



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

**FAKULTA ELEKTROTECHNIKY**

**A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ**

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

**ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

## **ANALÝZA PATOLOGICKÉ TKÁNĚ MOZKU POMOCÍ MRI**

ANALYSIS OF PATHOLOGICAL BRAIN TISSUE FROM MRI DATA

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

MASTER'S THESIS

**AUTOR PRÁCE**

AUTHOR

**Bc. Kateřina Širůčková**

**VEDOUCÍ PRÁCE**

SUPERVISOR

**doc. Ing. Petr Marcoň, Ph.D.**

**BRNO 2023**

# Diplomová práce

magisterský navazující studijní program **Bioinženýrství**

Ústav biomedicínského inženýrství

**Studentka:** Bc. Kateřina Širůčková

**ID:** 203211

**Ročník:** 2

**Akademický rok:** 2022/23

**NÁZEV TÉMATU:**

## **Analýza patologické tkáně mozku pomocí MRI**

### **POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:**

1) Seznamte se s principem difuzně váženého zobrazování tkání pomocí tomografu magnetické rezonance (MR). Zaměřte se na snímání mozkové tkáně obsahující patologie jako glioblastom, metastáza či absces. Hlavní oblast zkoumání bude peritumorózní edém. V této oblasti nejsou známy přesné hranice nádoru, jinými slovy z MR nelze poznat, zda je edém způsoben nádorovými buňkami nebo reakcí okolní bílé hmoty na nádor. Glioblastoma multiforme má většinou hvězdicovitý tvar s výběžky do mozku, které často nejsou na obrazech vidět. 2) Prostudujte možnosti sběru dat v obrazech, kde se nachází patologie. 3) Stanovte postup sběru dat pro různé typy patologií (glioblastom, metastáza či absces) z různých typů obrazů. 4) Ve zkoumaných obrazech vyberte data, která dále využijete za účelem zkoumání diagnostiky patologie a její případné klasifikace. 5) Nasbíraná data matematicky popište za účelem stanovení diagnostiky patologie. To by mohlo vést k výraznému posunu, kdy by nebylo nutné provádět histologickou verifikaci patologické tkáně. 6) Provedte vyhodnocení a diskuzi dosažených výsledků.

### **DOPORUČENÁ LITERATURA:**

[1] HORVATH-RIZEA, Diana, Alexey SUROV, Karl-Titus HOFFMANN, et al. The value of whole lesion ADC histogram profiling to differentiate between morphologically indistinguishable ring enhancing lesions-comparison of glioblastomas and brain abscesses. *Oncotarget*, 9(26), 18148-18159, 2018. DOI: 10.18632/oncotarget.24454

[2] GIHR, Georg, Diana HORVATH-RIZEA, Elena HEKELER, et al. Diffusion weighted imaging in high-grade gliomas: A histogram-based analysis of apparent diffusion coefficient profile. *PLOS ONE*, 16(4), 2021, DOI:10.1371/journal.pone.0249878

**Termín zadání:** 6.2.2023

**Termín odevzdání:** 22.5.2023

**Vedoucí práce:** doc. Ing. Petr Marcoň, Ph.D.

**doc. Ing. Radim Kolář, Ph.D.**  
předseda rady studijního programu

### **UPOZORNĚNÍ:**

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

## **Abstrakt**

Díky vysokému rozlišení měkkých tkání je magnetická rezonance hojně využívána při diagnostice a plánování terapií nejen v neurochirurgii. Předmětem zkoumání této práce jsou mozkové patologie – glioblastoma multiforme, metastatické nádory, lymfomy a abscesy, pořízené tomografem magnetické rezonance. V praxi se nejčastěji k diagnostice zmíněných patologií používají invazivní metody v podobě biopsie a následné histologie postižené tkáně. Tato práce se zabývá výzkumem neinvazivní metody pro diagnostikování nádorů. Metoda vychází z analýzy dat vymezených křivkami, které jsou v obrazech vážených aparentním difuzním koeficientem vedeny z oblasti tumoru přes peritumorální edém až do zdravé tkáně. Metoda analýzy křivek byla podrobena statistickému vyhodnocení a zároveň byly použity algoritmy umělé inteligence pro klasifikaci tumorů.

## **Klíčová slova**

Magnetická rezonance, aparentní difuzní koeficient, mozková patologie, peritumorální edém, statická analýza, umělá inteligence

## **Abstract**

Due to the high resolution of soft tissue, magnetic resonance imaging plays a crucial role in the diagnosis and therapy planning in the neurosurgery field whereas it is necessary to determine which pathology in the brain tissue is involved. Glioblastoma multiforme, metastatic tumours, lymphomas, and abscesses are examined in detail from magnetic resonance images. In clinical practice, all mentioned pathologies are diagnosed through invasive methods in the form of biopsy followed by histology of the affected tissue. This work is focused on an alternative non-invasive method of tumour diagnosis. The method is based on the data analysis from defined curves (drawn into the apparent diffusion images) that lead from the tumour area through peritumoral edema, up to healthy tissue. The analysis of descending and ascending parts of the curve could lead to non-invasive diagnostics of the pathological tissue.

## **Keywords**

Magnetic resonance imaging, apparent diffusion coefficient, brain pathology, peritumoral edema, statistical analysis, artificial intelligence

## **Bibliografická citace:**

ŠIRŮČKOVÁ, Kateřina. *Analýza patologické tkáně mozku pomocí MRI* [online]. Brno, 2023 [cit. 2023-05-20]. Dostupné z: <https://www.vut.cz/studenti/zav-prace/detail/146844>. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Petr Marcoň.

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že svoji diplomovou práci na téma „Analýza patologické tkáně mozku zobrazené pomocí MRI“ jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

V Brně dne .....

.....

(podpis autorky)

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda poděkovala svému vedoucímu diplomové práce doc. Ing. Petru Marcoňovi, Ph.D. za odborné vedení, konzultace, lidský přístup, trpělivost a podnětné návrhy. Dále bych chtěla poděkovat MUDr. Peterovi Solárovi, Ph.D. za poskytnutí dat a předání cenných zkušeností z klinické praxe ve Fakultní nemocnici u svaté Anny.

V Brně dne .....

.....

(podpis autorky)

# Obsah

Úvod	13
1. Magnetická rezonance	14
1.1 $T_1$ vážené obrazy	15
1.2 Aparentní difuzní koeficient	16
2. Mozek	17
2.1 Glioblastoma multiforme	18
2.2 Metastatické nádory	19
2.3 Lymfomy	20
2.4 Absces	21
3. Metodika	23
3.1 Získání a koregistrace obrazů	23
3.1.1 Populace pacientů	24
3.1.2 Získání obrazů	25
3.1.3 Koregistrace obrazů	25
3.2 Výběr oblasti zájmu umístěním přímky	26
3.2.1 Umístění přímky v programu Fiji	26
3.2.2 Umístění přímky v programu Matlab	27
3.3 Matematický popis dat	28
3.4 Statistická analýza v programu Statistica 14	29
3.5 Klasifikace dat v Matlabu	30
3.5.1 Analýza hlavních komponent	30
3.5.2 Adaptivní syntetické vzorkování (ADASYN)	31
3.5.3 $K$ -násobná křížová validace	32
3.6 Klasifikační modely	33
3.6.1 Rozhodovací stromy	33
3.6.2 Algoritmus $k$ -nejbližších sousedů	35
3.7 Hodnocení kvality výstupu klasifikačních úloh	36
3.7.1 Matice záměn	37
3.7.2 Přesnost	38
3.7.3 Skutečně pozitivní hodnota	38
3.7.4 Pozitivní prediktivní hodnota	39

3.7.5	<i>F</i> -skóre	39
3.7.6	ROC křivka s příslušnou <i>AUC</i>	39
4.	Výsledky	41
4.1	Statistická analýza	41
4.2	Klasifikace	44
4.2.1	Klasifikace dle reálných hodnot	44
4.2.2	Klasifikace na reálných a syntetických hodnotách	49
4.2.3	Klasifikace jednotlivých oblastí	53
5.	Diskuze výsledků	56
6.	Závěr	59



# Seznam symbolů a zkratk

## Zkratky:

MRI	...	Zobrazování magnetické rezonance ( <i>Magnetic resonance imaging</i> )
ADC	...	Aparentní difuzní koeficient ( <i>Apparent diffusion coefficient</i> )
DWI	...	Difuzně vážené obrazy ( <i>Diffusion weighted images</i> )
GBM	...	Glioblastoma multiforme
NMR	...	Nukleární magnetická rezonance
MR	...	Magnetická rezonance
CT	...	Počítačová tomografie
DTI	...	Zobrazování pomocí difuzních tenzorů ( <i>Diffusion tensor imaging</i> )
DICOM	...	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
ROI	...	Oblast zájmu ( <i>Region of interest</i> )
2D	...	Dvoudimenzionální
PCA	...	Analýza hlavních komponent ( <i>Principal component analysis</i> )
ADASYN	...	Adaptivní syntetické vzorkování
CV	...	Křížová validace ( <i>Cross validation</i> )
TP	...	Skutečně pozitivní ( <i>True positive</i> )
FN	...	Falešně negativní ( <i>False negative</i> )
TN	...	Skutečně negativní ( <i>True negative</i> )
FP	...	Falešně pozitivní ( <i>False positive</i> )
TPR	...	Skutečně pozitivní hodnota ( <i>True positive rate</i> )
PPV	...	Pozitivní prediktivní hodnota
Acc	...	Přesnost ( <i>Accuracy</i> )
Err	...	Chybovost ( <i>Error rate</i> )
ROC	...	Křivka hodnotící kvalitu výstupu ( <i>Receiver Operating Characteristic</i> )
AUC	...	Plocha pod křivkou ( <i>Area under the curves</i> )
$H_0$	...	Nulová hypotéza
FDR	...	Falešně objevené hodnoty ( <i>False discovery rate</i> )
TNR	...	Skutečně negativní hodnota ( <i>True negative rate</i> )
WHO	...	Světová zdravotnická organizace ( <i>World Health Organization</i> )
csv	...	Typ souboru ( <i>Comma Separated Values</i> )

ANOVA	...	Statistický test analýzy rozptylu ( <i>Analysis of variance</i> )
KNN	...	Algoritmus k-nejbližších sousedů ( <i>k-nearest neighbors</i> )

**Symbols:**

$T_1$	...	Typ relaxačního času
$T_2$	...	Typ relaxačního času
$\mathbf{M}_z$	...	Vektor magnetizace
$\mathbf{S}_0$	...	Obraz s nejnižší difuzivitou
$\mathbf{B}$	...	Magnetická indukce
T	...	Tesla, jednotka magnetické indukce $\mathbf{B}$
$\alpha$	...	Hladina významnosti
$p$	...	Číselná hodnota používaná při statistickém testování hypotéz
k	...	Počet nejbližších sousedů
$k$	...	Počet vzorků v trénovací množině při křížové validaci
$\beta$	...	Parametr kontrolující rovnováhu F-skóre
$\mathbb{R}$	...	Množina reálných čísel
$\mathbb{N}$	...	Množina přirozených čísel
$^1\text{H}$	...	Vodík
$\in$	...	Obsažení prvku v množině

