

Wczesna diagnostyka wznowy procesu nowotworowego ma kolosalne znaczenie jako czynnik wydłużający przeżycie w przypadku chorych leczonych operacyjnie z powodu guza mózgu. Podstawowe narzędzia diagnostyczne, takie jak tomografia MR (MRI) i tomografia komputerowa (TK), są w tej grupie chorych zawodne, ze względu na wzmocnienie kontrastowe utrzymujące się przy łożu pooperacyjnej do kilku tygodni po operacji. Spektroskopia  $^1\text{H}$  MR dostarcza w takich przypadkach dodatkowych danych, które wspomagają diagnozowanie.

Istotną kwestią w diagnostyce jest wyłączenie wszelkich potencjalnych źródeł błędów. W przypadku spektroskopii protonowej służy temu wykorzystanie w analizie widm  $^1\text{H}$  MR, metody niezależnej od operatora i automatycznego systemu interpretacji danych.

Takim automatycznym systemem interpretacji i klasyfikacji danych jest sieć neuronowa. Analizie poddano 48 widm protonowych zarejestrowanych z okolicy łożu pooperacyjnej po wycięciu gwałtownych złośliwych (astrocytoma anaplasticum) oraz 24 widma otrzymane z okolicy łożu po usunięciu guzów typu glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme). Grupę porównawczą stanowiło 18 zdrowych ochotników. Widma  $^1\text{H}$  MR zostały zarejestrowane przy użyciu sekwencji PRESS z obszarów o objętości  $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}^3$  i przy zastosowaniu następujących parametrów:  $\text{TR}=1\,500 \text{ ms}$ ,  $\text{TE}=35 \text{ ms}$  i  $100 \text{ Acq}$ . Rozdział widm przeprowadzono półautomatyczną metodą drugiej pochodnej.

Celem pracy było poznanie zasad decyzyjnych sieci neuronowych, przygotowanie danych uczących do procesu klasyfikacji. Porównano zdolności klasyfikacyjne dwóch sieci wielowarstwowych uczonych algorytmem wstecznej propagacji błędów oraz algorytmu opartego na logice rozmytej (Simplified Fuzzy Adaptive Resonance Map, SFAM). Uzyskane wyniki wskazują, że proste algorytmy uczenia pozwalają

# Zastosowanie sieci neuronowych i spektroskopii $^1\text{H}$ MR *in vivo* w rozpoznawaniu guzów mózgu

*An application of neural networks and  $^1\text{H}$  MR in vivo spectroscopy in brain tumors recognition*

Kamil Gorczewski, Maria Sokół

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej, Oddział w Gliwicach

Wczesna diagnostyka wznowy procesu nowotworowego ma kolosalne znaczenie jako czynnik wydłużający przeżycie w przypadku chorych leczonych operacyjnie z powodu guza mózgu. Podstawowe narzędzia diagnostyczne, takie jak MRI i CT, są w tej grupie chorych zawodne, ze względu na wzmocnienie kontrastowe utrzymujące się przy łożu pooperacyjnej do kilku tygodni po operacji. Spektroskopia MR dostarcza w takich przypadkach dodatkowych danych, które wspomagają diagnozowanie [1, 2].

Teoria sieci neuronowych znana jest od 50 lat. Jednak dopiero dzisiaj może być w łatwy sposób rozwijana. Postęp w technologii komputerowej zapewnił ogromną moc obliczeniową, niewyobrażalną dla pierwszych twórców sieci neuronowych. Jednocześnie technologia jest na tyle tania, że większość ośrodków może sobie na nią pozwolić [3–5].

W roku 1943 McCulloch i Pitts opracowali matematyczny model komórki nerwowej, który do dziś stanowi podstawowe ogniwo większości używanych sieci. Istotą modelu jest sumowanie sygnałów wejściowych z odpowiednią wagą

i przeprowadzenie tej sumy przez nieliniową funkcję aktywacji. W wyniku otrzymujemy sygnał wyjściowy postaci:

$$y_i = f\left(\sum_{j=1}^N W_{ij} x_j\right)$$

gdzie

$x_i$  to sygnały wejściowe

$W_{ij}$  to odpowiednie współczynniki wagowe.

