSpect SSS eğrisi ve sırasıyla 4DMSpect SDS (p=0.031), ECToolbox SSS (p=0.035), ECToolbox SDS (p=0.015) ve QPS SDS ile (p=0.001) anlamlı farklılıklar izlendi. Çalışmanın ikinci kısmında altı adet yapay sinir ağından oluşan bir yapay zeka (YZ) uygulaması geliştirildi. Bu uygulama ile okuyucular anjiyografi sonuçları bilinen bir test grubunda (n=65) önce karşılaştırıldı daha sonra kullanıcıların yapay zeka ile işbirliği yapmaları durumunda başarılarındaki değişimler hesaplandı. Tanısal performans kriterleri açısından YZ'nin duyarlılık değeri %70 ve özgüllük değeri %68 olduğu konumda başarısının diğer tüm insan okuyuculardan istatistiki olarak ayırt edilemeyeceği izlendi. YZ ile deneysel bir işbirliği gerçekleştirildiğinde ise üç okuyucunun başarısında anlamlı düzeyde artış izlendi (bir okuyucunun doğruluğunda %66'dan %77'ye (p=0.04), diğer iki okuyucunun özgüllüğünde %63'ten %80'e (p=0.01) ve %53'ten %71'e (p=0.03)). Tüm okuyucuların sonuçları beraber ele alınarak YZ yardımı varken ve yokken duyarlılıklar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi (%72 ve %72, p=0.855 YZ ile). Ancak özgüllükler karşılaştırıldığında anlamlı (%64'ten %76'ya, p<0.001 YZ ile) ve doğruluklar karşılaştırıldığında anlamlı (%67'den %75'e, p<0.001 YZ ile) farklılık izlendi.

8. Summary

In this thesis, a normal database of myocardial perfusion scintigraphies from patients with completely normal coronary angiographies (n=79) was created and installed in the 4DMSPECT program. 4DMSPECT with the normal database created, ECToolbox and QPS with their supplied databases were compared in a test group consisting of 223 patients with known angiographies. In the comparisons made between the ROC curves created with Summed Stress and Summed Difference Scores obtained from programs, 4DMSpect SSS was the most successful (AUC = 0.768) and there were statistically significant differences between 4DMSpect SSS and 4DMSpect SDS (p=0.031), ECToolbox SSS (p=0.035), ECToolbox SDS (p=0.015), QPS SDS (p=0.001) respectively. In the second part of the thesis an artificial intelligence (AI) application consisting of six artificial neural networks was created. In a test group of 65 patients, this application was tested against human readers and possible collaborations of human readers and AI was researched. When the sensitivity of AI was held at 70% and specificity at 68% with the adjustment of threshold, there were no statistically significant differences between the performances of human readers and AI. After the experimental collaboration of human readers and AI, three readers had statistically significant increases in their performances (accuracy of a reader increased from 66% to 77% (p=0.04), specificity of a reader increased from 63% to 80% (p=0.01) and another from 53% to 71% (p=0.03)). When the changes in performances of all readers with and without AI collaboration were evaluated, no statistically significant difference in sensitivities was observed (from 72% to 72% with AI, p=0.855), however, statistically significant difference in specificities was observed (from 64% to 76% with AI, p<0.001) and statistically significant difference in accuracies was observed (from 67% to 75% with AI, p<0.001).

9. Kaynaklar

1. Sun Java Studio Creator [<http://developers.sun.com/jscreator/index.jsp>]
2. Sun Microsystems [<http://www.sun.com/>]
3. Data Mining with Open Source Machine Learning Software in Java
[<http://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka/>]
4. Shared Scientific Toolbox in JAVA [<http://sourceforge.net/projects/shared/>]
5. MedCalc [<http://www.medcalc.be/>]
6. dcm4che, a DICOM Implementation in JAVA
[<http://sourceforge.net/projects/dcm4che>]
7. John Russell's Education Page [<http://home.cogeco.ca/~ve3ll/home.htm>]
8. Open Source Clinical Image and Object Management [<http://www.dcm4che.org>]
9. Java Technology [<http://java.sun.com/>]
10. Stanford Encyclopedia of Philosophy [<http://plato.stanford.edu/entries/turing-test/#2.1>]
11. Akesson L, Svensson A, Edenbrandt L: Operator dependent variability in quantitative analysis of myocardial perfusion images. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004, 24:374-379.
12. Allison JS, Heo J, Iskandrian AE: Artificial neural network modeling of stress single-photon emission computed tomographic imaging for detecting extensive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005, 95:178-181.
13. Alpaydin E: Multiple networks for function learning. In *IEEE International Conference on Neural Networks*, vol. vol.1. pp. 9-14; 1993:9-14.
14. Ashare AB, Chakraborty DP: Artificial neural networks: better than the real