# Seznam obrázků

Obr. 1.1: Nárůst podélné složky vektoru magnetizace $M_z$ .....	15
Obr. 1.2: Grafické znázornění postupu vytváření ADC map, převzato [8].....	16
Obr. 2.1: Pacient s diagnostikou GBM na $T_1$ váženém postkontrastním obrazu (A) a ADC mapě (B).....	19
Obr. 2.2: Výskyt metastatického ložiska v $T_1$ váženém obrazu (A) a ADC mapě (B). ....	20
Obr. 2.3: Pacient s lymfomem na $T_1$ váženém obraze (A) a obraze váženém ADC (B)....	21
Obr. 2.4: Hnisavé ložisko absces na postkontrastním obraze váženém $T_1$ relaxací (A) a ADC mapě (B).....	22
Obr. 3.1: Blokový diagram znázorňující postup zpracování diplomové práce.....	23
Obr. 3.2: Prostředí 3D Sliceru v zobrazovacím modulu. ....	25
Obr. 3.3: Zobrazení ADC mapy (A) a 2D grafu (B) v prostředí programu Fiji.....	27
Obr. 3.4: Vývojový diagram hodnotící zájmovou přímku v Matlabu.....	27
Obr. 3.5: Zobrazení ADC mapy (A) a 2D grafu (B) v prostředí programu Matlab. ....	28
Obr. 3.6: Znázornění prvních dvou komponent. ....	31
Obr. 3.7: Vizualizace před (A) a po (B) implementaci algoritmu ADASYN.....	32
Obr. 3.8: $K$ -násobná křížová validace. ....	33
Obr. 3.9: Architektura rozhodovacího stromu. ....	34
Obr. 3.10: Grafické znázornění algoritmu $k$ -nejbližšího souseda.....	36
Obr. 3.11: ROC křivky, modrá s příslušnou $AUC$ . ....	40
Obr. 4.1: Histogram sestupné hrany edému vyskytujícího se u tří patologií glioblastomu (A), abscesu (B) a metastázy(C). ....	42
Obr. 4.2: Histogram vzestupné hrany glioblastomu (A), abscesu (B) metastázy (C). ....	42
Obr. 4.3: Bodový graf reálných hodnot vzestupné a sestupné hrany peritumorálního edému. ....	45
Obr. 4.4: Matice záměn fine KNN. ....	46
Obr. 4.5: ROC křivka s příslušnou $AUC$ pro glioblastoma multiforme (A), metastázu (B) a absces (C). ....	46
Obr. 4.6: Pozitivní prediktivní hodnota (A) a míra pravdivé pozitivity (B) klasifikovaných mozkových patologií. ....	47
Obr. 4.7: Výstup klasifikačního modelu využívající metodu nejblížešího souseda v matici záměn. ....	48

Obr. 4.8: ROC křivka s příslušnou <i>AUC</i> pro glioblastoma multiforme (A), metastázu (B) a absces (C). .....	48
Obr. 4.9: Pozitivní predikční hodnota (A) a míra pravdivé pozitivivity (B) klasifikovaných mozkových patologií pro použitou metodu nejbližšího souseda.....	49
Obr. 4.10: Bodový graf znázorňující čtyři druhy mozkových patologií. ....	50
Obr. 4.11: Matice záměn vytvořená pro výstup klasifikátoru využívající metodu rozhodovacích stromů. ....	51
Obr. 4.12: ROC křivka s příslušnou <i>AUC</i> pro glioblastoma multiforme (A), metastázu (B), lymfom (C) a absces (D). ....	52
Obr. 4.13: (A) Pozitivní predikční hodnota a (B) míra pravdivé pozitivivity klasifikovaných mozkových patologií. ....	53
Obr. 4.14: Matice záměn vytvořená pro výstup klasifikátoru využívající metodu rozhodovacích stromů. ....	54
Obr. 4.15: ROC křivka a příslušná <i>AUC</i> hodnota pro glioblastoma multiforme (A), metastázu (B), absces (C). ....	54
Obr. 4.16: Pozitivní predikční hodnota (A) a míra pravdivé pozitivivity (B) klasifikovaných mozkových patologií. ....	55

## Seznam tabulek

Tab 3.1: Demografické informace o pacientech s tumorem mozku.....	24
Tab 3.2: Vysvětlené základní terminologické pojmy používané v chybové matici.....	37
Tab 3.3: Matice záměn. ....	38
Tab 4.1: Vyčíslené <i>p-hodnoty</i> Shapiro-Wilkova testu. ....	41
Tab 4.2: Vyčíslené <i>p-hodnoty</i> Shapiro-Wilkova testu po transformaci příznaků. ....	43
Tab. 4.3: Výstupní sestava Kruskal-Wallisova testu ze softwaru Statistica. ....	43
Tab 5.1: Vyhodnocení natrénovaných klasifikátorů. ....	57

# ÚVOD

Nádory mozku a míchy se řadí mezi poměrně častá onkologická onemocnění s vysokou mortalitou. Proto je kromě prevence důležitá včasná a přesná diagnostika dané patologie. Tato práce se zabývá analýzou čtyř druhů mozkových patologií – glioblastomu multiforme, metastatickými nádory, lymfomy a abscesů. Zmíněná nádorová ložiska byla pořízena pomocí tomografu magnetické rezonance.

Morfologické zobrazení mozku pomocí magnetické rezonance je dnes již běžně užívanou zobrazovací metodou v diagnostickém procesu. Magnetická rezonance poskytuje nejlepší rozlišení měkkých tkání mozku v mnoha modalitách zobrazení, tudíž je považována za jednu z nejdůležitějších metod při zobrazení intrakraniální masy. V současné době se při detekci mozkových tumorů na CT nebo MR skenu provádí diagnostika výše zmíněných patologií invazivní metodou, tzv. biopsií. Při tomto vyšetření dochází k odběru vzorku tkáně z postiženého místa a vzorek je následně zkoumán v histologické laboratoři.

Tato práce zkoumá nový postup neinvazivní diagnostiky patologie mozku. Diplomová práce je rozdělena na dvě části – teoretickou a praktickou. Teoretická část práce se zaměřuje na problematiku diferenciací mozkových tumorů. Dále je popsána technika magnetické rezonance společně s metodikou použitých obrazů. Hypotéza této práce spočívá ve zkoumání změn tkáňových struktur v oblasti peritumorálního edému. Pro analýzu dat byla určena metoda získávání hodnot ze zkoumané oblasti, a to v podobě křivky manuálně vedené přes zkoumané tkáně v obrazech vážených aparentním difuzním koeficientem. Tyto obrazy reprezentují hodnoty difuzivity tkání. Křivka zájmu poskytuje základní statistické hodnoty a vypočtenou míru gradientu. Tyto změny dynamiky hodnot jsou hlavním předmětem zkoumání této diplomové práce a předpokládá se použití pro klasifikaci patologických nálezů v mozku. V praktické části jsou naměřené kvantitativní popisné veličiny statisticky analyzovány a vyhodnoceny pro obrazy vážené difuzním koeficientem. Zároveň jsou představeny použité metody umělé inteligence a strojového učení, které jsou dále aplikovány při klasifikaci tumorů do příslušných tříd. Použití těchto metod přispívá ke zvýšení úspěšné a časné diagnostiky patologických objektů a struktur.

Aktuálně se do popředí dostává stále více akademických prací a článků využívajících algoritmy umělé inteligence [1] a strojového učení [2] k detekci patologií. Většina prací s podobnou tematikou je založena na segmentaci celého tumoru [3] a jeho klasifikaci z patologických hodnot [4]. V této práci jsou použity odlišné metodologické postupy a práce se primárně zaměřuje na klasifikaci tumorů z hodnot naměřených v peritumorálním edému, podobným způsobem jako uvádí literatura [5]. Klasifikace patologických tkání v mozku je jednou z nejlépe zkoumaných témat v oblasti neurologie.

Tato práce vznikla ve spolupráci s lékaři z Fakultní nemocnice u svaté Anny.

# 1. MAGNETICKÁ REZONANCE

Jev nukleární magnetické rezonance se řadí mezi nejdokonalejší zobrazovací modalitu. První vyšetření na magnetické rezonanční tomografii se datuje do roku 1977, kdy byl pořízen první tomogram hrudníku, kdy vytvoření jednoho obrazu trvalo téměř pět hodin [1].

Morfologické zobrazení mozku metodou magnetické rezonance (MR) je dnes již běžně užívanou zobrazovací metodou při diagnostice stavu pacienta. Mezi největší výhody magnetické rezonance se řadí výborný kontrast mezi zobrazovanými tkáněmi (odlišení jednotlivých tkání i s podobnou strukturou), absence ionizujícího záření a také malé množství podaného kontrastního média v porovnání s vyšetřením na počítačové tomografii (CT). Všechny zobrazovací metody mají i svoje nevýhody, proto se v dnešní době vyrábějí přístroje, kde se metody zobrazování kombinují, čímž se jednotlivé nevýhody eliminují a přístroje tak poskytují maximálně zdokonalené zobrazení. Mezi největší nevýhody MR se řadí délka trvání vyšetření, vysoká pořizovací cena či případná nekompatibilita s kardiostimulátorem a jinými vnitřně aplikovanými zdravotnickými implantáty [6].

Nukleární magnetická rezonance je technika, která ke studiu molekulárních struktur využívá magnetická pole a elektromagnetické frekvence. Pro generování silného magnetického pole se používají supravodivé magnety. V případě, že má být generováno magnetické pole o nižší síle, využívají se permanentní magnety nebo elektromagnety. Zkoumané vzorky jsou vloženy do středu magnetu a jsou umístěny v sondě, čímž je zajištěno, že je vzorek umístěn v poloze nejsilnějšího pole s nejvyšší homogenitou magnetu. Sonda MR se skládá z cívek, které se používají k excitaci vzorku a záznamu odezvy signálu v hodnotách rádiové frekvence. Základním předpokladem magnetické rezonance je, že se jádra v silném magnetickém poli o indukci  $\mathbf{B}$  zorientují tak, že převažují průměty momentů souhlasně orientované s magnetickou indukcí. Tento pohyb je nazýván také jako precese. Síla magnetického pole je úměrná frekvenci precese. Změny hustoty elektronů v molekule jsou dány rozdíly lokálních polí. Vyšší hustota elektronů má za následek větší stínění a tím nižší lokální pole a nižší frekvenci zvláknování. V NMR lze frekvenci píků excitovaného jádra měřit z elektrického proudu. Na naměřené elektrické signály lze aplikovat Fourierovu transformaci, což vede k získání frekvenčního spektra naměřených biosignálů. Fourierova transformace je matematická metoda, která umožňuje rozložit MR signál na součet sinusových vln různých frekvencí, fází a amplitud. Všechna jádra  $^1\text{H}$  uvnitř pacienta proto nerezonují na přesně stejné frekvenci. Rozdíly v rezonanční frekvenci, nazývané chemické posuny, existují v závislosti na chemické povaze molekuly, ve které sídlí. V praxi se spektra měří pro všechna jádra vodíku najednou, čímž je získáno spektrum ethanolu se třemi různými píky při různých chemických posunech. Protože se jaderné spiny chovají jako magnety, ovlivňují také své sousedy.

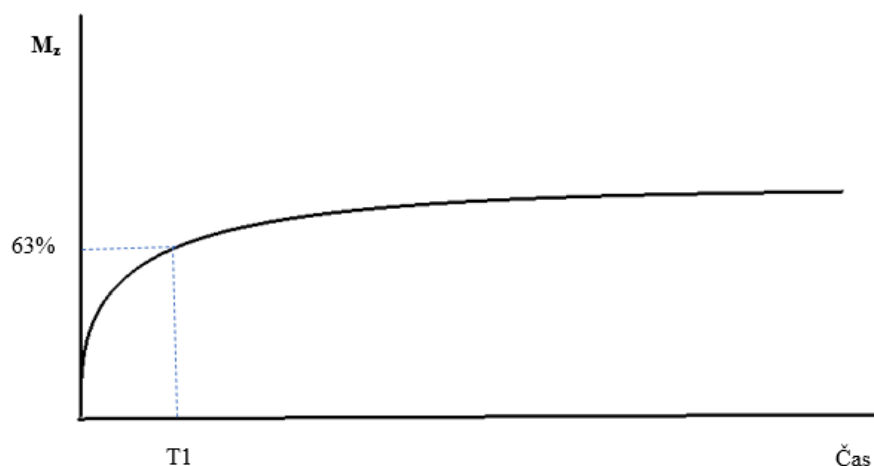
V následujících podkapitolách 1.1 a 1.2 jsou podrobně rozebrány jednotlivé přístupy použité při akvizici obrazu, které jsou předmětem zkoumání této diplomové práce.

## 1.1 $T_1$ vážené obrazy

Při strukturálním zobrazování mozku metodou magnetické rezonance rozlišujeme dva základní typy zobrazení, kterými jsou podélný relaxační čas  $T_1$  a příčný  $T_2$ . Obrazy vážené  $T_1$  relaxačním časem zobrazují mozkomíšni mok v komorách černou barvou. Šedá hmota mozková je na naměřených obrazech vykreslena šedě. Bílá hmota mozková je vykreslena světleji než šedá hmota. U  $T_2$  vážených obrazů je to analogicky přesně naopak, tedy tekutiny jako je mozkomíšni mok, případně krev jsou bílé a bílá hmota mozková je nejtmavší, šedá světlejší.

