

INTRODUZIONE ALL'ANALISI STATISTICA DELLE IMMAGINI FUNZIONALI

Marco Pagani*, Michela Canfora** e Dario Salmaso*

INTRODUZIONE

Lo sviluppo di scanner con risoluzione spaziale e sensibilità sempre maggiore, le innovazioni nel campo della radiochimica, la diffusione e l'importanza della medicina nucleare nella ricerca e nella pratica clinica necessitano di software per l'estrazione e la gestione dei dati e di metodologie statistiche sempre più appropriati. Il continuo miglioramento delle conoscenze nel campo della neurofisiopatologia insieme alla costruzione di sistemi diagnostici validi e sensibili deve essere in grado di approfondire e rivalutare nuovi aspetti del rapporto mente-cervello.

La sfida è quindi di sviluppare tecniche e metodologie che, partendo dalle conoscenze acquisite, permettano una migliore comprensione delle funzioni mentali e delle strutture cerebrali coinvolte dalle varie funzioni sia nella normalità che nella patologia. Nella pratica clinica neurologica e psichiatrica questo è passato negli ultimi anni attraverso lo sviluppo di diverse metodologie informatiche e statistiche tese a migliorare la sensibilità, la specificità e l'accuratezza della diagnosi per immagini funzionali nelle diverse malattie. Inoltre, l'allungamento delle aspettative di vita nei paesi occidentali ha portato in primo piano l'importanza sociale e l'impatto economico dei disturbi neurodegenerativi legati all'età. Nei paesi in cui una attenta valutazione del rapporto costi e benefici è tenuta in seria considerazione, tutti gli studi indicano nell'applicazione diagnostica delle neuroimmagini un fattore capace di incidere notevolmente nell'abbattimento dei costi per giungere ad una corretta diagnosi. L'accuratezza diagnostica viene così a rivestire un ruolo centrale per la diffusione e l'utilizzo della PET e della SPECT in Neurologia.

* Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione, CNR, Roma e Padova.

** Dipartimento di Informatica e Scienze dell'Informazione (DISI - IFOM), Università degli Studi di Genova.

Nei paragrafi successivi verranno revisionati e discussi brevemente i software per l'estrazione e la gestione dei dati più utilizzati nell'imaging funzionale. Verranno inoltre descritte le strategie statistiche maggiormente impiegate e quelle miranti a consentire una migliore visione d'insieme delle funzioni cerebrali. Questa analisi non mira a fornire una trattazione esaustiva delle complesse problematiche statistiche legate alle neuroimmagini ma piuttosto a servire come introduzione al lettore sia agli strumenti minimi per valutare criticamente le differenze tra i vari sistemi impiegati sia alle basi concettuali per stimolare l'approfondimento dell'argomento.

SOFTWARE DI STANDARDIZZAZIONE SPAZIALE

Uno degli obiettivi che i software di nuova generazione devono perseguire è di essere sufficientemente semplici nell'applicazione in modo da favorire gli utilizzatori non-specialisti, ma anche sufficientemente complessi negli algoritmi applicativi per consentire una corretta valutazione della variazione dei parametri da esaminare. Il miglioramento della qualità e quantità dei dati funzionali passa attraverso l'identificazione delle varie caratteristiche intrinseche del segnale e la loro successiva elaborazione statistica. Negli anni recenti numerosi software di standardizzazione spaziale tridimensionale sono stati proposti ed alcuni di essi sono stati ampiamente utilizzati sia in ricerca che nella pratica clinica [1-2]. La maggior parte di essi ha un'architettura simile ed essi possono essere suddivisi in software basati sull'analisi dei voxel (es. SPM, NEUROSTAT e BRASS) e quelli basati sull'analisi di regioni anatomico-fisiologicamente predeterminate (es. CBA).

Verrà per primo descritto il software maggiormente diffuso ed utilizzato nel campo delle neuroimmagini (SPM) e verranno in seguito brevemente illustrate le caratteristiche principali di alcuni altri (NEUROSTAT, BRASS, CBA).

SPM

Statistical Parametric Mapping (SPM) [3-4] è un'insieme di metodi di processing e analisi funzionale di dati di neuroimmagini sviluppato presso il Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College of London (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>; <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/spmstats.html>). Il metodo necessita di una piattaforma MATLAB per poter funzionare. Originariamente creato per l'analisi di immagini PET, attualmente SPM è in grado di analizzare anche dati di risonanza magnetica funzionale oltre che dati SPECT.

L'analisi può essere condotta sia mediante una precisa ipotesi a priori sulla topografia di un fenomeno che si vuole studiare oppure senza ipotesi

topografiche a priori. Nel secondo caso l'analisi statistica degli esperimenti di mappatura funzionale deve stimare l'effetto sperimentale indotto contemporaneamente in ogni voxel e in modo indipendente dagli altri.

I metodi che vengono utilizzati per studiare i dati voxel per voxel sono principalmente parametrici: si assumono specifiche distribuzioni di probabilità e si fanno specifiche ipotesi in termini di modelli assunti per i parametri non noti di queste distribuzioni. I parametri vengono poi stimati e viene creata una statistica che contrasti l'ipotesi nulla. Prima di entrare nei dettagli di questo software è bene sottolineare il fatto che SPM crea un'analisi statistica lavorando su tutti i voxel in modo indipendente e simultaneo con differenti parametri per ogni voxel. Il voxel rappresenta l'unità tridimensionale in cui l'immagine volumetrica del cervello può essere suddivisa. In SPM l'immagine di un cervello contiene circa 200.000 voxel.

L'analisi SPM si svolge eseguendo un pre-processing spaziale (riallineamento e coregistrazione delle immagini, normalizzazione spaziale e smoothing) seguito dalla creazione e stima di un modello statistico. È importante sottolineare come questi passaggi siano comuni, con le differenze del caso, ad ogni software di standardizzazione tridimensionale.

Pre-processing spaziale

Il riallineamento è utilizzato per correggere i movimenti dei soggetti in una serie temporale di immagini. Questo è importante sia perché quando si vogliono identificare aree cerebrali che appaiono attivate può non essere possibile diminuire o eliminare gli artefatti causati dal movimento sia perché la sensibilità dell'analisi è determinata dalla quantità di rumore di fondo residuo in una serie di immagini.

Gli step necessari alla correzione del movimento consistono nella registrazione, ossia la determinazione dei sei parametri (tre per le traslazioni lungo gli assi x, y, z e tre per le rotazioni attorno a questi assi) che descrivono sia la trasformazione del corpo rigido (la testa) tra ogni immagine della serie temporale e una della stessa serie presa come riferimento che il ricampionamento di ogni immagine in base ai parametri determinati dalla trasformazione.

Quest'ultimo, la coregistrazione, è utilizzato per allineare il set di immagini funzionali ad un secondo set di immagini, tipicamente a risoluzione maggiore, con modalità diverse. La coregistrazione può essere effettuata sullo stesso individuo o su individui diversi utilizzando le stesse immagini funzionali o coregistrandole con immagini anatomiche (tipicamente la Risonanza Magnetica).

Normalizzazione spaziale

Spesso è necessario trasformare le immagini contenenti i dati dallo spazio 'individuale' ad uno spazio standard di riferimento. Le ragioni per utilizzare uno spazio standard di riferimento sono diverse. In primo luogo si aumenta il potere statistico dell'analisi poiché si avrebbe la possibilità di ritrovare attivazioni in zone uguali in seguito allo svolgimento di un determinato compito. La seconda ragione è che questo passaggio permette di paragonare gruppi di soggetti diversi, ad esempio confrontare un gruppo di pazienti con un gruppo di soggetti normali.

