

Protonenresonanzspektroskopie des Gehirns mit kurzer Echozeit: Unterstützung der Gewebeklassifizierung durch künstliche neuronale Netzwerke

Karin Liebenrodt¹, Martin Busch¹, Serban Mateiescu¹, Christian Igel², Susanne Winter², Dietrich Grönemeyer¹

¹ Grönemeyer Institut für Mikrotherapie, Bochum, Deutschland

² Institut für Neuroinformatik, Ruhr-Universität Bochum, Deutschland

Kurzfassung

Die relativen Konzentrationen der wichtigsten Metaboliten des Gehirns werden mit Hilfe der „Single Voxel“ Protonenresonanzspektroskopie bestimmt. Diese Konzentrationen aus Hirnarealen mit einem bestimmten Gewebetyp dienten als Eingabe für vorwärts gekoppelte neuronale Netze, die eine Klassifizierung in die verschiedenen Tumorarten und gesundes Hirngewebe durchführten. Bei allen spektroskopierten tumorösen Arealen war die Gewebeklassifizierung durch eine Biopsie bekannt, so dass die Netze mit den Ergebnissen der Biopsie trainiert und nach dem Training getestet werden konnten. Die Ergebnisse waren ausgezeichnet und erreichten deutlich über 90% korrekte Einordnungen für alle Klassen. Bezogen auf nur einen bestimmten Gewebetyp konnten die Ergebnisse schlechter sein, wenn für diesen nur geringe Fallzahlen zur Verfügung standen.

1 Einleitung

Das Standardverfahren für die Klassifizierung von Hirntumoren ist heute die Biopsie. Sie ist invasiv, unangenehm für den Patienten und mit Risiken verbunden. Eine nicht invasive Möglichkeit der Klassifizierung von Hirntumoren bietet die Protonenresonanzspektroskopie mit kurzer Echozeit [1, 2]. Zusätzlich zu den Bildern der Kernspintomografie vor und nach Einsatz von Kontrastmittel kann die Spektroskopie in Zukunft vielleicht helfen die Differentialdiagnose zu verbessern und Biopsien zu vermeiden.

2 Material und Methoden

Spektroskopiert wurden hirneigene Tumore bei Patienten sowie das gesunde Gewebe von Patienten und Probanden als Referenz. Die Spektroskopie bei Patienten fand immer nur im Anschluss an eine Routinekontrolle mit Hilfe der Kernspintomografie statt, so dass dem Patienten weder zusätzliches Kontrastmittel noch eine zusätzliche Kernspintomografie zugemutet wurde. Einzig die Liegezeit im Magneten verlängerte sich durch die Spektroskopie um 5 – 15 min. (Alle Patienten und Probanden haben für die spektroskopische Untersuchung eine Einverständniserklärung unterschrieben.) Für alle Patienten mit Hirntumoren lag eine Biopsie vor, deren Ergebnis als Referenzwert für die Klassifikation diente.

Aufgenommen wurden „Single Voxel“ Spektren mit einer Echozeit von 30ms und einer Repetitionszeit von 1,5s in PRESS (Point resolved spectroscopy sequences) Technik (Abbildung 1). Die thermische Belastung mit dieser Aufnahmesequenz liegt weit unter den vorgegebenen Grenzwerten der „Food and Drug

Administration“ der Vereinigten Staaten von Amerika. Aus den Spektren wurden per Nachverarbeitung mit der Software des Kernspintomografen die Integralwerte der Linien von Kreatin, Kreatin2, Cholin, N-Acetyl-Aspartat, Myo-Inositol, Laktat und Lipid gewonnen. Diese bildeten die Eingabewerte für die künstlichen neuronalen Netzwerke. Sortiert wurde in die vier Klassen Glioblastom, Astrozytom III, Astrozytom II und gesundes Hirngewebe.

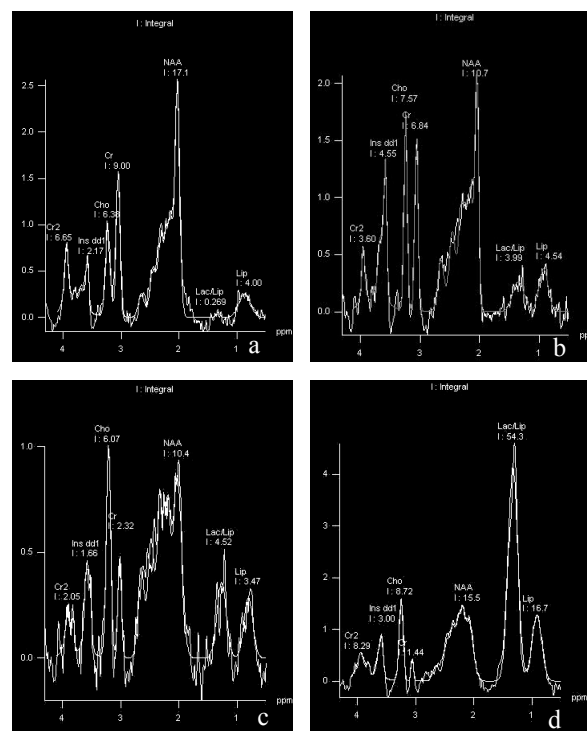


Abbildung 1 Beispiele für Spektren
a. gesundes Gewebe
b. Astrozytom II
c. Astrozytom III
d. Glioblastom

Es wurden zwei verschiedene Strukturen vorwärts gekoppelter Netze verwendet [3], welche gradientenbasiert trainiert wurden [4]. Für alle Klassifikatoren wurden die Ergebnisse auf externen Testdatensätzen mit den Ergebnissen der Biopsie zur Bestimmung der Klassifikationssicherheit verglichen.