Po skončení působení elektromagnetického impulzu není protonům dodávána energie, proto se vracejí do svého původního, energeticky výhodnějšího, stavu tzv. relaxují. Deexcitace je způsobena ubýváním jader v energeticky vyšším stavu, čímž dochází k nárůstu podélné složky magnetizace. Rychlost vyzáření jader je charakterizována  $T_1$  relaxačním časem [6].

Obrazy vážené relaxačním časem  $T_1$  obnovují vektor longitudinální složky magnetizace na 63 % své původní velikosti od konce působení radiofrekvenčního pulzu, což je znázorněno na obr. 1.1, kde  $\mathbf{M}_z$  je vektor magnetizace a  $T_1$  relaxační čas [6].



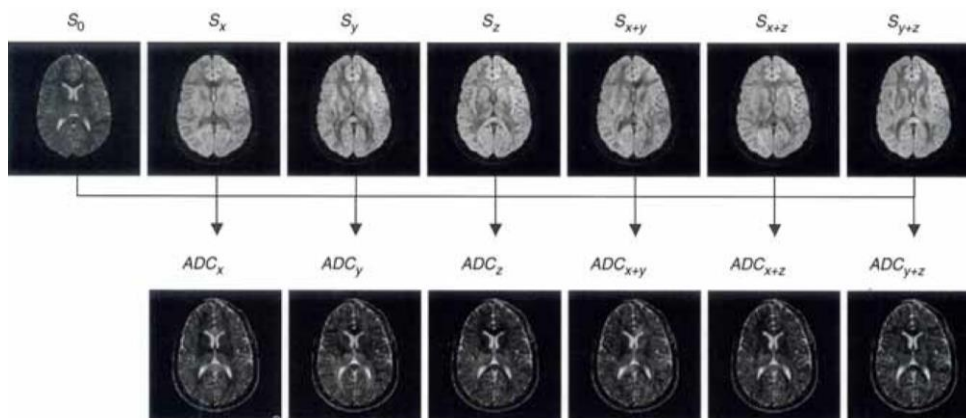
Obr. 1.1: Nárůst podélné složky vektoru magnetizace  $\mathbf{M}_z$ .

V této práci byly  $T_1$  vážené obrazy koregistrovány dle obrazů vážených ADC a byly použity pro přesnou anatomickou morfologii vyhledávaných struktur. U těchto obrazů byla pacientům podána kontrastní látka pro detailnější zobrazení okrajů zkoumané patologie. Přítomnost kontrastní látky v tkáni silně ovlivňuje magnetické pole, čímž dochází k silnému poklesu  $T_1$  relaxační doby a nárůstu intenzity v  $T_1$  váženém obraze.

## 1.2 Aparentní difuzní koeficient

Aparentní, někdy také zdánlivý, difuzní koeficient (*apparent diffusion coefficient*, zkráceně ADC) stanovuje míru difuzivity. K vytvoření obrazů vážených aparentním difuzním koeficientem je potřeba změřit a zpracovat alespoň dva difuzně vážené obrazy (*diffusion weighted images*, zkráceně DWI), které se v dnešní době již rutinně používají pro zlepšení diagnostické přesnosti některých nádorových onemocnění. Důvodem potřeby dvou difuzně vážených obrazů (s gradientem a bez gradientu) je, že k získání difúzní konstanty útlumu signálu jsou zapotřebí alespoň dva sobě odpovídající body (tzv. body na stejných souřadnicích). Obraz s nejnižší difuzivitou označíme jako  $S_0$ , další difuzně vážené obrazy získáme pomocí výpočtu jejich gradientů. Různou kombinací gradientů lze získat mnoho (zde 6) difuzních konstant  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ,  $x+y$ ,  $x+z$  a  $y+z$  difuzně vážených obrazů. Právě z ADC obrazů lze vytvořit tenzory, které mohou být dále využity například pro DTI (*diffusion tensor imaging*) traktografii nervových vláken [7], [8].

Obr. 1.2 ukazuje příklad měření, kde je použito sedm difuzně vážených obrazů dle výše zmíněných souřadnic, které v kombinaci s obrazem  $S_0$  vytváří šest ADC map [8].



Obr. 1.2: Grafické znázornění postupu vytváření ADC map, převzato [8].

Sekvence difuzně vážených obrazů mohou nahrazovat intravenózní podání kontrastní látky (nejčastěji gadolinia) díky rychlým změnám difuzivity zobrazované tkáně, a tak určí stupeň malignity. Restrikce difuzivity je způsobena vyšší hustotou buněk. Čím vyšších hodnot dosahuje restrikce, tím vyššího stupeň malignity nabývá zkoumaná patologie [7].



## 2. MOZEK

Centrální nervová soustava člověka je tvořena mozkem a míchou. Lidský mozek lze považovat za jeden z nejsložitějších objektů. Vznikl zvětšováním nervové trubice v její hlavové části [9].

Mozek váží asi 1,4 kg u dospělého jedince a je uložen v dutině lebeční. Na svém povrchu je krytý třemi obaly tzv. mozkovými plenami. Vnější vazivový obal, tvrdá plena mozková pevně přiléhá k lebečním kostem. Pod tvrdou plenu se nachází pavoučnice a omozečnice, mezi nimiž je úzký prostor, ve kterém se kolem centrálního nervstva pohybuje mozkomíšní mok. Mozek je složen z gliových a nervových buněk (neuronů). Tyto vysoce specializované buňky jsou schopné přijmout, vést a zpracovat odpověď na signály, které přichází z vnitřního či vnějšího okolí [7].

Struktura mozku je vertikálně rozdělena do dvou hemisfér (pravé a levé) a jejich povrch je gyriifikován (gyry – záhyby). V obou hemisférách lze rozlišit několik laloků, kde jsou zpracovávány různé sensorické a motorické informace přicházející z vnějšího prostředí. Čelní lalok umožňuje rozumové uvažování a podněcuje kreativitu. Zrakové vnímání je zajištěno týlním lalokem. Temenní lalok slouží k vnímání bolesti, teploty a dotyku. Sluch, paměť a porozumění řeči zajišťuje spánkový lalok [9].

Výplň hemisfér je tvořena šedou a bílou hmotou mozkovou. Šedá hmota je místem nahromaděných těl neuronů a bílá hmota je bohatá na nervová vlákna, která tvoří funkční svazky tzv. nervové dráhy. Všechny oblasti mozku jsou navzájem propojeny tzv. synapsí, které zajišťují, že mozek pracuje jako celek a je schopen zajistit naše jednání v návaznostech [10].

Podle mechanismu spojení lze synapse rozdělit na elektrické a chemické. Výskyt chemických synapsí je častější v dospělém savčím organismu, kde mají složitější strukturu a zajišťují jednosměrný přenos vzruchu. Neurotransmitter je signál, který v chemické synapsi přenáší vzruch. Na rozdíl od chemických synapsí, rychlý obousměrný přenos vzruchu zajišťují synapse elektrické, které vznikají spojením dvou buněk prostřednictvím jejich iontových kanálů [6].

Mozeček a mozkový kmen jsou součástí mozku a jsou propojeny s nervovou sítí v míše. Z mozkového kmene vystupuje 12 párů hlavových nervů, které se podílejí na přenosu sensorických informací k cílovým orgánům lidského těla a inervaci motorických svalů. Tyto periferní nervy mozku inervují nejvíce oblast hlavy. Ovládají svaly obličeje, oka, jazyka, ale i hltan. Mezi některými hlavovými nervy se ale vyskytují i vlákna vegetativních nervů. Jedním z nich je například nerv bloudivý, *nervus vagus*, který zajišťuje inervaci vnitřních orgánů, ale také působí při polykání. Další důležitou činností hlavových nervů je přenášení informace v závislosti na pěti důležitých smyslech, kterými jsou čich, chuť, zrak, sluch a rovnováha [9].

Nádory mozku a nervového systému patří mezi poměrně častá onemocnění populace. Dle globální statistiky prezentované v literatuře [11] byla v roce 2020 rakovina mozku a nervového systému diagnostikována více než 308 tisícům pacientů a více než 251 tisíc pacientů v důsledku

této diagnózy v daném roce zemřelo. Léčba nádorů je kombinací několika léčebných přístupů – operačního, záření, cílená léčba cytostatiky, případně léčba paliativní. Dle stupně malignity a původu tkáně, ze které nádor vychází, klasifikujeme nádory do několika tříd [12].

V následujících podkapitolách 2.1 – 2.4 jsou detailně probrány jednotlivé zkoumané patologie, které byly předmětem vyhodnocení v této diplomové práci.

## 2.1 Glioblastoma multiforme

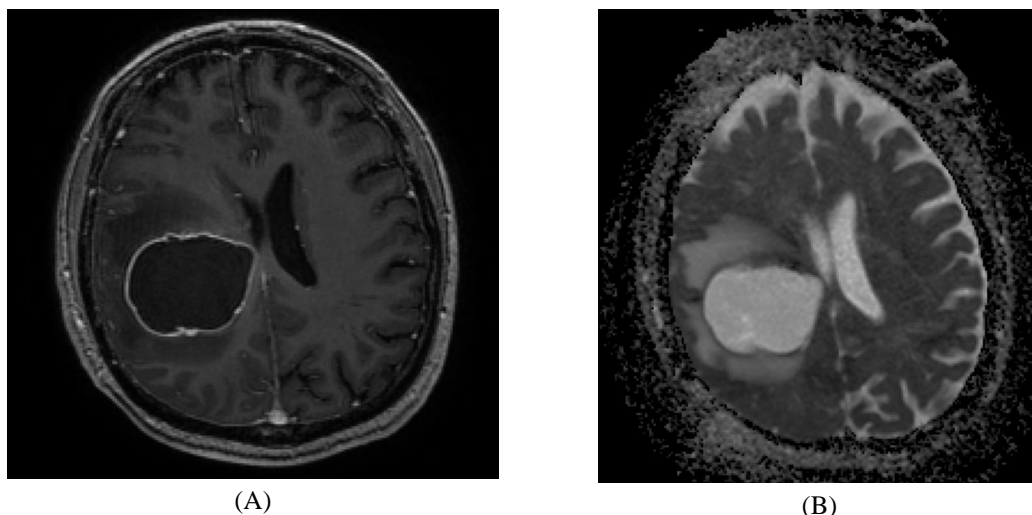
Astrocyomy patří mezi nejčastější primární mozkové nádory. Řadí se mezi neuroepiteliální nádory, jež tvoří zhruba 30 % všech intrakraniálních nádorů. Tento typ nádorů představuje největší a nejvíce heterogenní skupinu nádorů a kategorizuje gliomy dle klasifikačního systému Světové zdravotnické organizace (WHO) do 4 stupňů malignity (I., II., III. a IV.) dle histopatologických vlastností tkáně, jako je buněčná proliferace, nekróza aj. Gliomy mohou vznikat v jakékoliv části mozku, nejčastěji však v mozkových hemisférách [7], [12], [13].

Nejčastějším (50 %) mozkovým nádorem v dospělosti je astrocytom IV. stupně, tzv. glioblastoma multiforme, zkráceně GBM. Jedná se o nejagresivnější, nejrychleji rostoucí nádor mozkové tkáně. Buňky nádoru jsou abnormální a nádor během svého růstu vytváří nové cévy. GBM je primární mozkový nádor, který pochází z gliových buněk centrálního nervového systému (CNS). Transformací nízkostupňového gliomu vzniká sekundární GBM, který nelze histopatologicky odlišit od primárního GBM [12].

K diagnostice GBM používají lékaři zobrazovací metody, nejčastěji MRI. Využita může být funkční MRI nebo MR spektroskopie. Může být uplatněna i diagnostika pomocí CT nebo pozitronová emisní tomografie (PET). K potvrzení diagnózy GBM se provádí biopsie, při které se pacientovi odebere vzorek tkáně. Vzorek je analyzován v histologické laboratoři, za účelem specifikace typu buněk a úrovně jejich agresivity [14]. V případě potvrzení diagnózy se chirurgové snaží odstranit co největší část nádoru. Pokud nebyly odstraněny veškeré nádorové buňky, používá se ke zničení těchto buněk radiční záření. K léčbě či případnému zpomalení růstu nádoru se používá chemoterapeuticky zaměřené cytostatikum Temodar, s účinnou látkou temozolomid.