Dodatknie współczynniki wagowe powodują pobudzenie, ujemne – zahamowanie. W modelu pierwotnym jako funkcji aktywacji użyto funkcji Diraca, ale w ogólnym przypadku postać tej funkcji może być różna. Odpowiedni dobór wag połączeń powoduje właściwe działanie sieci. Ponieważ liczba wag jest znacznie większa niż neuronów, konieczny jest inteligentny sposób poszukiwania odpowiednich wag połączeń – algorytm uczący [6].

Niedostępność wystarczająco szybkich komputerów oraz pewne wady teorii spowodowały, że sieci neuronowe nie rozwijały się. Dopiero gwałtowny rozwój układów scalonych w latach 80. XX w. przywrócił zainteresowanie tą metodą.

W zależności od spełnianych funkcji sieć neuronowa może być

*efektywnie odróżniać widma tkanki nowotworowej od widm zdrowego mózgu. Różnicowanie typów guzów wymaga jednak bardziej wyrafinowanych algorytmów. Metoda wstecznej propagacji umożliwia rozróżnianie typów histologicznych z dokładnością 81 proc. i czułością równą 87 proc. W przypadku metody SFAM odpowiednie wartości wynoszą 87 i 93 proc. Wykonane testy wykazują, że jako dane wejściowe dla sieci neuronowej mogą być stosowane zarówno znormalizowane intensywności integralne sygnałów grup funkcyjnych metabolitów mózgowych, jak i ich proporcje.*

*Praca stanowi krok w kierunku stworzenia procedur analizy danych spektroskopowych przy pomocy systemów sztucznej inteligencji.*

*Słowa kluczowe: spektroskopia rezonansu jądowego, sieci neuronowe, metabolity mózgowie.*

siecią aproksymacyjną, klasyfikacyjną i rozpoznawania wzorców, predykcyjną, sterowania lub asocjacyjną.

Sieć aproksymująca odgrywa rolę uniwersalnego aproksymatora funkcji wielu zmiennych, realizując funkcję nieliniową  $y=f(\mathbf{x})$ , gdzie  $\mathbf{x}$  jest wektorem wejściowym, a  $y$  to szukana funkcja skalarna. Wiele zadań modelowania, identyfikacji i przetwarzania sygnałów da się sprowadzić do zagadnienia aproksymacyjnego.

Przy klasyfikacji i rozpoznawaniu wzorców sieć uczy się podstawowych cech i własności tych wzorców. W procesie nauczania podkreślane są różnice występujące w różnych wzorcach, stanowiące podstawę podjęcia odpowiedniej decyzji.

W zadaniu predykcyjnym sieć neuronowa na podstawie ciągu wartości opisujących daną sytuację w przeszłości oraz jej rozwój, stara się podać stan układu w chwili przyszłej. Uwzględniając powstały błąd estymacji można adaptować wagi neuronów tak, aby umożliwić lepszą predykcję w przyszłości.

W zagadnieniach sterowania sieć pełni rolę układu śledzącego warunki zewnętrzne i adaptującego się do zaistniałych problemów. Ważną rolę w sterowaniu pełni umiejętność klasyfikacji.

W dziedzinie asocjacji rolą sieci neuronowej jest pamięć asocjacyjna. Można tu wyróżnić pamięć autoasocjacyjną, gdzie skojarzenie dotyczy tylko poszczególnych składowych wektora wejściowego, oraz pamięć heteroasocjacyjną, której zadaniem jest skojarzenie ze sobą dwóch wektorów. W przypadku podania na wejście sieci wektora zaszumionego bądź pozbawionego pewnych fragmentów, sieć potrafi odtworzyć pełny wektor oryginalny pozbawiony szumów, generując przy tym pełną postać odpowiadającego mu wektora.

Sieci neuronowe wykazują cechy sztucznej inteligencji, potrafią się uczyć i uogólniać zdobytą wiedzę na przypadki spoza grupy uczącej [7].

Algorytm uczący narzuca właściwości sieci, sposób połączenia neuronów oraz sposoby przygotowania danych uczących. Jednym z najpowszechniejszych algorytmów uczących jest algorytm wstecznej propagacji błędu. Zakłada on, że posiadamy pewną grupę przypadków, będącą reprezentatywną próbką z całej populacji, dla której znane są żądane odpowiedzi sieci neuronowej. Zbiór ten nazywany jest zbiorem uczącym.