La terza ragione è la possibilità di localizzare le aree cerebrali di interesse (ad esempio quelle attivate in seguito allo svolgimento di un determinato compito). Lo spazio di riferimento standard utilizzato dalla maggior parte dei ricercatori è quello di Talairach e Tournoux [5].

Lo smoothing

Lo smoothing gaussiano è utilizzato per diversi motivi. Prepara i dati per l'inferenza statistica, aumentando il rapporto segnale-rumore del set di immagini e il potere statistico dell'analisi in quanto diminuisce le differenze anatomiche tra i cervelli di soggetti diversi. Il kernel o nucleo per lo smoothing definisce la forma della funzione usata per trovare il valore medio dei voxel vicini. Il kernel gaussiano è dunque il kernel che ha la forma di una curva gaussiana. Normalmente l'ampiezza della Gaussiana è definita in termini della deviazione standard; quando invece la gaussiana è utilizzata per lo smoothing si sceglie un'altra grandezza per caratterizzarla: la FWHM (Full Width at Half Maximum) che rappresenta l'ampiezza del kernel a metà dell'altezza massima della Gaussiana.

Lo step dello smoothing è altamente criticabile da chi tenta in ogni modo di migliorare la risoluzione spaziale delle immagini e per chi svolge analisi di immagini in cui le attivazioni siano di pochi voxel in alcune zone cerebrali. La ragione sta nel fatto che l'idea dello smoothing è quella di rimpiazzare i valori di intensità entro ogni voxel con una media pesata (determinata dal kernel gaussiano centrato nel voxel in questione) che tenga conto dei valori dei voxel vicini.

Questo significa che se si ha per esempio un'attivazione di pochi voxel in una zona di interesse e nulla o piccola in quelli attorno, l'applicazione di uno smoothing alto comporta il rischio di perdere quelle poche attivazioni importanti. È molto importante dunque il valore di FWHM che si sceglie per il kernel, avendo cura di sceglierlo di dimensioni pari o inferiori all'ampiezza dell'attivazione che stiamo cercando. Lo smoothing di default in SPM è di 12 mm. Tale valore per le immagini SPECT e PET può essere accettabile essendo le zone di interesse mediamente estese, mentre per le

immagini di Risonanza Magnetica in cui facilmente vi possono essere zone con limitata estensione potrebbe essere troppo grande.

L'analisi Statistica in SPM

L'analisi statistica di SPM si compone dei seguenti step:

- analisi della varianza di ogni voxel separatamente;
- calcolo della t di Student dai risultati ottenuti per ogni voxel separatamente;
- calcolo della variabile standardizzata Z corrispondente alla t ;
- costruzione della immagine della statistica t ;
- correzione per la significatività di t .

Supponiamo di avere un certo numero di scan di un soggetto singolo che ha svolto compiti di difficoltà diverse. Il grado di difficoltà del compito svolto nel suo insieme rappresenta una covariata del nostro problema. Per ogni volume cerebrale acquisito, il compito svolto ha una certa difficoltà e il valore del voxel sotto esame cambia in base ad esso. Poiché SPM analizza ogni voxel in modo indipendente l'uno dall'altro, lo stesso processo verrà poi ripetuto per tutti i voxel contenuti nel cervello. Se ripartassimo in un grafico l'andamento dei valori del singolo voxel in funzione della covariata, troveremmo un andamento che possiamo ipotizzare lineare. SPM utilizza la notazione matriciale che generalizza il problema formulato e permette di introdurre la matrice di progetto. L'utilità della notazione matriciale sta nel fatto che essa semplifica il problema di trovare la miglior retta che si adatti ai nostri dati. Utilizzando il metodo dei minimi quadrati è poi possibile determinare i parametri caratteristici della retta cercata. Tuttavia, la ricerca del best-fit permette di trovare quale sia la miglior retta che meglio rappresenti i nostri dati, ma non dimostra la veridicità dell'ipotesi fatta di andamento lineare. Per verificare se tale ipotesi sia corretta o meno, occorre testarla contro l'ipotesi nulla (in questo caso l'ipotesi di non relazione tra le grandezze valore del voxel e complessità del compito svolto), e ciò viene fatto mediante il test di ipotesi t , equivalente ad un test di correlazione non nulla tra covariata e valore del voxel.

Se si ha a che fare con più di una covariata, come potrebbe essere ad esempio il caso in cui, oltre a voler valutare la correlazione del valore del voxel con il grado di difficoltà di un compito, si voglia valutare anche la sua correlazione con un test (ad esempio un test cognitivo, come il Mini-Mental State Examination, MMSE), si aggiungerà una colonna contenente i valori del test (nell'esempio MMSE) alla matrice di progetto.

La situazione diventa invece più complicata nel momento in cui si aggiungano delle condizioni al nostro modello. È il caso ad esempio dello studio degli effetti di un farmaco su un paziente, in cui le condizioni potrebbero essere quella di somministrazione del farmaco (I condizione) o

meno (II condizione). I principi applicati fin qui possono essere utilizzati per analizzare gli effetti delle condizioni (tramite l'ANOVA in questo esempio) per mezzo del Modello Generale Lineare.

Global Changes: Proportional Scaling versus ANCOVA

Il flusso ematico cerebrale globale (gCBF) varia sia da soggetto a soggetto che, nello stesso soggetto, nel tempo. Poiché la misura qualitativa di attività regionale viene usata come indicatore del flusso sanguigno cerebrale regionale (rCBF), i cambiamenti nell'attività globale riflettono cambiamenti sia nelle dosi somministrate che nella frazione di tracciante radioattivo che arriva al cervello. Perciò i cambiamenti del rCBF misurati attraverso le diverse condizioni sperimentali (misurati dunque in tempi diversi e tra soggetti diversi) sono confusi dai cambiamenti globali. La misura adeguata del flusso cerebrale globale è calcolata come media del flusso regionale attraverso tutti i voxel intracerebrali. Per tenere conto degli effetti del gCBF possono essere adottati due metodi:

- la via concettualmente più semplice è quella che permette di 'aggiustare' i dati scalando i valori per tutti gli scan in modo che abbiano lo stesso gCBF, scelto come 50 (in relazione al gCBF di un adulto di mezza età che è appunto di circa 50cc./100gr./min.). Questa tecnica, nota come *proportional scaling*, permette di avere un valore corretto del rCBF nel voxel *k*, che viene poi usato come nuovo dato su cui effettuare l'analisi successiva;

- un approccio più rigoroso rispetto al *proportional scaling* è quello dell'ANCOVA, ossia quello di creare un modello che tenga conto degli effetti del gCBF sull'rCBF. Gli autori di SPM propongono un modello di relazione lineare tra flusso regionale e flusso globale.

Su quale metodo adottare tra il *proportional scaling* e l'ANCOVA si è molto dibattuto e ancora oggi non si è giunti ad una scelta univoca. La scelta va fatta di volta in volta in base al tipo di studio che si vuole fare. Nel caso di studio di attivazione per singolo soggetto, in condizioni tali per cui la dose di radioattivo somministrato sia costante, l'ANCOVA è preferibile al *proportional scaling*. Per un esperimento con più soggetti, utilizzando sempre lo stesso scanning, lo stesso protocollo e lo stesso dosaggio di radioattivo, l'ANCOVA è ancora il metodo più appropriato. In generale l'ANCOVA è il metodo raccomandato per gli studi con più soggetti a meno che le differenze nel gCBF siano grandi (come nei casi in cui vi sia molta variabilità di tracciante iniettato), mentre il *proportional scaling* risulta più appropriato nei casi in cui si voglia studiare il singolo soggetto.