Na neuroradiologickém vyšetření se GBM zobrazuje jako dobře ohraničený nádor, přitom je hvězdicového tvaru a jeho výběžky jsou těžce pozorovatelné. Nejčastější výskyt této formy nádorového onemocnění je pozorován u starších jedinců (dvakrát více u mužů než u žen) a doba přežití se odhaduje na 9 – 12 měsíců [12]. V případě včasné diagnózy a cílené léčby se pacienti mohou dožít i několika let. Bohužel není toto onemocnění nikdy zcela vyléčeno, proto se stále usilovně pracuje na objevu nejúčinnějších léčebných strategií [15].

Přesné hranice nádoru jsou pozorovatelné na nálezu na obr. 2.1 na postkontrastním MR zobrazení v  $T_1$  váženém obraze (A) koregistrovaném k ADC mapě (B).



Obr. 2.1: Pacient s diagnostikou GBM na  $T_1$  váženém postkontrastním obrazu (A) a ADC mapě (B).

## 2.2 Metastatické nádory

Mozkové metastatické nádory jsou charakterizovány jako sekundární ložiska maligních nádorů v těle (karcinom plic, prsu aj.). Metastázy se šíří krevní cestou, což je způsobeno odtržením rakovinotvorných buněk z primárních nádorů, kdy začnou kancerogenní buňky cestovat krevním řečištěm. Až v 75 % případů jsou diagnózy vícečetné. Přesto, že se některé metastatické nádory mozku objevují mnoho let po primární rakovině, jiné metastázuji tak rychle, že jsou identifikovány před primární rakovinou [12].

Přesto nejčastějším místem lokalizace metastatických karcinomů bývá páteř [13]. Nejpravděpodobnější výskyt mozkových metastáz se předpokládá u karcinomu plic, prsu, tlustého střeva, ledviny a melanomu [16].

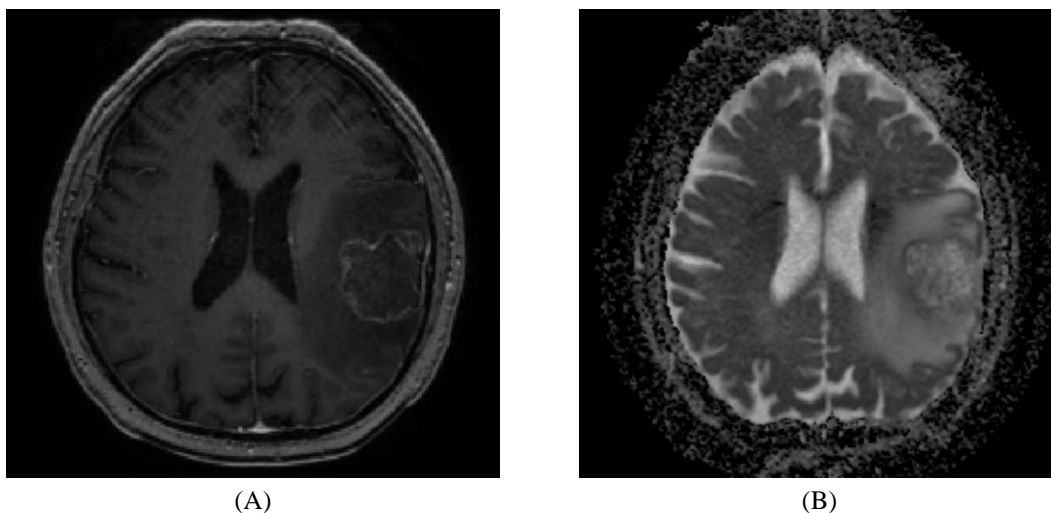
Metastázy mají mnoho podob – od tečkovitých ložisek mohou být až po značně rozsáhlé. Typická velikost metastatického nádoru je kolem 2 cm [12]. Podle toho, jak metastatické nádory mozku rostou, vytvářejí tlak a mění funkci okolní mozkové tkáně. Mezi primární symptomy se řadí zejména bolest hlavy a slabost. V důsledku změny funkce tkáně dochází ke ztrátám paměti, změnám osobnosti, ale i záchvatům [17]. Některé symptomy mohou být zaměněny s nemetastatickým onemocněním mozku.

K diagnóze mozkových metastáz vede dlouhá cesta. Po shromáždění informací o pacientovi a jeho rodinné anamnéze lékař přistupuje k neurologickému vyšetření. Dále lze využít moderní zobrazovací metody, jako je počítačová tomografie (*computed tomography*, CT) nebo MRI, zejména difuzní tenzorové zobrazení (*diffusion tensor imaging*, DTI), které vizualizuje, jak molekuly vody prochází částmi mozku. Pokud lékařům nestačí ke spolehlivému určení diagnózy zobrazovací metody, lze využít tkáňovou biopsii, kdy je pacientovi chirurgicky odebrána část nádoru, která je podrobena důkladné analýze [18].

Léčba metastáz bývá sporadická a prognóza na přežití nejasná. Obecně platí, že čím rychleji je léčba zahájena, tím větší je šance na zvládnutí nemoci. Mezi možnosti léčby mozkových metastáz se řadí provedení chirurgického odstranění patologické tkáně, radiační terapie v podobě ozařování, chemoterapie intravenózním podáním cytostatik (léky potlačující růst nádorových buněk a jejich dělení) a imunoterapie, která inhibuje okolní karcinogenní buňky, čímž zamezuje jejich růstu. Účinná je především adekvátní kombinace předchozích zmíněných metod léčby metastatických onemocnění mozku.

Při pozdní diagnóze nemoci se upřednostňuje léčba na snížení bolesti a symptomů, které toto onemocnění přináší. Po stanovení diagnózy pacient přežívá většinou jen několik týdnů až měsíců [8].

Na obr. 2.2 je pacientovi diagnostikováno metastatické ložisko v pravé hemisféře v postkontrastním obraze váženém  $T_1$  relaxací (A) a ADC koeficientem (B).



Obr. 2.2: Výskyt metastatického ložiska v  $T_1$  váženém obraze (A) a ADC mapě (B).

## 2.3 Lymfomy

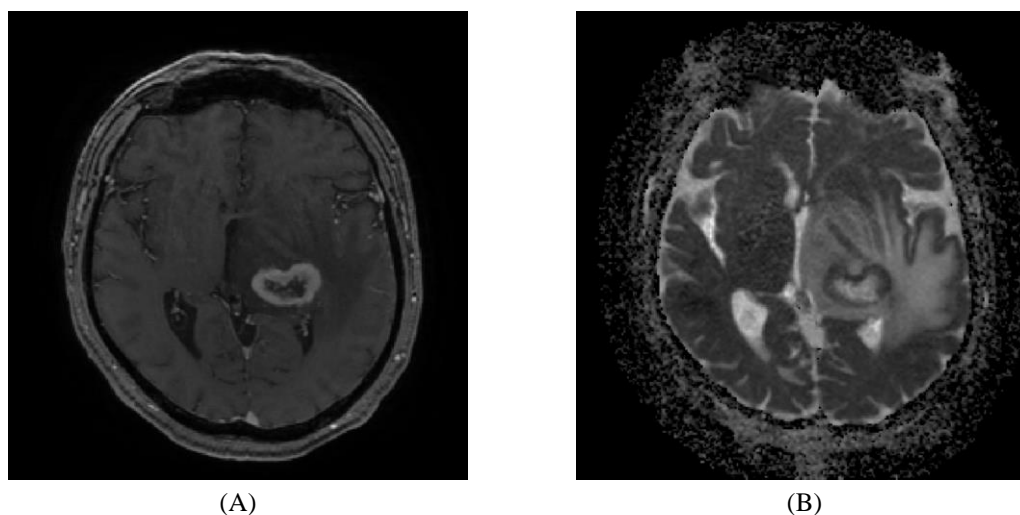
Tyto zhoubné nádory, původem z B-lymfocytů tvoří až 1 % všech intrakraniálních nádorů a jejich výskyt v populaci neustále roste. Přítomnost tohoto typu onemocnění se projevuje u pacientů s deficitem imunity, způsobeným imunosupresivní léčbou či autoimunitním onemocněním, jako je např. choroba AIDS. Mezi rizikové skupiny se řadí ale starší lidé s věkem nad 50 let, jejichž tělo je vzhledem k zhoršené schopnosti imunitních reakce náchylnější [13], [19].

Toto onemocnění začíná v lymfatických tkáních mozku nebo míchy, odkud jsou napadené lymfocyty (typ bílé krvinky, která se stará o imunitní reakce organismů) transportovány celým CNS. V takovém případě se jedná o primární lymfom. Sekundární lymfom, začíná růst někde v těle, odkud se pak šíří do CNS. Sekundární lymfom CNS se obvykle vyvíjí v mozku, ale někdy může růst v ochranných tkáních (mozkových blanách) pokrývajících mozek [19].

Lymfomy jsou charakteristické mnohočetnou lokalizací ložisek, zejména v hlubších mozkových strukturách. Mezi symptomy, které poukazují na přítomnost lymfomu patří zmatenost, problémy s pamětí nebo potíže se soustředěním, svalová slabost nebo ztráta citu v části těla (například v jedné ruce nebo noze), záchvaty, bolesti hlavy nebo ospalost a problémy s rovnováhou. K potvrzení diagnózy se využívá biopsie. Primární lymfomy CNS jsou častěji léčeny chemoterapií a ozařováním. Stejně jako u glioblastomu bývá patologie dobře ohraničena od okolního prostředí [13], [19].

Doba přežití se odhaduje do pěti měsíců u neléčených pacientů, zatímco v případě včasné diagnostiky a zahájení léčby se pacienti průměrně dožívají 3 až 4 roky od stanovení diagnózy [13].

Na obr. 2.3 je pacientovi diagnostikováno ložisko lymfomu v pravé hemisféře v postkontrastním obraze váženém  $T_1$  relaxací (A) a ADC koeficientem (B).



Obr. 2.3: Pacient s lymfomem na  $T_1$  váženém obraze (A) a obraze váženém ADC (B).

## 2.4 Absces

Absces mozku se projevuje jako hnisavé ložisko způsobené obvykle bakteriální infekcí (anaerobním streptokokem, *Escherichia coli*, zlatým stafylokokem). V průběhu růstu abscesu bývá ložisko nepřesně ohraničeno. Již však po čtrnácti dnech růstu ložisko nekrotizuje a hranice se stávají zřetelnými [12].

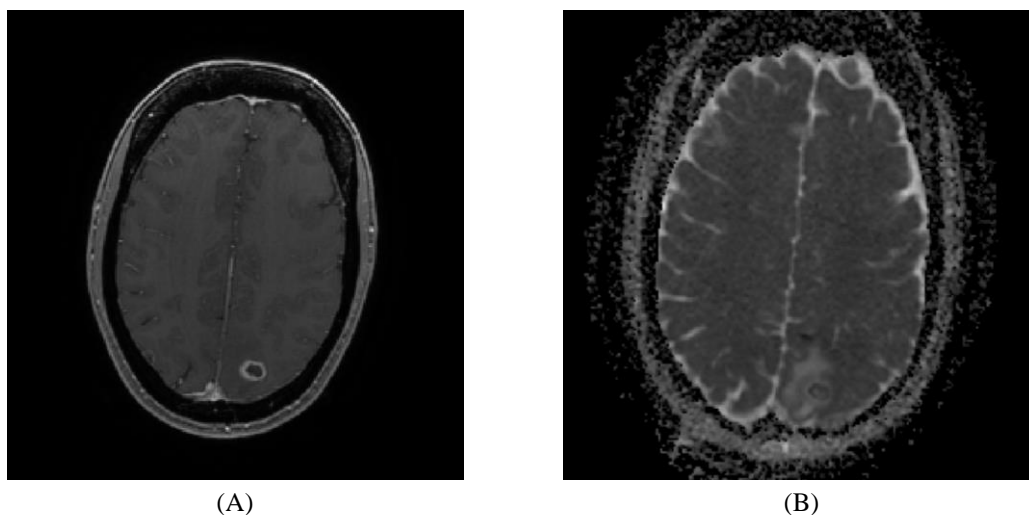
Existují tři hlavní způsoby, jak se může mozkový absces vyvinout. Prvním z nich je přítomnost infekce v jiné části lebky, ať už se jedná o infekci ucha, zánět dutin atd. Těmito cestami se infekce může šířit přímo do mozku, kde vzniká absces. Druhý způsob šíření infekce je z jiné části těla přímo do mozku. Nejčastější výskyt je identifikován/diagnostikován u zápalu plic. Další ze způsobů infekce mozkové tkáně je zapříčiněn těžkým mozkovým traumatem, kdy je v poraněné části lebky umožněn vstup bakteriím a plísním, který mozkový absces vytvářejí [20].