W tym przypadku neurony ułożone są w rzędach, pierwszy rząd zawiera tyle neuronów, ile informacji wejściowych posiadamy w bazie danych, ostatni rząd zaś tyle neuronów, ile jest informacji wyjściowych. Warstwy pośrednie (ukryte) powinny zawierać liczbę neuronów pomiędzy liczbą neuronów wyjściowych i wejściowych. Neurony z danej warstwy połączone są z następną, tak że każdy neuron połączony jest z każdym.

Istotą wstecznej projekcji błędów jest wprowadzenie pojęcia funkcji błędu. Wartości tej funkcji w danym punkcie ustala się jako błąd względny odpowiedzi sieci neuronowej względem zbioru uczącego. Stosując metody gradientowe, minimalizuje się funkcję błędu.

W punkcie minimum działanie sieci będzie najlepiej odwzorowywało zależności w zbiorze uczącym. Algorytm SFAM (*Simplified Fuzzy Adaptive Resonance Map*) zawiera warstwę ukrytą neuronów. Algorytm uczący może modyfikować liczbę neuronów w warstwie ukrytej. Każdy neuron warstwy ukrytej rezonuje z pewną grupą danych. Wagi neuronów dobierane są tak, aby grup było jak najmniej, następnie sygnał jest wyprowadzany przez warstwę wyjściową i zamieniany na postać wektora wyjściowego ze zbioru uczącego [6].

As the brain is inaccessible for direct examination, imaging techniques are the most important diagnostic tools in the management of patients with primary brain tumors. Both MR and CT images allow for the visualization of brain structures and abnormalities but they lack functional information. The enhancing lesion as seen on CT or MRI not always corresponds to viable tumor especially after the surgery or radiotherapy. Proton MR spectroscopy offers an *in vivo* non invasive method to assess metabolic changes in brain tissue. The employment of this method as a diagnostic tool provides additional information and helps to diagnose correctly.

MRI localized  $^1\text{H}$  MR spectra were acquired from the volumes of interest of  $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ cm}^3$  using a single voxel double-spin-echo PRESS sequence with  $TR=1\ 500 \text{ ms}$ ,  $TE=35 \text{ ms}$  and 100 Acq. In order to reduce any potential sources of errors the spectra were resolved using the automated fitting in the frequency domain with the second derivative method. The obtained data – the main metabolites ratios as well as the normalized integral intensities – were classified and interpreted using the Artificial Neural Networks. 48 spectra acquired from the astrocytoma anaplasticum (AA) tumor beds and 24 ones obtained from the glioblastoma multiforme (GBM) tumor beds were analysed. Normal data were obtained from 18 healthy volunteers.

The aim of the study was evaluation of the decision making process of neural network and to prepare learning data sets for the classification process. Classification abilities of two artificial neural networks were compared. The first one was learned by error back-propagation algorithm, and the other by Simplified Fuzzy Adaptive Resonance Map (SFAM) algorithm. Our results show that even simple learning algorithms can effectively classify tumor and normal brain tis-

Tab. 1. Lista wykonanych testów

Typ klasyfikacji	Algorytm	Zbiór uczący
GUZ – NORMA	SFAM	wartości całek
GUZ – NORMA	SFAM	proporcje
GUZ – NORMA	BP	wartości całek
GUZ – NORMA	BP	proporcje
AA – GBM	SFAM	proporcje
AA – GBM	BP	proporcje

Materiał badawczy stanowiły widma  $^1\text{H}$  MR *in vivo* [8] zarejestrowane w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej Centrum Onkologii w Gliwicach. Widma otrzymano przy użyciu sekwencji PRESS z obszarów o objętości  $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}^3$  i przy zastosowaniu następujących parametrów:  $TR=1\ 500 \text{ ms}$ ,  $TE=35 \text{ ms}$  i 100 Acq. Widma pochodziły najczęściej z łoży po wycięciu guza (diagnozę ustalono na podstawie badania histopatologicznego).