- thing? *J Nucl Med* 1994, 35:2048-2049.
15. **Baghdasarian SB, Heller GV: The role of myocardial perfusion imaging in the diagnosis of patients with coronary artery disease: developments over the past year. *Curr Opin Cardiol* 2005, 20:369-374.**
 16. **Bergmann SR, Fox KA, Rand AL, McElvany KD, Welch MJ, Markham J, Sobel BE: Quantification of regional myocardial blood flow in vivo with H215O. *Circulation* 1984, 70:724-733.**
 17. **Borges-Neto S, Shaw LK, Tuttle RH, Alexander JH, Smith WTt, Chambless M, Coleman RE, Harrington RA, Califf RM: Incremental prognostic power of single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005, 95:182-188.**
 18. **Bourla DH, Hubschman JP, Culjat M, Tsirbas A, Gupta A, Schwartz SD: Feasibility study of intraocular robotic surgery with the da Vinci surgical system. *Retina* 2008, 28:154-158.**
 19. **Bulow H, Schwaiger M: Nuclear cardiology in acute coronary syndromes. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005, 49:59-71.**
 20. **Caglar M, Kiratli PO, Karabulut E: Inter- and intraobserver variability of (99m)Tc-DMSA renal scintigraphy: impact of oblique views. *J Nucl Med Technol* 2007, 35:96-99.**
 21. **Carpenter GA, Grossberg S, Rosen DB: FUZZY ART - FAST STABLE LEARNING AND CATEGORIZATION OF ANALOG PATTERNS BY AN ADAPTIVE RESONANCE SYSTEM. *Neural Networks* 1991, 4:759-771.**

22. **Carpenter GA, Grossberg S, Markuzon N, Reynolds JH, Rosen DB: FUZZY ARTMAP - A NEURAL NETWORK ARCHITECTURE FOR INCREMENTAL SUPERVISED LEARNING OF ANALOG MULTIDIMENSIONAL MAPS. *Ieee Transactions on Neural Networks* 1992, 3:698-713.**
23. **Carrea JR, Gleason G, Shaw J, Krontz B: The Direct Diagnosis of Myocardial Infarction by Photoscanning after Administration of Cesium-131. *Am Heart J* 1964, 68:627-636.**
24. **Chambers TA, Bagai A, Ivascu N: Current trends in coronary artery disease in women. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007, 20:75-82.**
25. **Chang W, Henkin RE, Buddemeyer E: The sources of overestimation in the quantification by SPECT of uptakes in a myocardial phantom: concise communication. *J Nucl Med* 1984, 25:788-791.**
26. **Christiansen F, Nilsson T, Mare K, Carlsson A: Observer agreement and accuracy for lung scintigraphy: a comparison with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 1997, 18:112-117.**
27. **Cios KJ, Teresinska A, Konieczna S, Potocka J, Sharma S: A knowledge discovery approach to diagnosing myocardial perfusion. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2000, 19:17-25.**
28. **Cross SS, Harrison RF, Kennedy RL: Introduction to neural networks. *Lancet* 1995, 346:1075-1079.**
29. **Face recognition may enhance airport security**
[\[http://archives.cnn.com/2001/US/09/28/rec.airport.facial.screening/\]](http://archives.cnn.com/2001/US/09/28/rec.airport.facial.screening/)
30. **DePuey EG, Garcia EV, Ezquerra NF: Three-dimensional techniques and**