I valori di rCBF corretti per ANCOVA o *Proportional scaling* sono utili per generare grafici che mostrino la natura di un determinato effetto,

una volta che siano stati eliminati gli effetti di disturbo. Per questo motivo SPM divide i parametri del modello per ogni voxel in effetto di interesse e effetto di non interesse, con la corrispondente suddivisione della matrice di progetto.

Studio parametrico

Consideriamo il caso in cui una singola covariata di interesse venga misurata, come potrebbe essere ad esempio una variabile fisiologica o il punteggio relativo ad una determinata performance. Desideriamo individuare le regioni in cui il rCBF sia altamente correlato con la covariata tenendo conto degli effetti del cambiamento del gCBF. Allora un semplice modello da usare in questo caso è quello della regressione multipla con due covariate. Ciò che viene determinato da SPM è la pendenza del piano di regressione nella direzione in cui il punteggio aumenta e tale pendenza è l'unico effetto di interesse per SPM. Per questo motivo occorre un solo vettore di contrasto (necessario a specificare quale condizione o covariata si vuole analizzare) per il calcolo della t e, precisamente, +1 se il flusso regionale aumenta all'aumentare del punteggio e -1 se il flusso regionale diminuisce all'aumentare del punteggio. La covariata relativa al flusso globale è una covariata di disturbo che in SPM appare in una colonna della matrice di progetto. Spesso ci sono altre covariate di disturbo in aggiunta al gCBF, che possono essere aggiunte al modello e che appaiono nella matrice di progetto come colonne adiacenti a quella del gCBF. Queste covariate di disturbo vengono chiamate 'nuisance' variable e sono, ad esempio, l'età o gli anni di scolarità in uno studio di correlazione tra il punteggio di un test cognitivo e la perfusione cerebrale.

Modelli nel caso di più soggetti

Spesso gli effetti dei cambiamenti del rCBF sono difficili da interpretare, tanto che risulta necessario estendere l'analisi a diversi soggetti per trovare evidenze statisticamente significative di un effetto indotto sperimentalmente. Inoltre, l'uso di un campione di soggetti permette di estendere l'inferenza statistica alla popolazione da cui il campione di soggetti è stato estratto. Ipotizzando che tutti i soggetti rispondano allo stesso modo eccetto che per una variazione nel rCBF, per ogni voxel si può applicare quanto detto sopra utilizzando per l'analisi il maggior numero possibile di essi.

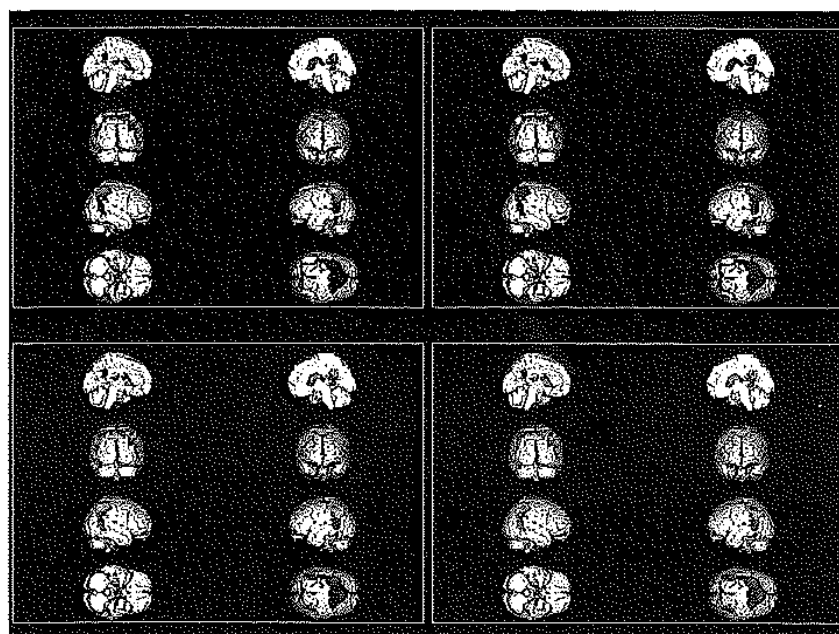


FIG. 1. Rappresentazione sulle superfici mediali, posteriore ed anteriore, laterale destra e sinistra ed inferiore e superiore in SPM dei cluster di voxel in cui risultano differenze significative di flusso tra un gruppo di soggetti di controllo e pazienti con la malattia di Alzheimer in fase avanzata.

NEUROSTAT

NEUROSTAT [6] è un software per immagini neurologiche che include programmi per studi di attivazione cerebrale, confronti tra gruppi, proiezioni stereotassiche di superficie e di coregistrazione SPECT-MRI-PET. La standardizzazione anatomica è effettuata da un algoritmo matematico che identifica la localizzazione della linea bicommissurale di un'acquisizione sulla linea sagittale mediale riallineando in questo modo le immagini in ogni individuo. Le differenze regionali tra le immagini dei diversi soggetti e quelle di un atlante cerebrale standard sono minimizzate automaticamente da tecniche di scaling lineare e di warping non lineare. Le immagini originali sono quindi riformattate in un'immagine stereotassica che attenua le variazioni anatomiche tra soggetti diversi [7-9]. Per l'interpretazione delle immagini NEUROSTAT utilizza una proiezione stereotassica tridimensionale in superficie in modo da rappresentare sulla corteccia cerebrale le variazioni di flusso e/o metabolismo.

Il software calcola anche lo z-score per identificare le differenze statistiche fra le diverse immagini o tra diversi database. Un sistema di coordinate stereotassiche consente anche la precisa localizzazione anatomica del segnale.

La standardizzazione spaziale eseguita da NEUROSTAT è stata recentemente validata in un gruppo di soggetti normali comparandola con SPM e prendendo come riferimento anatomico la Risonanza Magnetica. Lo studio ha dimostrato differenze minime tra i due metodi [10-11].

Neurostat è un freeware disponibile per i vari sistemi operativi e scaricabile dal sito <http://128.95.159.66/~Download>.

BRASS

BRASS [12-16] è un software di standardizzazione che permette di confrontare con una procedura automatica immagini di pazienti con un template tridimensionale di soggetti normali. Le variazioni sono localizzate e quantificate sulla base dell'analisi dei singoli voxel. I voxel messi in evidenza possono essere valutati statisticamente usando il criterio delle deviazioni standard o all'interno di una mappa tridimensionale sulla base di regioni di interesse. BRASS è attualmente in grado di analizzare molti tipi di immagini che utilizzano ^{99m}Tc -HMPAO e ^{99m}Tc -ECD per il flusso ematico, ^{123}I -IBZM e ^{123}I -FP-CIT (DAT) per i recettori della dopamina e ^{18}F FDG-PET per il metabolismo.

Durante gli ultimi anni molti gruppi di ricerca hanno raccolto database di pazienti e controlli acquisendoli con modalità differenti. Al momento BRASS è in grado di fornire 19 template per l'FDG da 4 scanner diversi, 15 template di SPECT perfusionale acquisiti con i due traccianti sopramenzionati e con 6 differenti gamma camere, e 18 template per i trasportatori della dopamina acquisiti con 4 traccianti diversi e 5 gamma camere diverse. In totale sono disponibili 52 database allo scopo di potere avere accesso per le proprie analisi a gruppi più allargati di soggetti di controllo. La disponibilità di database di questo tipo e della conseguente organizzazione trasversale incoraggia la collaborazione tra vari centri allo scopo di migliorare l'analisi statistica ed abbattere i costi per la costituzione di database dedicati.

Il lato negativo di questo tipo di approccio è rappresentato dalla non-omogeneità nei diversi centri delle gamma camere utilizzate, e dai protocolli di somministrazione dei radioisotopi e di acquisizione delle immagini. Questo rende delicata la condivisione dei database e richiede una correzione dei dati grezzi ed una gestione del paziente estremamente rigorosi in modo da rendere gli studi omogenei tra di loro.