Abscesy bývají doprovázeny edémem a lze je lokalizovat téměř kdekoliv. Chronický mozkový absces se projevuje epileptickými záchvaty, případně může být svými symptomy charakterizován jako slabá mozková příhoda. Druhotné abscesy nebývají časté, tak jako je tomu například u lymfomů nebo metastáz. Léčba bývá zahájena podáním antibiotik, drenáží a následnou léčbou původcem infekce [12].

Pokud se u pacienta vyskytuje diagnóza s podezřením na absces, provádí se za účelem kontroly infekce krevní testy. Případně mohou být pacienti posláni na CT nebo MRI vyšetření pro potvrzení, nebo vyvrácení diagnózy. V případě nalezení abscesu, lze k odebrání vzorku hnisu použít aspiraci pod kontrolou CT, za účelem vypuštění tekutiny z postiženého místa [20].

K léčbě mozkového abscesu lze přistupovat několika způsoby. Jedním z nich je, jak už bylo naznačeno výše, aspirace hnisu otvorem v lebce, případná kraniotomie – úplné chirurgické odstranění. Je doporučeno zahájit léčbu farmakologicky, ještě před potvrzením diagnózy, aby se minimalizovalo riziko komplikací, kterým je např. ruptura abscesy. Pokud není mozkový absces léčen, může způsobit trvalé poškození mozku až smrt [20].

Na obr. 2.4 se vyskytuje zřetelně ohraničený absces v pravé hemisféře v postkontrastním obraze váženým  $T_1$  relaxací (A) a ADC koeficientem (B).

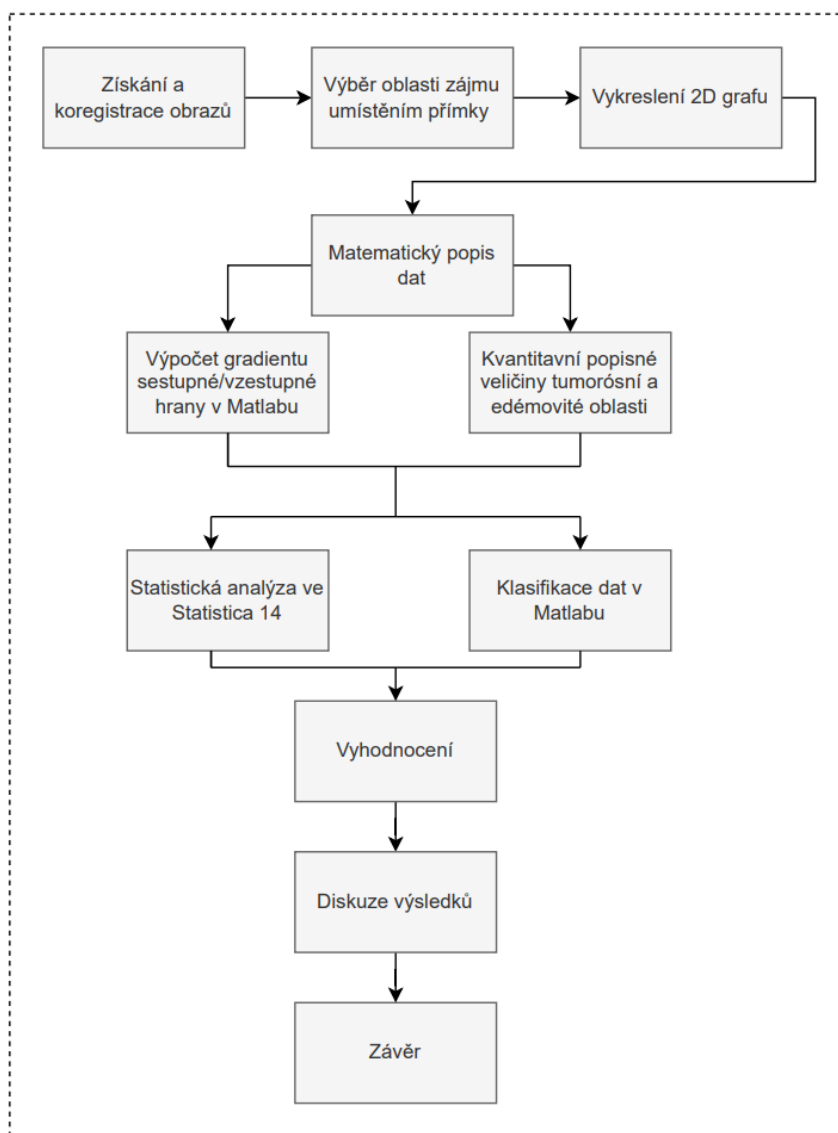


Obr. 2.4: Hnisavé ložisko absces na postkontrastním obraze váženém  $T_1$  relaxací (A) a ADC mapě (B).

### 3. METODIKA

Všechna uvedená data použitá pro tuto práci byla poskytnuta lékaři z Neurochirurgické kliniky Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně.

V následujících podkapitolách jsou postupně detailně popsány jednotlivé kroky zpracování obrazů. Pro zjednodušení byl vytvořen blokový diagram, na obr. 3.1, který znázorňuje nejdůležitější kroky zpracování.



Obr. 3.1: Blokový diagram znázorňující postup zpracování diplomové práce.

#### 3.1 Získání a koregistrace obrazů

Jak už bylo dříve zmíněno, pro tuto práci byla poskytnuta anonymizovaná data od pacientů z Fakultní nemocnice u svaté Anny. V následujících podkapitolách 3.1.2 a 3.1.3 jsou představeny jednotlivé kroky zpracování obrazů.

### 3.1.1 Populace pacientů

Pacienti byli podrobeni skenování v tomografu magnetické rezonance s velikostí indukce magnetického pole 1,5 a 3 T. Firma Philips vyrábí MRI tomograf Ingenia 1,5 T. General Electric GE produkuje MRI tomograf SIGNA™ o síle 3.0 T, který umožňuje komplexní zobrazovací řešení pro klinickou flexibilitu. Celkem bylo do klasifikační úlohy zahrnuto 38 pacientů se třemi různými patologiemi – glioblastoma multiforme, mozkový absces a metastatické tumory.

Do statistického testování bylo zahrnuto osmnáct pacientů s diagnostikou glioblastoma multiforme s průměrným věkem 62,2 let. Z toho bylo jedenáct mužů ve věkovém rozmezí 22 až 80 let (průměr ± směrodatná odchylka: 61,1 let ± 16,4) a sedm žen (51 až 77, 64 ± 8).

Mozkový absces byl diagnostikován deseti pacientům (průměrný věk 60,7 let), přesněji šesti mužům (37 až 82 let, 57,7 ± 15) a čtyřem ženám (47 až 87, 62,8 ± 8,4).

Pacienti s diagnózou metastatického onemocnění mozku byli ve věkovém rozmezí 29 až 72 let (průměrný věk 61,4 let). Z toho bylo pět mužů (64 až 72 let, 66,8 let ± 2,7) a pět žen (29 až 72, 56 ± 16,2).

Datová sada pro statistické testování obsahovala stejný počet pacientů pro každou zmíněnou patologii. Jednalo se tedy celkem o 30 pacientů, z čehož jsou jednotlivé typy patologií reprezentovány deseti pacienty.

Pro úplnost byla vytvořena tab 3.1, která poskytuje podrobnější informace o jednotlivých pacientech.

Tab 3.1: Demografické informace o pacientech s tumorem mozku.

Patologie	Pohlaví	Věk	Patologie	Pohlaví	Věk
Absces	Muži	82	Glioblastoma multiforme	Muži	54
		37			67
		49			51
		60			76
		70			60
		48			65
	Ženy	70		78	
		87		68	
		47		22	
		57		51	
Metastáza	Muži	72	Glioblastoma multiforme	Ženy	80
		66			60
		66			77
		64			64
		66			51
	Ženy	46		70	
		64		65	
		72		61	
		69			
		29			

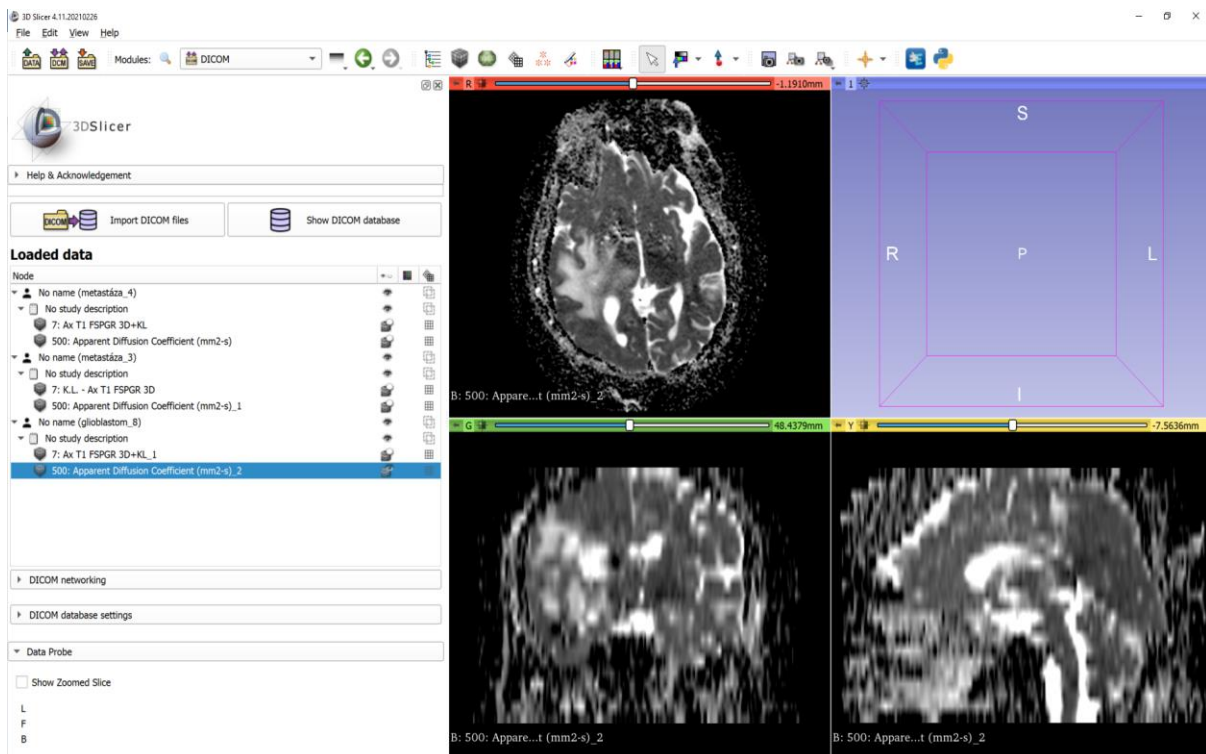


### 3.1.2 Získání obrazů

Vzhledem k tomu, že byly poskytnuty dva druhy obrazů ve formátu DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) – postkontrastní  $T_1$  vážený obraz a obraz vážený difúzí tzv. ADC mapa s odlišným rozlišením, bylo nutné obrazy nejprve převzorkovat, aby bylo dosaženo, pokud možno ideální anatomické analogie v daných řezech. Postkontrastní  $T_1$  vážené obrazy nabývaly velikosti 512x512 pixelů, obrazy vážené difúzí pouze 256x256 pixelů. Cílem koregistrace obrazů je stejné zobrazení všech bodů v  $T_1$  váženém obraze na stejných pozicích, jako v obrazech vážených ADC, které byly zvoleny jako reference.