Do opracowań wybrano 90 przypadków retrospektywnych: 48 gwałtownych złośliwych (*astrocytoma anaplasticum*) oraz 24 guzy typu glejak wielopostaciowy (*glioblastoma multiforme*). Grupę porównawczą stanowiło 18 zdrowych ochotników. Widma NMR dla grupy kontrolnej rejestrowano z płata czołowego [9].

Z widm rozdzielonych metodą drugiej pochodnej [10] wybrano informacje dotyczące najważniejszych metabolitów mózgowych, takich jak: Mioinozytol (ml), Cholina (Cho), Kreatyna (Cr); N-acetyloasparaginian (NAA), Mleczan (Lac) i Lipidy (Lip).

Jako wektory wejściowe sieci neuronowych zastosowano proporcje najczęściej stosowane do prognozowania zmian nowotworowych:

$$\frac{NAA}{Cr}; \frac{Cho}{Cr}; \frac{Cho}{NAA}; \frac{ml}{Cr}; \frac{Lac}{NAA}; \frac{Lip}{NAA}$$

oraz wartości integralne sygnałów. 41 przypadków zawierało tylko informacje o proporcjach, reszta zawierała informacje o wartościach całek, z których można w prosty sposób otrzymać proporcje. Testy przeprowadzono przy użyciu programu NEUNET 2.2 [11]. Lista przeprowadzonych testów została zaprezentowana w tab. 1.

Otrzymane wyniki zestawiono w tab. 2.

Sieci neuronowe potrafią znajdować i aproksymować nieliniowe funkcje. Szukane zależności pomiędzy wartościami integralnych intensywności sygnałów NMR lub między ich proporcjami wykazują wysoką nieliniowość, dlatego uzasadnione jest wykorzystanie sieci

Tab. 2. Wyniki: Zestawienie otrzymanych czułości i swoistości. GN-C: Guz – norma, wartości całek; GN-P: Guz – norma, wartości całek; AG-P: AA – GBM, wartości proporcji; BP: wsteczna propagacja błędów

Algorytm	Dane	N uczących	N testowych	Czułość/Swoistość
SFAM	GN-C	80	10	100/100
SFAM	GN-P	80	10	100/80
BP	GN-P	80	10	100/100
BP	GN-P	80	10	83/100
SFAM	AG-P	62	10	71/100
BP	AG-P	62	10	60/60

sue. However, in order to distinguish between AA and GBM it is necessary to apply advanced algorithms. In the case of the error back-propagation method the accuracy is 81% and the sensitivity equals 87% whereas for SFAM the appropriate values are 90 and 93%. The study provides preliminary results on analyzing *in vivo* MR spectra using Artificial Intelligence Systems.

**Key words:** magnetic resonance spectroscopy, artificial neural networks, brain metabolites, automated classification.

**Tab. 3. Porównanie czułości i swoistości zastosowanych algorytmów: wstecznej propagacji błędów i algorytmu SFAM**

	Wsteczna propagacja		SFAM	
	czułość	swoistość	czułość	swoistość
wartość średnia uzyskana przez metodę	81 proc.	87 proc.	90 proc.	93 proc.

neuronowych do celów klasyfikowania fenotypów spektralnych guzów nowotworowych mózgu.

Jak wynika z przedstawionego w tab. 3. porównania, sieci neuronowe uczone algorytmem SFAM rozpoznają fenotyp guza nowotworowego z wyższą czułością i swoistością niż sieci uczone algorytmem propagacji wstecznej. W przeprowadzonych symulacjach uzyskano dla tej metody średnią czułość 90 proc. i swoistość wynoszącą 93 proc. Algorytm wstecznej propagacji błędów daje dobrą czułość i swoistość, potwierdzając tym samym swoją wszechstronność, jednak w zagadnieniach związanych z rozpoznawaniem typów guzów mózgu przy większej liczbie klas nie sprawdza się.

Sieci klasyfikujące oparte na logice rozmytej są nową alternatywą w zastosowaniach medycznych, gdzie częstszym problemem jest klasyfikacja, niż aproksymacja. Bardzo szybka zbieżność algorytmu uczącego zapewnia wysoki komfort pracy, a nieskomplikowane procedury przygotowania danych sprawiają, że metody sieci neuronowych stają się powszechnie dostępne.