Per poter disporre dei suddetti template bisogna collegarsi al sito www.hermesmedical.com e farne richiesta direttamente alla software house.

CBA

Il Computerised Brain Atlas (CBA) è un atlante originariamente sviluppato da Greitz et al. [17], e applicabile a qualunque modalità di immagine cerebrale. È basato su dati estratti da un cervello criosezionato in combinazione con dati della letteratura. Contiene la descrizione tridimensionale (Volumi di Interesse, VOI) di approssimativamente 400 strutture cerebrali sia anatomiche

che funzionali (Aree di Brodmann). Le immagini sono normalizzate nello spazio stereotassico dell'atlante usando trasformazioni polinomiali globali [18] consistenti di traslazioni, rotazioni e scaling lineari su ed attorno ciascuno dei tre assi dell'immagine. Il CBA contiene anche 18 parametri non lineari per deformazioni del cervello che rendono possibile individualizzarne la forma. Il software generalmente lavora in automatico e le differenti immagini sono coregistrate ad un modello standardizzato (template) rappresentato da uno scan di riferimento [18]. Il CBA identificando la superficie cerebrale ed il sistema ventricolare si adatta a queste strutture minimizzando la differenza tra l'intensità dei vari voxel. In seguito deforma e adatta queste strutture massimizzando la misura della similarità per adattarsi al template di riferimento. Il vantaggio maggiore di questa metodologia è che il software in automatico restituisce ogni informazione anatomica e funzionale che sottende alle immagini. La segmentazione del cervello in VOI riduce il numero di variabili per le eventuali analisi statistiche aumentandone la potenza. Negli ultimi anni il software è stato utilizzato sia per studi prettamente metodologici [19-21] sia per studi di ricerca clinica [22-24]

STATISTICA

Poiché la maggior parte delle patologie neurodegenerative, soprattutto nelle loro fasi iniziali, presenta un *continuum* di valori rispetto alla normale fisiologia dell'invecchiamento è necessario sviluppare strumenti statistici estremamente sensibili che siano applicabili a quelle situazioni che costituiscono un'area di confine tra normalità e patologia.

Verranno qui discusse le due modalità principali attraverso le quali i dati restituiti dai software di gestione delle neuroimmagini vengono elaborati statisticamente e forniti gli strumenti conoscitivi essenziali per potersi confrontare con questa complessa problematica [25-27].

ANALISI UNIVARIATA

Nell'analisi univariata è presa in considerazione solamente una variabile. Questa può essere indipendente, come nel caso di studi tra gruppi di soggetti diversi, o dipendente, come nel caso dello stesso soggetto esaminato in due diverse occasioni. In entrambi i casi è possibile descrivere le variabili in termini di media e deviazione standard (i due parametri della distribuzione normale). Nell'ambito delle neuroimmagini le singole variabili (pixel o regioni di interesse) da mettere a confronto tra i vari gruppi di pazienti sono trattate come indipendenti una dall'altra. Dopo avere testato le due medie, devono essere spiegate le eventuali differenze statistiche. L'approccio standard parte dall'assunzione che l'eventuale differenza sia dovuta all'effetto

sperimentale e che le fonti di possibile varianza siano sotto controllo. Questo non è così ovvio negli studi neurofunzionali nei quali sono presenti molte e diverse fonti di varianza. Quindi se vogliamo studiare al meglio queste differenze dobbiamo utilizzare metodologie di analisi che permettano di isolare le diverse componenti della varianza generale.

Il t-test per campioni dipendenti è il metodo più usato per valutare le differenze medie tra due serie di osservazioni sugli stessi soggetti esaminati due volte. Se le serie di osservazioni riguardano soggetti diversi viene usato il t-test per campioni indipendenti.

La ANOVA ad una via viene invece utilizzata quando i gruppi da confrontare sono tre o più. In questi casi nulla può essere fatto per tenere sotto controllo la varianza dovuta a differenze individuali dal momento che non è possibile identificare e sottrarre queste differenze [28].

ANALISI MULTIVARIATA

L'applicazione di modelli statistici multivariati consente di stabilire in modo migliore e basato su principi statistico-matematici più complessi la correlazione funzionale tra diverse zone del cervello. Inoltre protegge maggiormente contro il pericolo di incorrere in errori statistici dovuti all'esecuzione di test multipli [29-33].

Sono correntemente applicate tutta una serie di metodologie statistiche (Analisi Fattoriali, Analisi per Componenti Principali (PCA), analisi discriminante (DA), analisi dei cluster (CA), curve ROC) che mirano sia alla riduzione delle variabili sotto esame, consentendo di facilitare la comprensione delle connessioni funzionali tra aree cerebrali, sia di migliorare la previsione statistica e quindi di individuare migliori strumenti diagnostici.

Il principio che sottende questo tipo di approccio al problema parte dalla considerazione di come l'analisi statistica di parti isolate del cervello vada ad ignorare i rapporti ovvi e reciproci tra le varie sue regioni.

Fino ad oggi la grande maggioranza degli studi riguardanti malattie neurodegenerative e psichiatriche ha riportato risultati ottenuti con indagini statistiche univariate. L'intera storia delle neuroscienze ci insegna che questo non è il caso del cervello in cui interconnessioni e input funzionali sono costantemente presenti ad ogni livello.

L'applicazione di metodologie di statistica multivariata mira a studiare i reciproci rapporti tra diverse aree funzionali e ad impostare l'analisi dei dati su basi molto più robuste ed attendibili di quelle derivanti dal semplice confronto fra singole variabili. Il vantaggio di queste tecniche nasce principalmente dalla possibilità di isolare le distinte componenti che incidono nella misurazione, in particolar modo quelle relative all'errore e quelle legate alle differenze individuali.

L'applicazione di metodologie di analisi multivariata ha dimostrato inoltre di essere in grado di mettere in evidenza network specifici per ogni patologia e di essere superiore all'analisi univariata nell'identificare le regioni del cervello colpite dalle varie malattie [34].

La statistica multivariata consente un'analisi simultanea di variabili multiple dipendenti (es. emisferi, ROI/VOI, cluster di voxel) ed indipendenti (es. sesso o patologia) allo scopo di determinare le reciproche relazioni tra di esse. Questo approccio statistico introduce anche il concetto di un'analisi regionale basata sull'assunzione che siano presenti pattern di correlazione funzionale tra le diverse regioni del cervello e che queste correlazioni influenzino reciprocamente le variabili sotto esame. La possibilità di intercorrelare le variabili e la loro dipendenza statistica rende l'analisi multivariata molto più complessa della corrispondente analisi univariata nella quale è presente solo una variabile alla volta. Dal punto di vista dell'analisi multivariata ogni voxel/VOI è considerato in rapporto all'attività di tutti gli altri voxel/VOI rendendo l'analisi particolarmente appropriata per studi di funzionalità cerebrale.

In genere l'analisi multivariata richiede che il numero di osservazioni (scansioni cerebrali) sia compatibile con il numero di variabili sotto osservazione (es. VOI/ROI, cluster di voxel). Negli studi per neuroimmagini (nei quali le immagini contengono un numero estremamente alto di voxel), questo è molto difficile da ottenere se non attraverso la riduzione del numero di variabili ottenuto con il raggruppamento di esse.

Per risolvere il problema e per descrivere network funzionali e pattern di covarianza tra regioni a livello macro- e microscopico è stata recentemente proposta l'applicazione di vari metodi di covarianza spaziale.