- artificial intelligence in thallium-201 cardiac imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1989, 152:1161-1168.
31. Domingos P: The role of occam's razor in knowledge discovery. *Data Mining and Knowledge Discovery* 1999, 3:409-425.
 32. Ebersole DG, Heironimus J, Toney MO, Billingsley J: Comparison of exercise and adenosine technetium-99m sestamibi myocardial scintigraphy for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1993, 71:450-453.
 33. Eisner RL, Tamas MJ, Cloninger K, Shonkoff D, Oates JA, Gober AM, Dunn DW, Malko JA, Churchwell AL, Patterson RE: Normal SPECT thallium-201 bull's-eye display: gender differences. *J Nucl Med* 1988, 29:1901-1909.
 34. Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Vansant JP, Nichols KJ, DePuey EG, Pettigrew RI, Garcia EV: Left ventricular function and perfusion from gated SPECT perfusion images: an integrated method. *J Nucl Med* 1999, 40:650-659.
 35. Faber TL, Modersitzki J, Folks RD, Garcia EV: Detecting changes in serial myocardial perfusion SPECT: a simulation study. *J Nucl Cardiol* 2005, 12:302-310.
 36. Fagret D, Marie PY, Brunotte F, Giganti M, Le Guludec D, Bertrand A, Wolf JE, Piffanelli A, Chossat F, Bekhechi D, et al.: Myocardial perfusion imaging with technetium-99m-Tc NOET: comparison with thallium-201 and coronary angiography. *J Nucl Med* 1995, 36:936-943.
 37. Feil H, Siegel M: Electrocardiographic changes during attacks of angina pectoris. *Am J Med Sci* 1928:255-260.

38. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, DeCarli CS, Turner RS, Koeppe RA, Higdon R, Minoshima S: FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007, 130:2616-2635.
39. Freund Y: Experiments with a New Boosting Algorithm. In *Thirteen International Conference On Machine Learning*. 1996: 148-156.
40. Frigo M, Johnson SG: The design and implementation of FFTW3. *Proceedings of the Ieee* 2005, 93:216-231.
41. Fujita H, Katafuchi T, Uehara T, Nishimura T: Application of artificial neural network to computer-aided diagnosis of coronary artery disease in myocardial SPECT bull's-eye images. *J Nucl Med* 1992, 33:272-276.
42. Garcia EV, DePuey EG, DePasquale EE: Quantitative planar and tomographic thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1987, 10:374-383.
43. Garcia EV, Cooke CD, Van Train KF, Folks R, Peifer J, DePuey EG, Maddahi J, Alazraki N, Galt J, Ezquerra N, et al.: Technical aspects of myocardial SPECT imaging with technetium-99m sestamibi. *Am J Cardiol* 1990, 66:23E-31E.
44. Garcia EV, DePuey EG, Sonnemaker RE, Neely HR, DePasquale EE, Robbins WL, Moore WH, Heo J, Iskandrian AS, Campbell J: Quantification of the reversibility of stress-induced thallium-201 myocardial perfusion defects: a multicenter trial using bull's-eye polar maps and standard normal limits. *J Nucl Med* 1990, 31:1761-1765.
45. Garcia EV, Cooke CD, Folks RD, Santana CA, Krawczynska EG, De Braal L,

- Ezquerria NF: Diagnostic performance of an expert system for the interpretation of myocardial perfusion SPECT studies. *J Nucl Med* 2001, 42:1185-1191.
46. Garcia EV, Taylor A, Halkar R, Folks R, Krishnan M, Cooke CD, Dubovsky E: RENEX: an expert system for the interpretation of ^{99m}Tc-MAG3 scans to detect renal obstruction. *J Nucl Med* 2006, 47:320-329.
47. Garcia EV, Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Chen J, Santana C: The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: the Emory approach. *J Nucl Cardiol* 2007, 14:420-432.
48. Garcia EV, Taylor A, Manatunga D, Folks R: A software engine to justify the conclusions of an expert system for detecting renal obstruction on ^{99m}Tc-MAG3 scans. *J Nucl Med* 2007, 48:463-470.
49. Gaziano J: Global burden of cardiovascular disease. In *Braunwald's Heart Disease* 8th ed. edition: Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier Publishing Co., Inc.; 2008: 1-22
50. Germano G, Kavanagh PB, Chen J, Waechter P, Su HT, Kiat H, Berman DS: Operator-less processing of myocardial perfusion SPECT studies. *J Nucl Med* 1995, 36:2127-2132.
51. Germano G, Kavanagh PB, Su HT, Mazzanti M, Kiat H, Hachamovitch R, Van Train KF, Areeda JS, Berman DS: Automatic reorientation of three-dimensional, transaxial myocardial perfusion SPECT images. *J Nucl Med* 1995, 36:1107-1114.
52. Gharagozloo F, Margolis M, Tempesta B: Robot-assisted thoracoscopic lobectomy for early-stage lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2008, 85:1880-1885; discussion 1885-1886.