Zastosowanie jako wektorów wejściowych dla sieci neuronowej wartości integralnych intensywności sygnałów nie wykazuje istotnych różnic w porównaniu do proporcji metabolitów.

Algorytmy uczenia sieci neuronowych wymagają *czystych* danych. Szczególnie wrażliwa na obecność danych sprzecznych lub niejednoznacznych jest metoda SFAM. Identyfikacja przypadków bazowała na wynikach pooperacyjnych analiz histopatolo-

gicznych, jednak należy pamiętać o tendencji gwiazdzących złośliwych do przechodzenia w bardziej złośliwą formę – glejaka wielopostaciowego. Cechą tych guzów jest więc heterogeniczność tkankowa, co oznacza obecność obok siebie obszarów tkankowych różniących się histologicznie. Niewątpliwie jest to czynnik zaburzający dane – widmo <sup>1</sup>H MR rejestrowane zazwyczaj w kilka tygodni po operacji może odzwierciedlać nie tylko odrost, lecz i progresję guza. Kolejnym problemem istotnym z punktu widzenia *czystości badań* jest brak wyraźnej granicy guza – rozmyta i szeroka strefa guz-tkanka zdrowa może skutkować efektem uśrednienia objętościowego, tzn. zafałszowaniem wartości integralnych intensywności ze względu na udział sygnałów z obszarów zdrowych. Wreszcie niewielka objętość badanego w spektroskopii obszaru sprawia, że ruch pacjenta w trakcie badania może zmienić lokalizację pomiaru.

Wspomniane ograniczenia metody mogą jednak zostać uwzględnione w procesie uczenia – jest to zagadnienie, którym chcielibyśmy zająć się w przyszłości.

Dobrze nauczona sieć neuronowa może wspomagać proces diagnozowania skuteczności leczenia operacyjnego lub proces klasyfikacji złośliwości nowotworu.

## PIŚMIENNICTWO

1. Poptani H. *Diagnostic assessment of brain tumors and non-neoplastic brain disorders in vivo using proton nuclear magnetic spectroscopy and artificial neural networks.* J Cancer Res Clin Oncol 1999; 125: 343-9.



2. Usenius JP. *Automated classification of human brain tumors by neural network analysis using in vivo <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopic metabolite phenotypes*. NeuroReport 7 1996; 1597-600.
3. Rutkowski L. *Sieci neuronowe i neurokomputery*. Wyd. Politechniki Częstochowskiej, Częstochowa 1996.
4. Rutkowska D. *Sieci neuronowe, algorytmy genetyczne i systemy rozmyte*. PWN, Warszawa 1997.
5. Tadeusiewicz R. *Problemy biocybernetyki*. PWN 1994.
6. Osowski S. *Sieci w ujęciu algorytmicznym*. WNT Warszawa 1996; Wyd. 2.
7. STATISTICA Neural Networks PL. *Wprowadzenie do sieci neuronowych*. StatSoft 2001.
8. Hennel JW. *Podstawy magnetycznego rezonansu jądrowego*. Wyd. NUAM Poznań 2000.
9. Sokół M, Maniakowski Z, Kupka T, Jarosz E, Sokół R. *Radiotherapy monitoring by means of <sup>1</sup>H NMR spectroscopy – in vitro and in vivo studies*. Pol J Med Sci&Eng (w druku).
10. Sokół M. *In vivo <sup>1</sup>H MR spectra analysis by means of second derivative method*. Magn RES Mat Phys Biol Med 2001; 12: 177-83.
11. <http://www.cormactech.com/neunet/>

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

doc. dr hab. **Maria Sokół**  
Zakład Fizyki Medycznej  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Curie-Skłodowskiej  
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15  
44-101 Gliwice  
tel. 0 (prefiks) 32 278 93 63  
e-mail: [mary@io.gliwice.pl](mailto:mary@io.gliwice.pl)

lic. **Kamil Gorczewski**  
Zakład Medycyny Nuklearnej  
i Endokrynologii Onkologicznej  
Centrum Onkologii – Instytut  
im. Marii Curie-Skłodowskiej  
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15  
44-101 Gliwice  
tel. 0 (prefiks) 32 278 93 30  
faks 0 (prefiks) 32 278 93 25  
e-mail: [milka@io.gliwice.pl](mailto:milka@io.gliwice.pl)