### 3.1.3 Koregistrace obrazů

Převzorkování obrazů všech pacientů probíhalo ve volně dostupném softwarovém rozhraní 3D Slicer 4.11.20210226. Po nahrání dat do DICOM databáze, byly obrazy otevřeny v zobrazovacím modulu 3D Sliceru, jak lze vidět na obr. 3.2. V levé části obrázku se zobrazují importované obrazy pacientů a v pravé části jsou pohledy z axiální, frontální a sagitální roviny. Na tomto obrázku je vyobrazena ADC mapa pacienta, kterému byla diagnostikována nejzávažnější forma astrocyomálního nádoru – glioblastoma multiforme.



Obr. 3.2: Prostředí 3D Sliceru v zobrazovacím modulu.

Následně byl použit modul, který implementuje převzorkování obrazu. Převzorkování se provádí v souřadnicích prostoru, nikoli v souřadnicích pixel/mřížka. Byla použita lineární interpolační metoda, jejíž úkolem je vypočítat přibližný výpočet hodnot funkce v bodě ležícím

uvnitř intervalu z hodnot funkce. Nastavení interpolátoru bylo nutné, protože mapování z jednoho prostoru do druhého často vyžaduje vyhodnocení intenzity obrazu v polohách bez mřížky. Po nastavení všech parametrů a vstupů byl vytvořen nový výstupní  $T_1$  vážený obraz koregistrovaný podle ADC mapy. Následně byla vytvořena série DICOM z nově navzorkovaných řezů obrazu váženého relaxací  $T_1$ . Tyto DICOM série byly postupně exportovány a uloženy do adresářů v počítači pro nadcházející použití. Nejčastěji se počet řezů pro jednoho pacienta pohyboval v rozmezí od 21 po 24 snímků, jak pro ADC mapy, tak obrazy vážené  $T_1$  relaxací.

## 3.2 Výběr oblasti zájmu umístěním přímky

Hlavní oblastí zájmu je peritumorální edém, ze kterého je snaha určit rychlost náběhu hran přímky. Vhodným umístěním přímky jdoucí přes patologii, edém a zdravou tkáň dochází k identifikaci oblasti zájmu, z níž jsou vypočítány různé popisné parametry. Pro vykreslení průběhu přímky umístěné v obrazech byl volně dostupný softwarový program Fiji J a licencované prostředí Matlab R2020b.

Přímky byly umístěny pod dohledem zkušených lékařů s dlouholetou praxí z Neurochirurgické kliniky tak, aby byla zajištěna, co největší správnost a výpovědní hodnotu dle anatomické lokalizace. Způsob vedení přímky danou patologií byl následující – patologická tkáň, edém a zdravá tkáň.

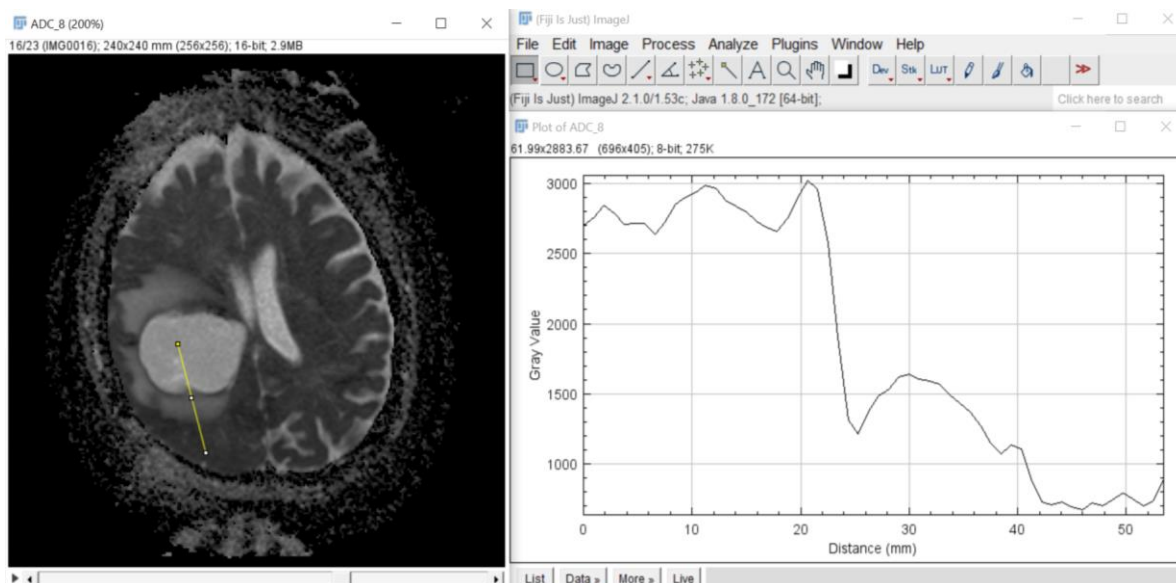
Pro následnou úpravu dat v podobě standardizace byla u všech pacientů odebírána reference v podobě střední hodnoty mozkomíšního moku z kruhového ROI (region of interest).

### 3.2.1 Umístění přímky v programu Fiji

Program Fiji poskytuje vykreslení v podobě 2D grafu, kde se vyskytuje informace o hodnotě intenzity v závislosti na délce vedené přímky. Horní lišta v programu Fiji nabízí bohaté možnosti analýzy obrazu. Po nahrání všech řezů určitého typu obrazu (ADC nebo  $T_1$  váženého) lze snadno pomocí kolečka myši listovat mezi danými řezy. Po výběru vhodného řezu (s nejlépe viditelnou patologií) byla umístěna přímka (podle popisu výše). Následně přes nástroje programu byl zvolen ROI manager, který si danou křivku zapamatoval a následně pomocí tlačítka „plot“ byla vykreslena závislost intenzity na vzdálenosti.

V programu Fiji byly také vymezeny kruhové ROI v oblasti mozkomíšního moku pro případnou referenci.

Na obr. 3.3 je zobrazen způsob vedení (A) a vykreslení 2D křivky (B). Jedná se o pacienta s glioblastomem, kde je v levé části obrázku vykreslena ADC mapa a v pravé části jsou vyneseny hodnoty pro danou přímku.



Obr. 3.3: Zobrazení ADC mapy (A) a 2D grafu (B) v prostředí programu Fiji.

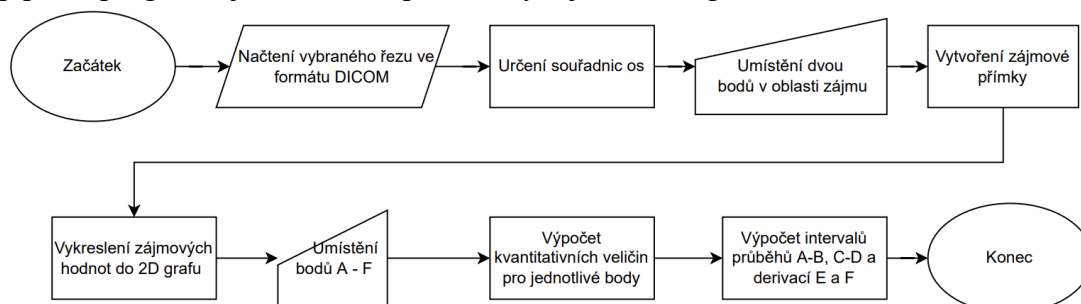
Po vynesení hodnot závislosti do grafu byly získané numerické hodnoty transportovány ve formátu csv souborů do adresáře, ze kterého byly analogicky použity pro analýzu křivek.

### 3.2.2 Umístění přímky v programu Matlab

Vzhledem k zjištění chybějících a potřebných funkcionalit v programu Fiji byla v průběhu práce vytvořena pracovní verze programu v prostředí Matlab R2020b. Postupovalo se identickým způsobem při vyhodnocení. Vytvořený program nabízí uživateli výpočet hodnot strmosti sestupné a náběžné hrany mezi edémem a tumorem/patologií. Dále program nabízí výpočet hodnot pro směrodatnou odchylku, medián a průměr, jak pro edém, tak pro tumor.

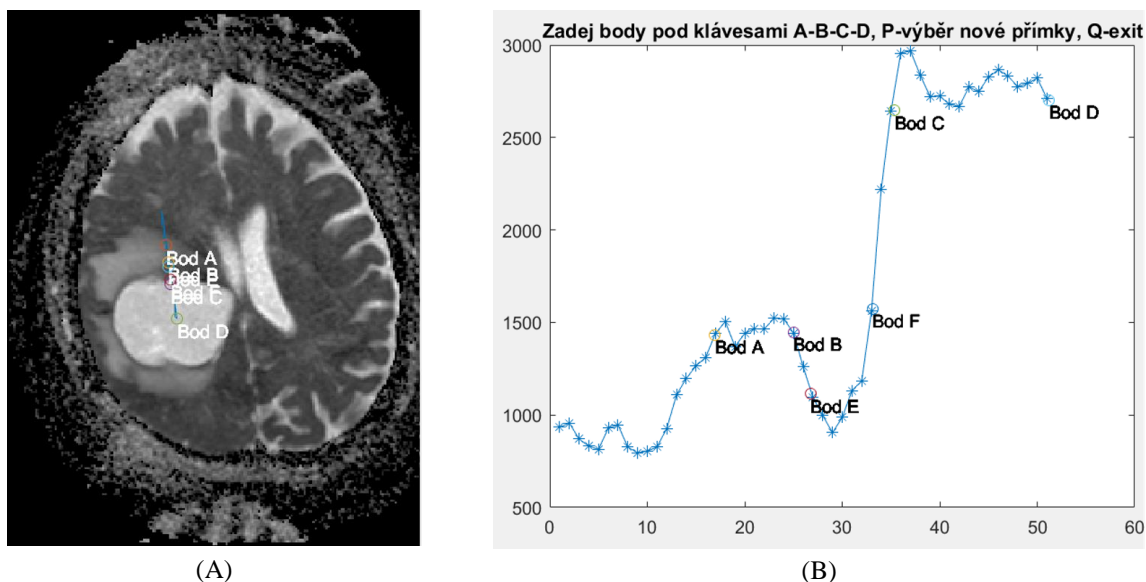
Program nejprve načte jeden řez od daného pacienta ve formátu DICOM. Po načtení uživatel umístí úsečku dle předem stanovené metodiky. Následně se vykreslí 2D graf hodnot, ve kterém je uživateli díky možnosti označení požadovaných bodů umožněno oddělit začátek a konec patologie, obdobně začátek a konec edému a vhodně umístit body pro výpočet gradientu sestupné hrany edému a náběžné hrany tumoru.

Postup práce programu je znázorněn pomocí vývojového diagramu na obr. 3.4.



Obr. 3.4: Vývojový diagram hodnotící zájmovou přímku v Matlabu.

Na obr. 3.5 je vyobrazen způsob vedení přímky (A) a vykreslení odpovídající 2D křivky (B). Body A a B značí začátek a konec edematózní oblasti, C a D ohraničují začátek a konec patologie, bod E slouží pro výpočet derivace sestupné hrany edému a díky bodu F je vypočtena derivace vzestupné hrany patologie.



Obr. 3.5: Zobrazení ADC mapy (A) a 2D grafu (B) v prostředí programu Matlab.

Ze získaných hodnot byly vypočítány poměry jednotlivých hodnot, které byly zkoumány za účelem nalezení odlišností mezi získanými daty.

### 3.3 Matematický popis dat

Pro vyhodnocení dat byly použity popisné kvantitativní veličiny (průměr, směrodatná odchylka a medián) z edematózní a patologické oblasti. Výpočet popisných kvantitativních veličin probíhal po přesném označení konkrétní oblasti písmeny na přímce zájmu.