53. **Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V: Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989, 80:87-98.**
54. **Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, et al: ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:1531-1540.**
55. **Goris ML, Bretille J, Askienazy S, Purcell GP, Savelli V: Validation of diagnostic procedures on stratified populations: application on the quantification of thallium myocardial perfusion scintigraphy. *Am J Physiol Imaging* 1989, 4:11-15.**
56. **Gould KL, Lipscomb K: Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974, 34:48-55.**
57. **The Time 100: Alan Turing**
[\[http://www.time.com/time/time100/scientist/profile/turing.html\]](http://www.time.com/time/time100/scientist/profile/turing.html)
58. **Green J, Block P: XX and risky business. *J Invasive Cardiol* 2007, 19:375-376.**
59. **Grossman GB, Garcia EV, Bateman TM, Heller GV, Johnson LL, Folks RD, Cullom SJ, Galt JR, Case JA, Santana CA, Halkar RK: Quantitative Tc-99m sestamibi attenuation-corrected SPECT: development and multicenter trial validation of myocardial perfusion stress gender-independent normal database in an obese population. *J Nucl Cardiol* 2004, 11:263-272.**
60. **RANDOM.ORG - True Random Number Service [\[http://www.random.org\]](http://www.random.org)**

61. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA: Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996, 93:905-914.
62. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS: Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:200-208.
63. Haddad M, Adlassnig KP, Porenta G: Feasibility analysis of a case-based reasoning system for automated detection of coronary heart disease from myocardial scintigrams. *Artif Intell Med* 1997, 9:61-78.
64. Hamilton D, Miola UJ, Mousa D: Interpretation of captopril transplant renography using a feed forward neural network. *J Nucl Med* 1996, 37:1649-1652.
65. Hanley JA, McNeil BJ: The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982, 143:29-36.
66. Hansen LK, Salamon P: Neural Network Ensembles vol. Vol. 12, No. 10. pp. 993-1001:993-1001.
67. Haraldsson H, Ohlsson M, Edenbrandt L: Value of exercise data for the interpretation of myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2002, 9:169-173.
68. Hashem S: Optimal linear combinations of neural networks. *Neural Networks* 1997, 10:599-614.

69. **Hawass NE: Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. *Br J Radiol* 1997, 70:360-366.**
70. **Hendel RC: Attenuation correction: eternal dilemma or real improvement? *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005, 49:30-42.**
71. **Horino M, Hosoba M, Wani H, Oriuchi N, Tateno M, Inoue T, Sasaki Y, Igarashi H, Iizuka T: [Development and clinical application of an expert system for supporting diagnosis of ²⁰¹Tl stress myocardial SPECT]. *Kaku Igaku* 1990, 27:93-106.**
72. **Houston AS, Tindale WB: Computer aided test selection (CATS) for nuclear medicine--a prototype system for renal investigations. *Med Inform (Lond)* 1996, 21:147-153.**
73. **Iglewicz B: *Robust scale estimators and confidence intervals for location. Understanding Robust and Exploratory Data Analysis.* John Wiley and Sons; 1983.**
74. **Ingo Mierswa MS, Michael Wurst: YALE: Rapid Prototyping for Complex Data Mining Tasks. In *12th ACM SIGKDD International PONZETTO & STRUBE Conference on Knowledge Discovery and Data Mining.* 2006**
75. **Jeetley P, Sabharwal NK, Soman P, Kinsey C, Raval U, Bhonsle U, Lahiri A: Comparison between Tc-99m N-NOET and Tl-201 in the assessment of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004, 11:664-672.**
76. **Judkins TN, Oleynikov D, Stergiou N: Objective evaluation of expert and novice performance during robotic surgical training tasks. *Surg Endosc* 2008.**