Lo Scaled Subprofile Model, che identifica profili di covarianza topografica è stato applicato allo studio di dati basati su ROI [35-38] e voxel [39], così come in studi sulla malattia di Parkinson [40-42]. Per ridurre il carico computazionale Friston et al. [43] hanno utilizzato l'Analisi per Componenti Principali (PCA) ricorrendo su cluster di voxels precedentemente analizzati e ridotti in numero da un'analisi della varianza. Lo stesso autore ha anche suggerito l'applicazione di una PCA non lineare per rappresentare le modulazioni che un sistema topograficamente distribuito esercita su un altro [44]. La riduzione del carico di informazioni è stato anche perseguito da Jones et al. che hanno analizzato con la Singular Value Decomposition gruppi separati di macrovoxel [45]. La Partial Least Squares è stata utilizzata per la sua semplicità computazionale per mediare tra l'analisi univariata ed i metodi di statistica multivariata per eigenimage [46] e la Analisi per Componenti Indipendenti è stata proposta per analizzare soggetti normali [47] e pazienti con la malattia di Alzheimer [48]. La PCA è stata recentemente utilizzata nello studio della malattia di Parkinson [42], nella depressione maggiore [34] e in un gruppo di soggetti normali [49-50] fornendo risultati promettenti. Recentemente Habeck et al. [51] hanno introdotto l'Ordinal

Trend Analysis che descrive la connettività funzionale tenendo in unica considerazione le variabili del disegno sperimentale.

Tutti gli studi citati hanno cercato di superare il concetto di segregazione funzionale derivante dalla analisi separata delle variabili interpretando i risultati nell'ottica di una conoscenza più approfondita dei circuiti cerebrali e quindi da un punto di vista olistico.

MULTIVARIATE ANALYSIS OF VARIANCE (MANOVA)

L'analisi multivariata è una variante dell'ANOVA ed è utilizzata quando il disegno sperimentale include una o più variabili categoriali indipendenti (es. gruppi e/o sesso) e due o più variabili dipendenti continue (es. flusso nelle VOI). Oltre a verificare se le variazioni nella variabile indipendente abbiano un effetto significativo sulle variabili dipendenti il metodo cerca anche di identificare le interazioni tra variabili indipendenti e le associazioni tra quelle dipendenti.

ANOVA e MANOVA possono inoltre essere usate con una (o più) variabile di controllo, chiamata covariata (ANCOVA e MANCOVA). La variabile di controllo è usata per verificare che gli effetti principali e le interazioni fra le variabili categoriali e una o più variabili continue dipendenti non siano ad essa attribuibili. Ad esempio l'età dei soggetti può essere usata come covariata per stimare correttamente le differenze di gruppo in studi di perfusione. ANCOVA e MANCOVA sono usate per tenere sotto controllo fattori che non possono essere randomizzati ma che sono invece misurati su una scala ad intervalli. Tenere sotto controllo una o più covariate riduce gli errori ed aumenta l'affidabilità statistica del disegno sperimentale [28].

Discriminant function analysis

L'analisi discriminante viene eseguita a livello di gruppi di soggetti per stimare quali siano le variabili che, singolarmente o insieme, meglio discriminano i gruppi sotto osservazione, quindi la DA studia la corrispondenza tra i raggruppamenti così ottenuti con quelli usati nella costituzione dei gruppi sotto osservazione (es. gruppi ricavati da esami SPECT/PET messi a confronto con la diagnosi clinica). L'obiettivo principale è di costruire dei criteri per potere assegnare le osservazioni future ad uno dei gruppi e minimizzare le possibilità di errore diagnostico.

La DA individua, fra le variabili, quelle migliori nel separare i singoli casi in due o più gruppi. Se questa separazione sarà efficace, vi sarà una completa corrispondenza tra il criterio diagnostico e il risultato dell'analisi, generando alta sensibilità e specificità.

Il proposito dell'analisi discriminante è di indagare le differenze tra gruppi, determinare la via più conveniente per distinguerli, eliminare le variabili che hanno una scarsa correlazione con le distinzioni tra gruppi, classificare i casi nei vari gruppi e verificare l'ipotesi osservando se i singoli casi sono classificati come ipotizzato [28, 52].

Clustering

L'analisi dei cluster ha come scopo l'organizzazione dei dati osservati in strutture significative. Si può applicare sia nello studio delle variabili che in quello di casi o soggetti [57-58].

Il K-means clustering è utilizzato per creare k gruppi di individui basandosi sui dati di uno o più variabili. Divide una serie di casi in un numero prelezionato di gruppi, massimizzando le differenze tra i gruppi stessi e minimizzando quelle intra-gruppo. Dal momento che si concentra nella riduzione della somma dei quadrati all'interno dello stesso gruppo, la CA si può definire come un'analisi della varianza multivariata nella quale i gruppi non sono conosciuti a priori. Il successivo confronto tra questa classificazione e quella delle relative diagnosi cliniche pregresse, permette di verificare la validità di una (o più) variabili.

ROC

L'abilità di un test diagnostico di identificare i casi patologici è conosciuta come "sensitivity" e, all'opposto, l'abilità di individuare correttamente i casi normali, come "specificity". A causa delle problematiche metodologiche è probabile che alcuni casi siano incorrettamente classificati diminuendo l'una o l'altra delle 2 abilità. L'andamento di sensitivity e specificity in funzione del criterio adottato per la decisione si può studiare tramite la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) [53-56].

La curva ROC è un semplice grafico della proporzione di successi (sensività) in funzione dei falsi positivi, cioè del numero di casi normali classificati come patologici. Il raggiungimento di una alta percentuale di successi è normalmente accompagnato da un aumento parallelo dei falsi allarmi: ad ogni aumento in sensibilità del test corrisponde una diminuzione della specificità. Ciò accade perché la curva di distribuzione dei casi non patologici quasi sempre si sovrappone a quella dei patologici: muovendo sull'asse delle ascisse il punto di cut-off aumentano entrambe le percentuali. Se si rappresentano graficamente i successi/insuccessi per diversi cut-off avremo la possibilità di comprendere quanto valido sia il nostro test: più la curva che si ottiene è vicina al bordo superiore sinistro dello spazio ROC e più è accurato il test. D'altra parte più la curva si avvicina alla bisettrice

ESEMPI di CURVE ROC

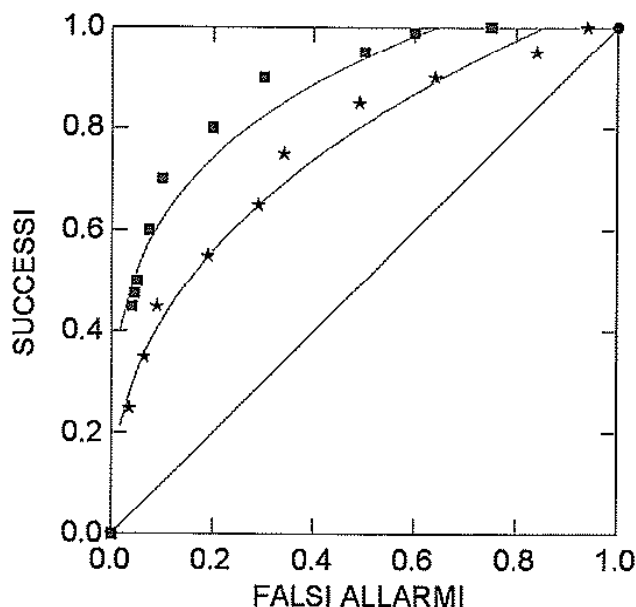


FIG. 2. Due esempi di curve ROC, corrispondenti a 2 test diversi, generate tramite il disegno di diverse coppie di punti successi/falsi-allarmi. Ciascuna coppia deriva da un cambiamento della soglia di decisione per la presenza di malattia. Più la curva si avvicina all'angolo sinistro e migliore risulterà il potere discriminante del test. Più la curva si avvicina alla diagonale e peggiore è il test. Il test rappresentato dai quadrati risulta pertanto migliore dell'altro (stelle). Sulla base della curva ROC di un determinato test, il clinico può prevedere, sulla base del criterio scelto, quale probabilità di successi e/o di falsi allarmi potrà ottenere.

dello stesso spazio e meno il test è accurato. La sensibilità del test è anche misurata dall'estensione dell'area compresa sotto la curva. La costruzione di diverse curve ROC per ciascuna variabile o test studiato permetterà di studiare quale sia il migliore da un punto di vista diagnostico.