Za nejvíce zajímavou a zároveň nejméně prozkoumanou oblast je pokládána sestupná hrana edému a vzestupná hrana patologie, tzv. peritumorální edém, z něž byl vypočten gradient. Gradient je definován jako vektor parciálních derivací ve směrech jednotlivých souřadnicových os. Výpočet je definován následujícím vzorcem:

$$\nabla u(x, y) = \left[ \frac{\delta u(x, y)}{\delta x}, \frac{\delta u(x, y)}{\delta y} \right] \quad (1)$$

Dále byly dopočítány poměry směrodatných odchylek a mediánů mezi edematózní a tumorovou tkání a standardizovány hodnoty strmosti sestupné a nástupné hrany pomocí hodnoty průměru edému. Za referenční oblast byl zvolen mozkomíšni mok, z jehož oblasti zájmu byla odebírána střední hodnota pomocí kruhového ROI.

První použitá kvantitativní veličina v této diplomové práci byl průměr. Existuje mnoho druhů průměru např. geometrický nebo harmonický. V této práci byl použit aritmetický průměr,

jedná se tedy o součet všech hodnot vydělený jejich počtem. Hodnota průměru byla vypočítána dle následujícího vzorce:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N x_i, \quad (2)$$

kde  $N$  je celkový počet prvků a  $x_i$  jsou hodnoty prvků jdoucích po sobě.

Nepříjemnou vlastností průměru je odlehlá hodnota, která může způsobit vychýlení průměru a ztratit tak požadovanou informační hodnotu pro uživatele. Proto je v některých případech vhodné použít více stabilní veličinu, kterou je medián. Jako medián označujeme prostřední hodnotu uspořádané řady dle velikosti. Výpočet mediánu je dán vzorcem:

$$\text{med}(x) = \frac{x_{N+1}}{2}. \quad (3)$$

Další pozorovanou základní statistickou veličinou je směrodatná odchylka. Směrodatná, také standartní odchylka, vyjadřuje míru statistické variability pozorovaných hodnot. Hodnota směrodatné odchylky je kalkulována pomocí rovnice:

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}. \quad (4)$$

### 3.4 Statistická analýza v programu Statistica 14

Program Statistica nabízí široký výběr metod pro výzkumné analýzy. Statistica navíc produkuje výsledky ve formě tabulek, jež lze použít jako vstup následných analýz. Umožňuje uživateli provést nespočet statistických testů, analýz a zároveň poskytuje jejich vizualizaci.

Kvantitativní data lze popisovat několika způsoby. Mezi nejjednodušší metody popisu výsledků patří výpočet průměru, mediánu aj. K prezentaci výstupů lze využít variační koeficient, nebo horní a dolní kvartil. Od pouhého popisu dat lze využít princip testování hypotéz a aplikovat tak statistické testy na měření. Hypotézy lze rozdělit na nulové a alternativní, které budou na základě *p-hodnoty* potvrzeny nebo zamítnuty. Právě tato *p-hodnota* je porovnávána s hladinou významnosti  $\alpha$ . Hladina významnosti  $\alpha$  určuje, s jakou pravděpodobností je zamítnuta testovaná hypotéza, přestože je pravdivá. Hodnota hladiny významnosti je nastavena výzkumníkem. Nejčastěji je nastavena hladina významnosti  $\alpha = 0,05$ , tedy pouze v 5 % případů by došlo k chybnému závěru zamítnutí pravdivé hypotézy, která je nazývána jako chyba I. druhu. Tato hodnota  $\alpha$  je nejčastější používaná hodnota pro biologické testy. Analogicky s hladinou významnosti je  $\alpha = 0,01$ , čili pouze 1% šance chybné interpretace výsledků. Nulová hypotéza obecně tvrdí, že není prokázána existence rozdílu porovnávaných skupin. Pokud je na určité hladině významnosti nulová hypotéza zamítnuta, nastává situace, kdy platí hypotéza alternativní. Tedy alternativní hypotéza tvrdí, že mezi porovnávanými skupinami existuje statisticky významný rozdíl [21].

Statistické testy lze rozdělit na dvě velké skupiny podle rozložení dat, konkrétně na parametrické a neparametrické. Parametrické testy předpokládají normální Gaussovu distribuci dat, zatímco neparametrické testy nepředpokládají normální rozložení dat. K testování normality rozdělení lze přistupovat několika způsoby – testy (např. Shapiro – Wilkův test) nebo grafickými metodami (např. histogramy, nebo Q – Q grafy).

## 3.5 Klasifikace dat v Matlabu

Pro klasifikaci dat bylo zvoleno prostředí Matlab R2020b (stejně jako 3.2.2). Po nasbírání dat bylo provedeno základní předzpracování hodnot a přezkoumání, jestli je potřeba data nějak selektovat, příp. redukovat. Redukce probíhala pomocí metody hlavních komponent, která je popsána v následující podkapitole 3.5.1. Vzhledem k tomu, že byl zjištěn nepoměr počtu vzorků v jednotlivých klasifikačních třídách, bylo nutné uměle vytvořit nové vzorky. Generování syntetických vzorků je jedním z mnoha způsobů, jak přistupovat k nevyvážené datové sadě. Tento přístup je vysvětlen v podkapitole 3.5.2. Dále bylo nutné dataset vhodně rozdělit, čemuž se podrobně věnuje podkapitola 3.5.3.

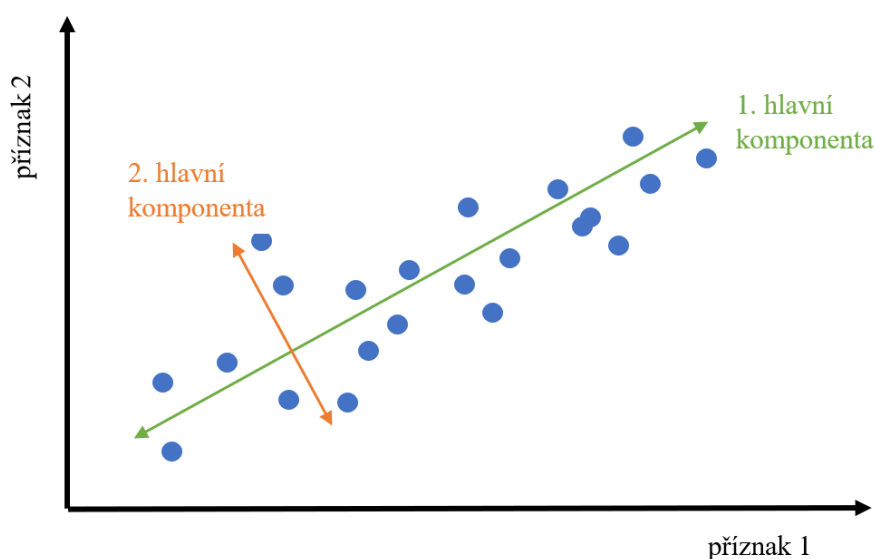
### 3.5.1 Analýza hlavních komponent

Analýza hlavních komponent (*principal component analysis*, PCA) se používá ke snížení dimenzionality v prostoru. PCA lineárně transformuje příznaky za účelem odstranění nadbytečných dimenzí a generuje novou sadu proměnných nazývaných hlavní komponenty. Snížením rozměrů lze vytvořit klasifikační modely, které pomohou zabránit přeučení. Hlavní komponenty jsou nekorelované a jsou charakterizovány mírou variability, rozptylem. Seřazují se podle důležitosti vzhledem ke klesajícímu rozptylu. Většina informace o variabilitě dat je soustředěna v první komponentě. Nejmenší množství informace je obsaženo v komponentě poslední. Nevyužité hlavní komponenty obsahují malé množství informace. Každá hlavní komponenta zároveň obsahuje i informace o všech původních příznacích [22].

Výpočet hlavních komponent je prováděn na standardizovaných datech, ze kterých je vytvořena kovarianční matice. Pomocí spektrálního rozkladu jsou vypočtena vlastní čísla a vlastní vektory. Následně jsou vlastní čísla seřazena podle velikosti. Vlastní čísla prezentují rozptyl vyjádřený komponentami, zatímco vlastní vektory slouží k definici os, které směřují podél největší variance v datech.

Nejčastěji se používá pouze prvních pár hlavních komponent (2 – 3), ale záleží na použití a požadovaném výsledku v dané úloze. Další možností, jak stanovit optimální počet komponent je pomocí vykreslení grafu úpatí (*scree plot*) a podle bodu zlomu určit nejmenší velké vlastní číslo odpovídající počtu komponent.

Na obr. 3.6 je znázorněn způsob vedení hlavních komponent, které reprezentují největší rozptyl v datech.



Obr. 3.6: Znázornění prvních dvou komponent.

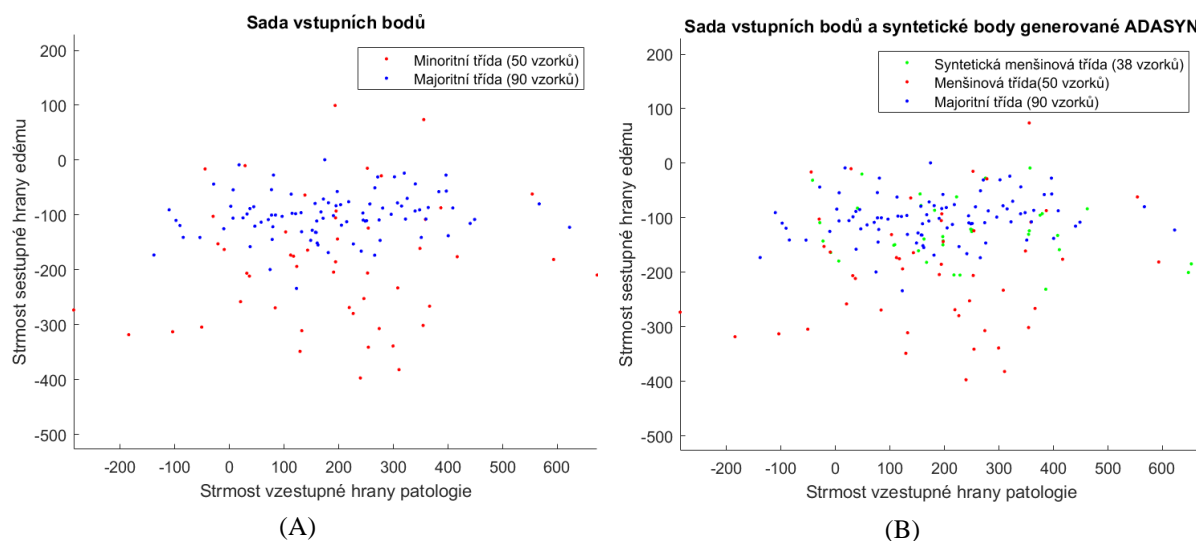
Analýza hlavních komponent je výkonná a všestranná metoda schopná poskytnout přehled komplexních vícerozměrných dat. Jedná se o jednu z nejstarších a nejoblíbenějších metod používaných k redukci dimenzionality. Poprvé byla zavedena Personem roku 1901 a nezávisle na něm i Hotellingem roku 1933. Je pokládána za jeden z nejužitečnějších nástrojů pro kompresi a vizualizaci dat [23].

### 3.5.2 Adaptivní syntetické vzorkování (ADASYN)

Algoritmus adaptivního syntetického vzorkování byl představen v roce 2008 [24]. Tento algoritmus generuje nová syntetická data. Jeho největší výhodou je nekopírování stejných menšinových dat, ale generování více dat pro „hůře naučitelné“ příklady. To znamená, že ADASYN se zaměřuje na ty vzorky menšinové třídy, které je obtížné klasifikovat, protože se nacházejí v oblasti s nízkou hustotou [25].

Hlavním cílem je získat přibližně stejně vyvážené třídy. Celkový počet syntetických instancí, které je třeba vytvořit, je distribuován mezi množství zdrojových menšinových instancí v oblastech s nízkou hustotou menšin. To může mít za následek získání proměnné s frakční částí, která musí být zaokrouhlena, což povede k malým chybám v celkovém počtu vytvořených syntetických instancí [26].