77. Kapur A, Latus KA, Davies G, Dhawan RT, Eastick S, Jarritt PH, Roussakis G, Young MC, Anagnostopoulos C, Bomanji J, et al: A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002, 29:1608-1616.
78. Kaul S, Newell JB, Chesler DA, Pohost GM, Okada RD, Boucher CA: Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic findings and in clinically normal subjects. *Am J Cardiol* 1986, 57:509-512.
79. Kerr JP, Bartlett EB: A statistically tailored neural network approach to tomographic image reconstruction. *Med Phys* 1995, 22:601-610.
80. Khorsand A, Haddad M, Graf S, Moertl D, Sochor H, Porenta G: Automated assessment of dipyridamole 201Tl myocardial SPECT perfusion scintigraphy by case-based reasoning. *J Nucl Med* 2001, 42:189-193.
81. Kippenhan JS, Barker WW, Pascal S, Nagel J, Duara R: Evaluation of a neural-network classifier for PET scans of normal and Alzheimer's disease subjects. *J Nucl Med* 1992, 33:1459-1467.
82. Knoll P, Mirzaei S, Mullner A, Leitha T, Koriska K, Kohn H, Neumann M: An artificial neural net and error backpropagation to reconstruct single photon emission computerized tomography data. *Med Phys* 1999, 26:244-248.
83. Krogh A, Vedelsby J: Neural Network Ensembles, Cross Validation, and Active Learning. In *Advances in Neural Information Processing Systems* (G. Tesauro DST, T.K. Leen ed., vol. 7. pp. 231-238: MIT Press; 1995:231-238.
84. Kurgan LA, Cios KJ, Tadeusiewicz R, Ogiela M, Goodenday LS: Knowledge

- discovery approach to automated cardiac SPECT diagnosis. *Artif Intell Med* 2001, 23:149-169.
85. Langer A, Burns RJ, Freeman MR, Liu P, Morgan CD, Wilson R, Armstrong PW: Reverse redistribution on exercise thallium scintigraphy: relationship to coronary patency and ventricular function after myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1992, 8:709-715.
86. Leslie WD, Tully SA, Yogendran MS, Ward LM, Nour KA, Metge CJ: Prognostic value of automated quantification of ^{99m}Tc-sestamibi myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2005, 46:204-211.
87. Lindahl D, Palmer J, Ohlsson M, Peterson C, Lundin A, Edenbrandt L: Automated interpretation of myocardial SPECT perfusion images using artificial neural networks. *J Nucl Med* 1997, 38:1870-1875.
88. Lindahl D, Lanke J, Lundin A, Palmer J, Edenbrandt L: Improved classifications of myocardial bull's-eye scintigrams with computer-based decision support system. *J Nucl Med* 1999, 40:96-101.
89. Lindahl D, Palmer J, Edenbrandt L: Myocardial SPET: artificial neural networks describe extent and severity of perfusion defects. *Clin Physiol* 1999, 19:497-503.
90. Lindahl D, Toft J, Hesse B, Palmer J, Ali S, Lundin A, Edenbrandt L: Scandinavian test of artificial neural network for classification of myocardial perfusion images. *Clin Physiol* 2000, 20:253-261.
91. Links JM, Jeremy RW, Dyer SM, Frank TL, Becker LC: Wiener filtering improves quantification of regional myocardial perfusion with thallium-201

- SPECT. *J Nucl Med* 1990, 31:1230-1236.
92. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D: Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999, 353:89-92.
 93. Lum DP, Coel MN: Comparison of automatic quantification software for the measurement of ventricular volume and ejection fraction in gated myocardial perfusion SPECT. *Nucl Med Commun* 2003, 24:259-266.
 94. Maclin R, Shavlik JW: Combining the Predictions of Multiple Classifiers: Using Competitive Learning to Initialize Neural Networks. In *14th International Joint Conference on Artificial Intelligence*. 1995: 524-531.
 95. Mahmarian JJ, Pratt CM, Boyce TM, Verani MS: The variable extent of jeopardized myocardium in patients with single vessel coronary artery disease: quantification by thallium-201 single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1991, 17:355-362.
 96. Massie BM, Wisneski JA, Inouye IK, Hollenberg M, Gertz EW, Henderson S: Detection and quantification of previous myocardial infarction by exercise-redistribution tomographic thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1984, 53:1244-1249.
 97. Master A, Oppenheimer E: A simple exercise tolerance test for circulatory efficiency with standard tables for normal individuals. *Am J Med Sci* 1929:223-243.
 98. Master A, Jaffe H: The electrocardiographic changes after exercise in angina pectoris. *J Mt Sinai Hosp* 1941:629-636.
 99. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, Marwick