PCA

L'analisi per componenti principali (PCA) è un'analisi basata esclusivamente sui dati grezzi (i.e. non ci sono modelli o ipotesi *a priori*) che raggruppa un numero di variabili tra loro correlate in un numero inferiore di fattori chiamati componenti principali [59-61]. Nel caso che questi fattori siano ruotati essi risulteranno tra loro non correlati. La PCA non crea effetti che non siano presenti nei dati originali e non perde informazioni. Le componenti estratte spiegano quanta più varianza possibile. Le prime componenti principali trovate sono responsabili per la più alta percentuale della varianza dei dati ed ognuna delle componenti successive descrive una porzione decrescente della variabilità rimanente. Le componenti sono delle

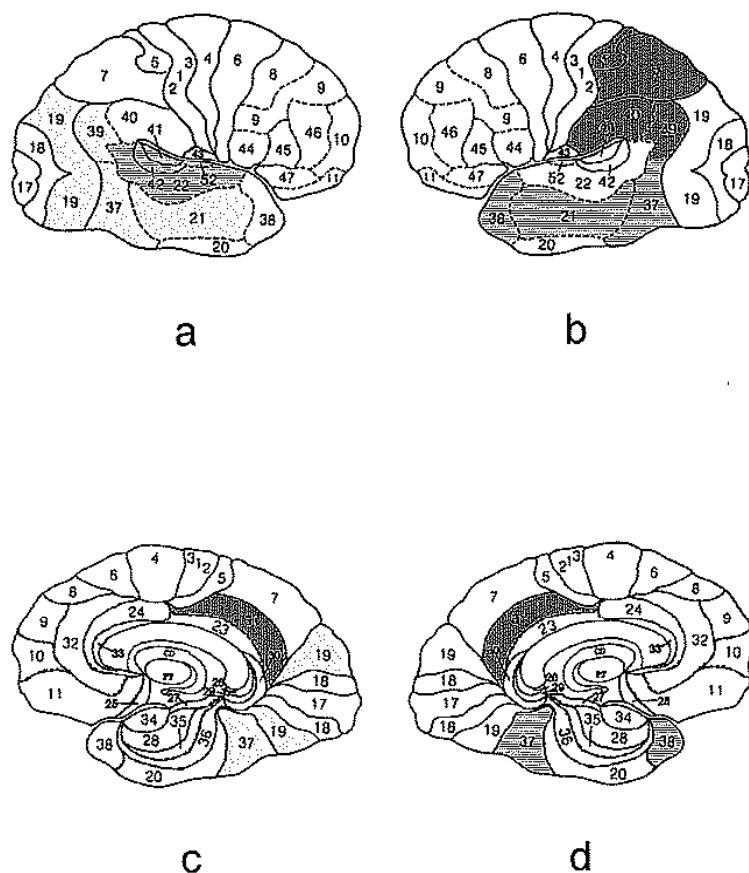


FIG. 3. Nella figura sono riportati 3 fattori in cui sono state trovate delle diminuzioni di flusso tra soggetti di controllo e pazienti con malattia di Alzheimer in forma lieve. Le aree riportate sono quelle maggiormente rappresentative del fattore. Ciascun fattore è indicato con una tessitura diversa. a = superficie laterale destra; b = superficie laterale sinistra; c = lato mediale destro; d = lato mediale sinistro.

combinazioni lineari delle variabili esaminate, così come ogni variabile è una combinazione lineare delle stesse componenti.

Questo approccio introduce il concetto dell'analisi regionale basata sull'assunzione che esistono fra le diverse aree cerebrali modelli correlati di flusso e/o di metabolismo e che queste correlazioni interferiscono reciprocamente con le funzioni delle differenti regioni. La PCA classifica le interazioni tra le regioni di ogni soggetto e garantisce che vengano tenute in considerazione le correlazioni tra regioni. Questo ha consentito finora lo svolgimento di ricerche atte ad identificare i network sottendenti la normale neurofisiologia ed alcune patologie [34, 42, 49, 50, 62].

Un ulteriore vantaggio di tale approccio è che permette lo studio dei rapporti tra regioni anatomicamente separate ma fisiologicamente correlate. L'applicazione della PCA alle VOI permette la riduzione del numero di variabili attraverso il loro raggruppamento in fattori. Tale riduzione diminuisce il numero dei test statistici da eseguire, aumentando quindi la potenza del disegno sperimentale. Questa ultima caratteristica della PCA può assumere

un'importanza notevole nell'analizzare condizioni patologiche nelle quali sequenze metaboliche integrate sono coinvolte nel processo patologico.

CONNETTIVITÀ FUNZIONALE

La connettività funzionale implica che una serie di attività processate da determinate regioni cerebrali siano sincrone con quelle di altre regioni e che queste regioni condividano un significativo numero di neuroni le cui interazioni dinamiche avvengano simultaneamente. Aree correlate avranno sia perfusione che attività neuronali correlate. La connettività funzionale è quindi un semplice concetto che descrive le correlazioni che caratterizzano i sistemi cerebrali distribuiti.

Il ruolo funzionale giocato da ogni componente (neurone) di un sistema interconnesso (cervello) è ampiamente definito dalle sue connessioni. Le connessioni estrinseche tra aree corticali non sono continue ma avvengono in cluster o "a macchia" (la così detta segregazione funzionale, nella quale si pensa che le cellule con analoghe proprietà funzionali siano raggruppate insieme).

D'altra parte l'integrazione funzionale avviene attraverso le interazioni tra aree funzionalmente segregate risolvendosi in un effetto generale di connettività funzionale nel cervello. La connettività funzionale caratterizza sistemi cerebrali distribuiti ed implica correlazioni temporali tra eventi neurofisiologici.

La segregazione funzionale è normalmente studiata tramite analisi univariata mentre l'integrazione funzionale è meglio analizzata da metodologie statistiche multivariate [63].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Houston A.S., Kemp P.M., Macleod M.A., Francis T.J.R., Colohan H.A., and Matthews H.P., Use of significance image to determine patterns of cortical blood flow abnormality in pathological and at-risk groups, *J. Nucl. Med.* 1998; 39: 425-430.
- [2] Imran M.B., Kawashima R., Awata S., Sato K., Kinomura S., Ono S., Yoshioka S., Sato M., and Fukada H., Parametric mapping of cerebral blood flow deficits in Alzheimer's disease: a SPECT study using HMPAO and image standardization technique, *J. Nucl. Med.* 1999; 40: 244-249.
- [3] Friston K., Holmes A., Worsley K., Poline J., Frith C., Frackowiak R., Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach, *Human Brain Mapping* 1995; 2: 189-210.
- [4] Friston K.J., Ashburner J., Poline J.B., Frith C.D., Heather J.D., Frackowiak R.S.J., Spatial Registration and Normalization of Images, *Human Brain Mapping* 1995; 2: 165-189.