Zunächst wurden mit Hilfe von vier einschichtigen Netzen die Daten den vier Klassen zugewiesen. Bei nicht eindeutiger Klassifizierung wurde die Entscheidung als falsch gewertet. Die Daten wurden im Verhältnis 2:1 auf Trainings- und Testdatensätze verteilt. Die Verteilungen der Qualitäten sowie der Klassen wurden in beiden Gruppen gleich gehalten. (Die Qualität der Spektren wird näherungsweise durch die Summe der Metaboliten beschrieben.)

Ferner wurde ein zweischichtiges Netz mit 7 Neuronen in der verdeckten und 4 Neuronen in der Ausgangsschicht eingesetzt. Für dieses wurden im Verhältnis 3:1:1 aus den Daten drei Gruppen gebildet: ein Trainingsdatensatz, ein Validierungsdatensatz und ein Testdatensatz. Dabei wurden die Daten zufällig auf die Gruppen verteilt. Beim Training des zweischichtigen Netzwerkes wurde anhand der Validierungsdaten ein „Early-Stopping“ durchgeführt, um Überanpassung des Netzes zu vermeiden [3]. Der Gesamtfehler der Klassifizierung wurde als Mittelwert der Testfehler aus 100 verschiedenen Trainingsläufen berechnet, wobei die Daten für jeden Lauf neu zufällig partitioniert wurden. Zum Vergleich wurde jeweils eine lineare Diskriminanzanalyse (LDA) auf der Vereinigung von Trainings- und Validierungsdaten durchgeführt und auf den Testdaten bewertet [5].

3 Ergebnisse

Die Klassifizierung der vier verschiedenen Gewebetypen erreichte bei einschichtigen Netzwerken eine Sicherheit von insgesamt mehr als 82%. Erwartungsgemäß lag für zweischichtige Netzwerke die korrekte Klassifizierung der Testdaten mit ca. 92% höher. Die LDA erreichte hier im Vergleich ca. 88%.

Betrachtet man nur die Ergebnisse für die Klassen Astrozytom II und III fallen diese mit unter 70% deutlich geringer aus. Bei der Klassifikation in Astrozytom (2 oder 3) oder Glioblastom lag die Erkennungsrate bei über 80%.

Die Unterscheidung zwischen Glioblastom und Referenz oder Tumorgewebe und Referenz gelangen zu über 95%.

4 Diskussion

Neuronale Netze können mit Hilfe der Daten aus der Protonenresonanzspektroskopie mit kurzer Echozeit die Differentialdiagnose von hirneigenen Tumoren

verbessern. Die schlechte Differenzierung zwischen Astrozytom II und Astrozytom III durch das neuronale Netz kann vor allem an der geringen Fallzahl der beiden Gewebetypen liegen. Für gesundes Hirngewebe und für Glioblastome lagen uns etwa je 100 Spektren vor, während die Astrozytome II und III nur mit je 15 Spektren vertreten waren. Die zum Training verwendete Verteilung entsprach nur in etwa der Häufigkeit des Auftretens der untersuchten Tumore. Glioblastome werden etwa 5 mal häufiger als Astrozytome II oder III diagnostiziert [6]. Die weniger gute Unterscheidung der Astrozytome kann aber durch eine auf der Bildgebung basierenden Diagnostik ausgeglichen werden, da nur Astrozytome III, aufgrund der gestörten Blut-Hirnschranke, Kontrastmittel anreichern und so von Astrozytomen II unterschieden werden können. Höhere Fallzahlen für das Training des Netzes können aber in Zukunft dafür sorgen, dass allgemein die Sicherheit der Erkennung noch verbessert wird.

Insgesamt konnten die Daten von hirneigenen Tumoren und gesundem Gewebe zu über 90% korrekt klassifiziert werden, so dass die Protonenresonanzspektroskopie in Zukunft helfen kann durch eine verbesserte Differentialdiagnose, für den Patienten belastende, Biopsien zu vermeiden.

5 Literatur

- [1] Devos A, Lukas L, Suykens JA, Vanhamme L, Tate AR, Howe FA, Majos C, Moreno-Torres A, van der Graaf M, Arus C, Van Huffel S. Classification of brain tumours using short echo time 1H MR spectra. *J Magn Reson.* 2004 Sep;170(1):164-75
- [2] Tate AR, Majos C, Moreno A, Howe FA, Griffiths JR, Arus C. Automated classification of short echo time in in vivo 1H brain tumor spectra: a multicenter study. *Magn Reson Med.* 2003 Jan;49(1):29-36
- [3] Bishop, CM. *Neural Networks for Pattern Recognition.* Oxford University Press, 1995
- [4] Igel C, Hüsken M. Empirical. Evaluation of the Improved Rprop Learning Algorithm. *Neurocomputing* 2003; 50(C):105-123
- [5] T. Hastie, R. Tibshirani, and J. Friedman. *The Elements of Statistical. Learning: Data Mining, Inference, and Prediction.* Springer-Verlag, 2001
- [6] http://www.uni-regensburg.de/Einrichtungen/Klinikum/Tumorzentrum/pdf/projektgruppen2002/J%201_%20ZNS-Tumoren%20Allgemeiner%20Teil.pdf (Zugriff vom 11. 5. 2007).