- TH, Mosca L, Patel AR, Quinones MA, et al: Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005, 111:682-696.
100. Mullani NA: Myocardial perfusion with rubidium-82: III. Theory relating severity of coronary stenosis to perfusion deficit. *J Nucl Med* 1984, 25:1190-1196.
101. Nakajima K, Kumita S, Ishida Y, Momose M, Hashimoto J, Morita K, Taki J, Yamashina S, Maruno H, Ogawa M, et al: Creation and characterization of Japanese standards for myocardial perfusion SPECT: database from the Japanese Society of Nuclear Medicine Working Group. *Ann Nucl Med* 2007, 21:505-511.
102. Nelson AD, Leighton RF, Andrews LT, Khullar SC, Ross JN, Budd GC, Gohara A: Quantification of myocardial ischemia and infarction with 201thallium scintigraphy. *Clin Cardiol* 1979, 2:450-454.
103. Nesto RW, Kowalchuk GJ: The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987, 59:23C-30C.
104. Nielsen M, Granerus G, Ohlsson M, Holst H, Thorsson O, Edenbrandt L: Interpretation of captopril renography using artificial neural networks. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005, 25:293-296.
105. Niemeyer MG, Laarman GJ, Lelbach S, Cramer MJ, Go LT, Verzijlbergen JF,

- van der Wall EE, Zwinderman AH, Ascoop CA, Pauwels EK: Quantitative thallium-201 myocardial exercise scintigraphy in normal subjects and patients with normal coronary arteries. *Eur J Radiol* 1990, 10:19-27.
106. Nuyts J, Mortelmans L, Suetens P, Oosterlinck A, de Rou M: Model-based quantification of myocardial perfusion images from SPECT. *J Nucl Med* 1989, 30:1992-2001.
107. Ohlsson M: WeAidU-a decision support system for myocardial perfusion images using artificial neural networks. *Artif Intell Med* 2004, 30:49-60.
108. Opitz DW, Shavlik JW: Actively Searching for an Effective Neural-Network Ensemble. *Connection Science* 1996, 8:337-353.
109. Ouyang W, He GR, Liu JH: [^{99m}Tc-N-NOET myocardial perfusion imaging during exercise for diagnosis of coronary artery disease]. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004, 24:337-338.
110. Page MP, Howard RJ, O'Brien JT, Buxton-Thomas MS, Pickering AD: Use of neural networks in brain SPECT to diagnose Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1996, 37:195-200.
111. Perrone M: A soft-competitive splitting rule for adaptive tree-structured neural networks. In *International Joint Conference on Neural Networks; Baltimore, MD.*; 1992: 689-693.
112. Piepsz A, Ham H: An expert system for the detection of renal obstruction. *J Nucl Med* 2006, 47:1394; author reply 1394-1395.
113. Porenta G: Being right for the right reason: better than just being right? *J Nucl Med* 2007, 48:335-336.

114. **Pretschner DP: The current situation, aspects, and projects concerning nuclear medicine software in Europe. *Eur J Nucl Med* 1986, 12:2-4.**
115. **Prigent F, Maddahi J, Garcia E, Van Train K, Friedman J, Berman D: Noninvasive quantification of the extent of jeopardized myocardium in patients with single-vessel coronary disease by stress thallium-201 single-photon emission computerized rotational tomography. *Am Heart J* 1986, 111:578-586.**
116. **Prigent FM, Maddahi J, Van Train KF, Berman DS: Comparison of thallium-201 SPECT and planar imaging methods for quantification of experimental myocardial infarct size. *Am Heart J* 1991, 122:972-979.**
117. **Rozanski A, Gransar H, Wong ND, Shaw LJ, Miranda-Peats R, Polk D, Hayes SW, Friedman JD, Berman DS: Clinical outcomes after both coronary calcium scanning and exercise myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2007, 49:1352-1361.**
118. **Sabharwal NK, Lahiri A: Role of myocardial perfusion imaging for risk stratification in suspected or known coronary artery disease. *Heart* 2003, 89:1291-1297.**
119. **Schelbert HR, Wisenberg G, Phelps ME, Gould KL, Henze E, Hoffman EJ, Gomes A, Kuhl DE: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VI. Detection of coronary artery disease in human beings with intravenous N-13 ammonia and positron computed tomography. *Am J Cardiol* 1982, 49:1197-1207.**
120. **Scott JA, Palmer EL, Fischman AJ: How well can radiologists using neural network software diagnose pulmonary embolism? *AJR Am J Roentgenol* 2000,**