- [5] Talairach J. and Tournoux P., Co-planar stereotaxic atlas of the human brain, New York: Thieme Medical, 1988.
- [6] Minoshima S., Berger K.L., Lee K.S., Mintun M.A., An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images, *J. Nucl. Med.* 1992; 33: 1579-1585.
- [7] Minoshima S., Frey K.A., Koeppe R.A., Foster N.L., Kuhl D.E., A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET, *J. Nucl. Med.* 1995; 36: 1238-1248.
- [8] Bartenstein P., Minoshima S., Hirsch C., Buch K., Willoch F., Mösch D., Schad D., Schwaiger M., and Kurz A., Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT, *J. Nucl. Med.* 1997; 38: 1095-1101.
- [9] Hirsch C., Bartenstein P., Minoshima S., Mösch D., Willoch F., Buch K., Schad D., Schwaiger M., and Kurz A., Reduction of regional cerebral blood flow and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: evaluation of an observer-independent analytic approach, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1997; 8: 98-104.
- [10] Hosaka K., Ishii K., Sakamoto S., Sadato N., Fukuda H., Kato T., Sugimura K., Senda M., Validation of anatomical standardization of FDG PET images of normal brain: comparison of SPM and NEUROSTAT, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005; 32: 92-97.
- [11] Ishii K., Willoch F., Minoshima S., Drzezga A., Ficaro E.P., Cross D.J., Kuhl D.E., Schwaiger M., Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains, *J. Nucl. Med.* 2001; 42: 548-557.
- [12] Radau P.E., Slomka P.J., Julin P., Svensson L., Wahlund L.O., Automated segmentation and registration technique for HMPAO-SPECT imaging of Alzheimer's patients, *Proc. SPIE: Image Processing 2000*; 3979: 372-384.
- [13] Radau P.E., Slomka P.J., Julin P., Svensson L., Wahlund L.O., Constrained, localized warping reduced registration errors due to lesions in functional neuroimages, *Proc. SPIE: Image Processing 2001*; 4322: 588-601.
- [14] Van Laere K., Koole M., Versijpt J., Vandenberghe S., Brans B., D'Asseler Y., De Winter O., Kalmar A., Dierckx R., Transfer of normal 99mTc-ECD brain SPET databases between different gamma cameras, *Eur. J. of Nucl. Med.* 2001; 28: 435-449.
- [15] Van Laere K., Versijpt J., Audenaert K., Koole M., Goethals I., Achten E., Dierckx R., 99mTc-ECD brain perfusion SPET: variability, asymmetry and effects of age and gender in healthy adults, *Eur. J. of Nucl. Med.* 2001; 28: 873-887.
- [16] Van Laere K.J., Warwick J., Versijpt J., Goethals I., Audenaert K., Van Heerden B., Dierckx R., Analysis of Clinical Brain SPECT Data Based on Anatomic Standardization and Reference to Normal Data: An ROC-Based Comparison of Visual, Semiquantitative, and Voxel-Based Methods, *J. Nucl. Med.* 2002; 43: 458-469.
- [17] Greitz T., Bohm C., Holte S., Eriksson L., A computerized brain atlas: construction, anatomical content, and some applications, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1991; 15: 26-38.
- [18] Thurfjell L., Bohm C., Bengtsson, E CBA – an atlas based software tool used to facilitate the interpretation of neuroimaging data, *Comput. Methods Programs Biom.* 1995; 4: 51-71.

- [19] Romanowski C.A., Leslie D.F., Thurfjell L., Ericson K., Stone-Elander S., Construction of a standard reference for PET studies of methionine accumulation using a computerised brain atlas, *Neuroradiology*. 1997; 39: 389-93.
- [20] Barnden L., Kwiatek R., Lau Y., Hutton B., Thurfjell L., Pile K., Rowe C., Validation of fully automatic brain SPET to MR co-registration, *Eur. J. Nucl. Med.* 2000; 27: 147-54.
- [21] Pagani M., Kovalev V.A., Lundqvist R., Jacobsson H., Larsson S.A. and Thurfjell L., A new approach for improving diagnostic accuracy of Alzheimer Disease and Frontal Lobe Dementia utilizing the intrinsic properties of the SPET data set, *Eur. J. Nuc. Med. Mol. Imaging*. 2003; 30: 1481-1488.
- [22] Pagani M., Salmaso D., Ramström C., Jonsson C., Lundqvist R., Thurfjell L., Schnell P.O., Wägnér A., Jacobsson H. and Larsson S.A., Mapping pathological ^{99m}Tc -HMPAO uptake in Alzheimer's Disease and Frontal Lobe Dementia with SPECT, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2001; 12: 177-184.
- [23] Elgh E., Sundstrom T., Nasman B., Ahlstrom R., Nyberg L., Memory functions and rCBF (^{99m}Tc -HMPAO SPET: developing diagnostics in Alzheimer's disease, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2002; 29: 1140-8.
- [24] Pagani M., Högberg G., Salmaso D., Tärnell B., Sanchez-Crespo A., Soares J., Åberg-Wistedt A., Jacobsson H., Hällström T., Larsson S.A., Sundin Ö., Regional cerebral blood flow during auditory recall in 47 subjects exposed to assaultive and non-assaultive trauma and developing or not Post Traumatic Stress Disorder, In press *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2005; 255: 359-365.
- [25] Greenhalgh T., Statistics for the non-statistician. I. Different types of data need different statistical tests, *BMJ* 1997; 315: 364-366.
- [26] Greenhalgh T., How to read a paper: Statistics for the non-statistician. II: "Significant" relations and their pitfalls, *BMJ* 1997; 315: 422-425.
- [27] Greenhalgh T., How to read a paper: Papers that report diagnostic or screening tests, *BMJ* 1997; 315: 540-543.
- [28] Bray, James H. and Scott E. Maxwell (1985), *Multivariate analysis of variance*. Quantitative applications in the social sciences series 54, Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
- [29] Bruning, James L., Kintz, B.L. (1987), *Computational Handbook of Statistics*, Scott Foresman & Co; 3rd edition.
- [30] Girden E.R. (1992), *ANOVA: Repeated Measures*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, Quantitative Applications in the Social Sciences series no. 84.
- [31] Iverson G.R. (1987), *Analysis of variance*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, Quantitative Applications in the Social Sciences series no. 1.
- [32] Turner J.R. (2001), *Introduction to analysis of variance: Design, analysis, and interpretation*, Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
- [33] Winer B.J. (1971), *Statistical principles in experimental design*, 2nd ed., New York: McGraw-Hill.
- [34] Pagani M., Gardner A., Salmaso D., Sánchez-Crespo A., Jonsson C., Jacobsson H., Lindberg G., Wägnér A., Hällström T. and Stig A. Larsson, Principal Component and Volumes of Interest Analyses in Depressed Patients by ^{99m}Tc -HMPAO SPET – A Methodological Comparison, *Eur. J. Nuc. Med. Mol. Imaging* 2004; 31: 995-1004.
- [35] Moeller J.R., Strother S.C., Sidtis J.J., Rottenberg D.A., Scaled subprofile model: a statistical approach to the analysis of functional patterns in positron emission tomographic data, *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 1987; 7: 649-658.

- [36] Moeller J.R., Strother S.C., A regional covariance approach to the analysis of functional patterns in positron emission tomographic data, 1991; 11: A121-35.
- [37] Strother S.C., Anderson J.R., Schaper K.A., Sidtis J.J., Liow J.S., Woods R.P., Rottenberg D.A., Principal component analysis and the scaled subprofile model compared to intersubject averaging and statistical parametric mapping: I. "Functional connectivity" of the human motor system studied with [15O]water PET, *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 1995; 15: 738-753.
- [38] Moeller J.R., Ishikawa T., Dhawan V., Spetsieris P., Mandel F., Alexander G.E., Grady C., Pietrini P., Eidelberg D., The metabolic topography of normal aging, *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 1996; 16: 385-398.
- [39] Moeller J.R., Nakamura T., Mentis M.J., Dhawan V., Spetsieris P., Antonini A., Missimer J., Leenders K.L., Eidelberg D., Reproducibility of regional metabolic covariance patterns: comparison of four populations, *J. Nucl. Med.* 1999; 40: 1264-1269.
- [40] Eidelberg D., Moeller J.R., Dhawan V., Sidtis J.J., Ginos J.Z., Strother S.C., Cedarbaum J., Greene P., Fahn S., Rottenberg D.A., The metabolic anatomy of Parkinson's disease: complementary [18F]fluorodeoxyglucose and [18F]fluorodopa positron emission tomographic studies, *Mov. Disord.* 1990; 5: 203-213.
- [41] Eidelberg D., Moeller J.R., Dhawan V., Spetsieris P., Takikawa S., Ishikawa T., Chaly T., Robeson W., Margouleff D., Przedborski S. *et al.*, The metabolic topography of parkinsonism, *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 1994; 14: 783-801.
- [42] Lozza C., Baron J.C., Eidelberg D., Mentis M.J., Carbon M., Marie R.M., Executive processes in Parkinson's disease: FDG-PET and network analysis, *Hum. Brain. Mapp.* 2004; 22: 236-45.
- [43] Friston K.J., Frith P.F., Frackowiak S.J., Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data set, *J. Cereb. Blood. Flow. Metabol.* 1993; 13: 5-14.
- [44] Friston K., Phillips J., Chawla D., Buchel C., Revealing interactions among brain systems with nonlinear PCA, *Hum. Brain. Mapp.* 1999; 8: 92-97.
- [45] Jones K., Johnson K.A., Becker J.A., Spiers P.A., Albert M.S., Holman B.L., Use of singular value decomposition to characterize age and gender differences in SPECT cerebral perfusion, *J. Nucl. Med.* 1998; 39: 965-973.
- [46] McIntosh A.R., Bookstein F.L., Haxby J.V., Grady C.L., Spatial pattern analysis of functional brain images using partial least squares, *Neuroimage* 1996; 3: 143-157.
- [47] Hu D., Yan L., Liu Y., Zhou Z., Friston K.J., Tan C., Wu D., Unified SPM-ICA for fMRI analysis, *Neuroimage* 2005; 25: 746-755.
- [48] Greicius M.D., Srivastava G., Reiss A.L., Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 4637-4642.
- [49] Pagani M., Salmaso D., Jonsson C., Hatherly R., Jacobsson H., Larsson S.A., Wagner A., Brain regional blood flow as assessed by principal component analysis and 99mTc-HMPAO SPET in healthy subjects at rest – normal distribution and effect of age and gender, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2002; 29: 67-75.
- [50] Zuendorf G., Kerrouche N., Herholz K., Baron J.C., Efficient principal component analysis for multivariate 3D voxel-based mapping of brain functional

- imaging data sets as applied to FDG-PET and normal aging, *Hum. Brain. Mapp.* 2003; 18: 13-21.
- [51] Habeck C., Krakauer J.W., Ghez C., Sackeim H.A., Eidelberg D., Stern Y., Moeller J.R., A new approach to spatial covariance modeling of functional brain imaging data: ordinal trend analysis, *Neural Comput* 2005; 17: 1602-1645.
 - [52] Morrison D.F. (1990), *Multivariate statistical methods*, 3rd ed., New York: McGraw-Hill.
 - [53] Egan J.P. (1975), *Signal detection theory and ROC analysis*, New York Academic Press.
 - [54] McNicol D.A. (1972), *Primer of signal detection theory*, George Allen & Unwin Ltd.
 - [55] Swets J.A. and Pickett R.M. (1982), *Evaluation of diagnostic systems*, New York: Academic Press.
 - [56] Swets J.A., Indices of discrimination or diagnostic accuracy: Their ROCs and implied models, *Psychological Bulletin* 1986; 99: 110-117.
 - [57] Hartigan J.A. (1975), *Clustering algorithms*, New York: John Wiley & Sons.
 - [58] Aldenderfer M.S. and R.K. Blashfield (1984), *Cluster analysis*, Thousand Oaks, CA: Sage Publications, Quantitative Applications in the Social Sciences Series No. 44.
 - [59] Duntelman G.H. (1989), *Principal component analysis*, London: Sage.
 - [60] Pett M.A., Lackey N.R., Sullivan J.J. (2003), *Making Sense of Factor Analysis in Health Care Research: A Practical Guide*, Sage Publications.
 - [61] Weaver J.B., Efficient calculation of the principal components of imaging data, *J. Cereb. Blood. Flow. Metabol.* 1995; 15: 892-894.
 - [62] Strother S.C., Moeller J.R., Sitidis J.J., Rottenberg D.A. (1993), Using principal component analysis to identify a disease independent pattern of cerebral metabolic activation: The reticular activating system? In: *Quantification of Brain Function* (Uemura K., Lassen N.A., Kanno I., Eds: 491-498, Elsevier Science.
 - [63] Friston K.J. (1997), *Analysing brain images: principles and overview*. In: Frackowiak R.S.J., Friston K.J., Frith C.D., Dolan R.J., Mazziotta J.C., eds., *Human brain function*, London: Academic Press: 25-41.

UGO PAOLO GUERRA - FLAVIO NOBILI

SPECT E PET
IN NEUROLOGIA

PÀTRON EDITORE
BOLOGNA 2006

INDICE GENERALE

Prefazione	pag.	7
Introduzione	»	9

1. METODOLOGIA

Apparecchiature		
<i>Gian Luca Poli</i>	»	13
Radiofarmaci per neuroimaging		
<i>Maria Teresa De Cristofaro, Stelvio Sestini</i>	»	29
Traccianti in progress		
<i>Sabina Pappatà</i>	»	67
Metodologia di acquisizione ed elaborazione		
<i>Ugo Paolo Guerra</i>	»	91
Ricostruzione dei dati SPECT: gli algoritmi iterativi verso Filtered BackProjection		
<i>Piero Calvini, Andreas Robert Formiconi</i>	»	107
Introduzione all'analisi statistica delle immagini funzionali		
<i>Marco Pagani, Michela Canfora, Dario Salmaso</i>	»	115

2. FISIOPATOLOGIA E CLINICA

Considerazioni sulla patologia vascolare acuta		
<i>Alberto Papaleo</i>	»	139
Le vasculiti e i test provocativi farmacologici		
<i>Paolo Colamussi</i>	»	157

Copyright © 2006 by Pàtron editore - Quarto Inferiore - Bologna

I diritti di traduzione, riproduzione e adattamento, totale o parziale, effettuati con qualsiasi mezzo (compresi microfilms e copie fotostatiche) sono riservati per tutti i Paesi.

Prima edizione, ottobre 2006

Ristampa:

5 4 3 2 1 0 2011 2010 2009 2008 2007 2006

PÀTRON EDITORE - Via Badini, 12
Quarto Inferiore 40057 Granarolo dell'Emilia (BO)
Tel. 051.767003
Fax. 051.768252
E-mail: info@patroneditore.com
Sito: www.patroneditore.com

Il catalogo generale è visibile nel nostro sito web. Sono possibili ricerche per: autore, titolo, materia e collana. Per ogni volume è presente il sommario e per le novità la copertina dell'opera e una sua breve descrizione

Copertina: Sabrina Rimondini.

DTP: Centro Immagine & C. S.n.c. - Capannori (Lucca)
Stampa: LI.PE. Litografia Persicetana, S. Giovanni in Persiceto - Bologna per conto della Pàtron editore.