- 175:399-405.
121. Slomka PJ, Berman DS, Germano G: Quantification of serial changes in myocardial perfusion. *J Nucl Med* 2004, 45:1978-1980.
 122. Slomka PJ, Nishina H, Berman DS, Akincioglu C, Abidov A, Friedman JD, Hayes SW, Germano G: Automated quantification of myocardial perfusion SPECT using simplified normal limits. *J Nucl Cardiol* 2005, 12:66-77.
 123. Slomka PJ, Fish MB, Lorenzo S, Nishina H, Gerlach J, Berman DS, Germano G: Simplified normal limits and automated quantitative assessment for attenuation-corrected myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006, 13:642-651.
 124. Slomka PJ, Nishina H, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, Berman DS, Germano G: Combined quantitative supine-prone myocardial perfusion SPECT improves detection of coronary artery disease and normalcy rates in women. *J Nucl Cardiol* 2007, 14:44-52.
 125. Stockbridge HL, Lewis D, Eisenberg B, Lee M, Schacher S, van Belle G, Keifer M, Brodtkin CA, Buchwald D: Brain SPECT: a controlled, blinded assessment of intra-reader and inter-reader agreement. *Nucl Med Commun* 2002, 23:537-544.
 126. Strauss HW, Harrison K, Langan JK, Lebowitz E, Pitt B: Thallium-201 for myocardial imaging. Relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation* 1975, 51:641-645.
 127. Taylor A, Garcia EV, Binongo JN, Manatunga A, Halkar R, Folks RD, Dubovsky E: Diagnostic performance of an expert system for interpretation of ^{99m}Tc MAG3 scans in suspected renal obstruction. *J Nucl Med* 2008, 49:216-224.
 128. Taylor A, Manatunga A, Garcia EV: Decision support systems in diuresis

- renography. *Semin Nucl Med* 2008, 38:67-81.
129. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, et al: Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006, 113:e85-151.
 130. Toft J, Hesse B, Rabol A, Carstensen S, Ali S: Myocardial sestamibi single-photon emission tomography: variations in reference values with gender, age and rest versus stress? *Eur J Nucl Med* 1997, 24:409-414.
 131. Toft J, Lindahl D, Ohlsson M, Palmer J, Lundin A, Edenbrandt L, Hesse B: The optimal reference population for cardiac normality in myocardial SPET in the detection of coronary artery stenoses: patients with normal coronary angiography or subjects with low likelihood of coronary artery disease? *Eur J Nucl Med* 2001, 28:831-835.
 132. Tourassi GD, Floyd CE, Sostman HD, Coleman RE: Artificial neural network for diagnosis of acute pulmonary embolism: effect of case and observer selection. *Radiology* 1995, 194:889-893.
 133. Van Train KF, Areeda J, Garcia EV, Cooke CD, Maddahi J, Kiat H, Germano G, Silagan G, Folks R, Berman DS: Quantitative same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi SPECT: definition and validation of stress normal limits and criteria for abnormality. *J Nucl Med* 1993, 34:1494-1502.
 134. Van Train KF, Garcia EV: New algorithm for quantification of myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2001, 42:391-392.
 135. Wallis JW: Use of artificial intelligence in cardiac imaging. *J Nucl Med* 2001,

- 42:1192-1194.
136. Weiss AT, Maddahi J, Lew AS, Shah PK, Ganz W, Swan HJ, Berman DS: Reverse redistribution of thallium-201: a sign of nontransmural myocardial infarction with patency of the infarct-related coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1986, 7:61-67.
 137. Weiss RJ, Buda AJ, Pasyk S, O'Neill WW, Keyes JW, Jr., Pitt B: Noninvasive quantification of jeopardized myocardial mass in dogs using 2-dimensional echocardiography and thallium-201 tomography. *Am J Cardiol* 1983, 52:1340-1344.
 138. Williamson JR: Gaussian ARTMAP: A neural network for past incremental learning of noisy multidimensional maps. *Neural Networks* 1996, 9:881-897.
 139. Witten IH, Frank E: *Data Mining: Practical machine learning tools and techniques*. 2nd Edition edn. San Francisco: Morgan Kaufmann; 2005.
 140. Yamagishi H, Itagane H, Akioka K, Ohmura T, Iida H, Tahara A, Toda I, Teragaki M, Takeuchi K, Takeda T: Clinical significance of reverse redistribution on thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1992, 56:1095-1105.
 141. Zaret BL, Strauss HW, Martin ND, Wells HP, Jr., Flamm MD, Jr.: Noninvasive regional myocardial perfusion with radioactive potassium. Study of patients at rest, with exercise and during angina pectoris. *N Engl J Med* 1973, 288:809-812.