Obr. 3.7 ukazuje nevyváženost vzorků v jednotlivých třídách před použitím algoritmu adaptivního syntetického vzorkování (A) a po jeho práci (B). Modře jsou znázorněny naměřené hodnoty strmosti sestupné a vzestupné hrany oblasti peritumorálního edému, konkrétně glioblastomu. Červeně jsou označeny minoritní naměřené příznaky abscesových ložisek. Zelenou barvou jsou označeny nově, synteticky vygenerované vzorky, které doplňují minoritní třídu vzorků.



Obr. 3.7: Vizualizace před (A) a po (B) implementaci algoritmu ADASYN.

Výsledkem je, že přístup algoritmu ADASYN zlepšuje učení s ohledem na distribuci dat dvěma způsoby: snížením zkreslení zavedené nerovnováhou tříd a adaptivním posunem hranice rozhodování o klasifikaci směrem k obtížným příkladům [25], [26].

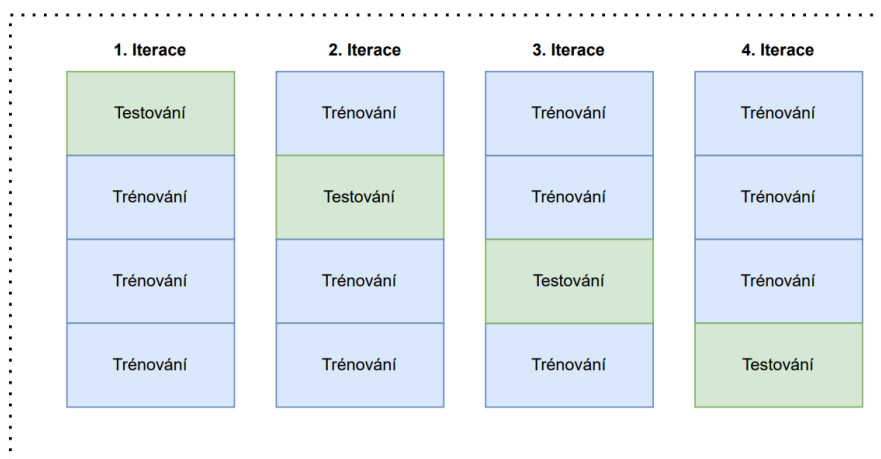
### 3.5.3 $K$ -násobná křížová validace

K rozdělení datového souboru na trénovací a testovací sady byla použita metoda  $k$ -násobné křížové validace ( $k$ -fold cross validation, CV). Validace odhaduje výkon modelu na nových datech ve srovnání s trénovacími daty a pomáhá tak vybrat nejlepší model. Zároveň validace chrání před přeučením a zabráňuje překryvu testovacích sad.

Datový soubor je rozdělen na  $k$  částí, kdy je vždy jedna část použita na testování a zbylých  $k - 1$  částí je využito na trénování. Tento postup je opakován tolikrát, aby každá část byla použita pro testování právě jednou [27]. U  $k$ -násobné křížové validace se za  $k$  nejčastěji volí 5 až 20.

Na následujícím obr. 3.8 je znázorněn postup křížové validace. Očekávaná hodnota chyby je vypočtena jako průměr chyb z každé iterace.





Obr. 3.8:  $K$ -násobná křížová validace.

Zvláštním případem je tzv. „odlož-jeden-mimo“ (*leave-one-out*) křížová validace, kdy  $k = N$ . V každé z  $N$  iterací je jeden subjekt použit na testování a zbylých  $N - 1$  subjektů na trénování. V podstatě se jedná o křížovou validaci, kde  $k = 1$ . Proto je tato metoda rozdělení dat vhodná zvláště pro malé soubory dat. V případě velké datové sady není *leave-one-out* doporučována, vzhledem k potenciálnímu riziku možného nadhodnocení [28]. Proto se pro větší dataset preferuje použití zdrženlivé metody (*hold-out*). Model je trénován na tréninkové sadě a hodnotí jeho výkon s testovací sadou, která se používá ke zjištění, jak dobře daný model funguje na neviditelných datech. Běžným rozdělením při použití metody *hold-out* je použití 80 % dat pro trénink a zbývajících 20 % dat pro testování [27].

## 3.6 Klasifikační modely

Úkolem klasifikačních úloh je rozřadit vzorky do konečného předem daného počtu tříd. Model popisuje vzájemné vztahy mezi pozorovanými veličinami.

V podkapitolách níže jsou popsány klasifikační modely, které byly použity v této diplomové práci. Jejich výstupy jsou prezentovány a ohodnoceny v kapitole 4.

### 3.6.1 Rozhodovací stromy

Rozhodovací stromy mohou být použity jak v klasifikačních, tak regresních úlohách. Klasifikační stromy modelují závislost kategoriální závislé proměnné na jedné či více nezávislých proměnných, tzv. prediktorech. Patří mezi neparametrické metody strojového učení. Jedná se o posloupnost rozhodnutí, jejímž výsledkem je klasifikace objektu do jedné z předem známých skupin na základě vlastností zkoumaného vzorku. Strom je tvořen kořenem, větvemi a uzly. V kořenu, který se dále větví na základě binární podmínky je obsažen celý datový soubor. Každý uzel disponuje hranicí, která určuje, kde se dělení má provést [28], [29].

Úkolem klasifikačních stromů je minimalizovat klasifikační chybu v každém uzlu a rozdělení na dva komplementární regiony pomocí hodnoty rozdělovacího kritéria. Nastavení

prahu dělicího kritéria při klasifikaci je vypočteno například pomocí míry chybné klasifikace, entropie, Giniho koeficientu a dalších výpočtů, které jsou popsány v literatuře [30].

Míra chybné klasifikace je vyjádřena pomocí následujícího vzorce:

$$E_{R_k} = \sum I(y_i \neq y), \quad (5)$$

kde  $I$  je funkce indikátoru s binárním výsledkem,  $R_k$  je komplementární region.

Entropie je označována také jako míra neurčitosti. Lze vyjádřit jako funkce převrácené hodnoty pravděpodobnosti výskytu náhodného jevu, nebo vypočítat jako:

$$H_{R_k} = - \sum_{y \in Y} p_{R_k}(y) \cdot \log(p_{R_k}(y)), \quad (6)$$

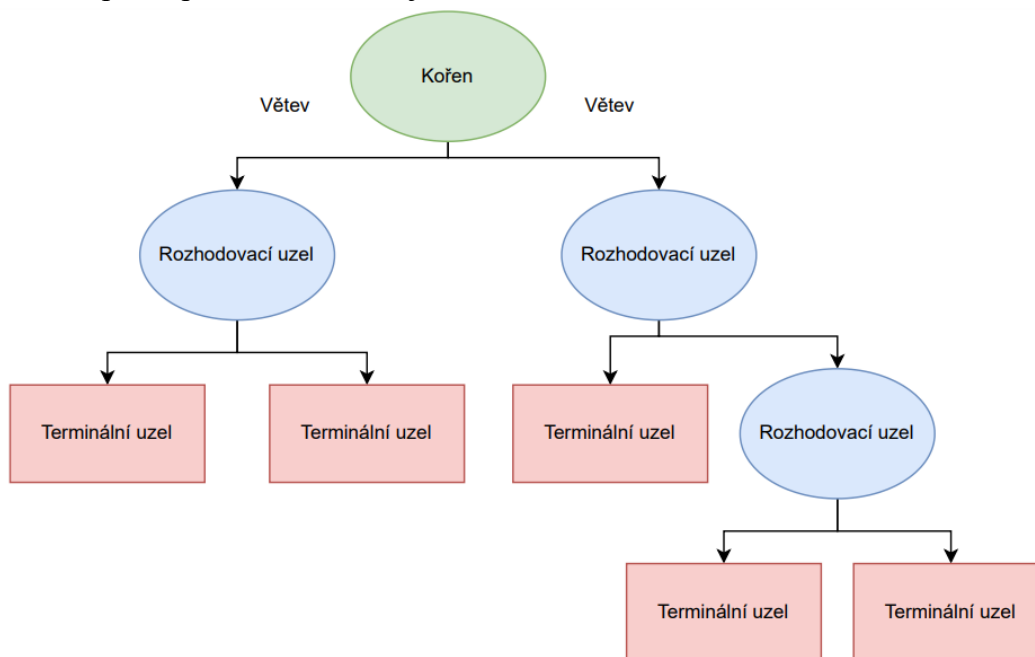
kde  $Y$  značí sadu tříd,  $y$  výsledek většinové volby a  $p_{R_k}$  počet parametrů v komplementárním regionu.

Giniho koeficient číselně vyjadřuje diverzifikaci. Za předpokladu náhodného a nezávislého zařazení do tříd v sadě, měří, jak často by byl náhodně vybraný prvek sady nesprávně označen. Svého minima (nuly) dosáhne, když všechny případy v uzlu spadají do jediné cílové kategorie. Giniho koeficient je dán vzorcem:

$$G_{R_k} = \sum_{y \in Y} p_{R_k}(y) \cdot (1 - p_{R_k}(y)). \quad (7)$$

Giniho koeficient vynásobený stem se nazývá Giniho index.

Na obr. 3.9 je znázorněna architektura rozhodovacího stromu s hloubkou a velikostí rovnou čtyřem. Hloubka je dána nejdelší vzdáleností mezi kořenem a terminálním uzlem, velikost je určena podle počtu uzlů zahrnující kořen.



Obr. 3.9: Architektura rozhodovacího stromu.

Rozhodovací stromy jsou velmi často a jednoduše používány. Hlavní důvod spočívá v jejich přehlednosti a snadné interpretovatelnosti. Jednoduchá interpretovatelnost umožňuje uživatelům rychle a lehce vyhodnocovat získané výsledky, identifikovat klíčové položky a vyhledávat zajímavé segmenty. Rozhodovací stromy mají minimální požadavky na předzpracování dat díky nezávislosti na škálování. Lehce vychází i s korelovanými daty a díky jejich přístupu se vypořádají i s chybějícími proměnnými. Mezi negativa, která tato metoda přístupu k datům nabízí se řadí především nestabilita modelu. Tato nestabilita je způsobena vysokou závislostí na datech, kdy snadno dochází k přeučení. Z tohoto důvodu je vhodné používat techniky jako je boostování, bagování a další, jim podobné [29].

### 3.6.2 Algoritmus k-nejbližších sousedů

Klasifikace pomocí algoritmu k-nejbližších sousedů vychází z předpokladu, že podobné body lze nalézt blízko sebe. Jedná se o neparametrickou metodu učení s učitelem, která se používá nejen pro klasifikaci, ale i pro regresi. U klasifikačních problémů se přiděluje označení třídy na základě většinového rozhodnutí, kdy je nejčastěji prvek reprezentován kolem skupiny datových bodů. Klasifikátor k-nejbližšího souseda vychází z vypočtené vzdálenosti mezi testovacím vzorkem a specifikovanými tréninkovými vzorky [31].

Označením „ $k$ “ je předem definován počet sousedů, které bere algoritmus v úvahu, což je první krok při výpočtu nejbližšího souseda. Druhým krokem je výpočet vzdálenosti mezi testovacími daty a všemi tréninkovými daty. Nejčastěji používané metriky pro výpočet vzdálenosti jsou Euklidovské, Manhattanská a Minkowského. Zmíněné distanční metriky lze vypočítat dle níže uvedených vzorců. Hodnota euklidovské vzdálenosti je dána výpočtem:

$$d_{ij} = \sqrt{\sum_{k=1}^p (x_{ik} - x_{jk})^2}, \quad (8)$$

kde  $i, j$  je označení objektů,  $p$  je počet parametrů,  $d_{ij}$  je vzdálenost objektů  $i$  a  $j$ ,  $k$  je  $k$ -tý parametr.

Méně náročnější metoda stanovení podobnosti, než je Euklidovská vzdálenost je vzdálenost Manhattanská. Měření míry vzdálenosti objektů pomocí Manhattanské distanční metriky je formulováno ve vzorci:

$$d_{ij} = \sum_{k=1}^p |x_{ik} - x_{jk}|, \quad (9)$$

kde  $i, j$  je označení objektů,  $p$  je počet parametrů,  $d_{ij}$  je vzdálenost objektů  $i$  a  $j$ ,  $k$  je  $k$ -tý parametr.

Při výpočtu Manhattanské vzdálenosti se jedná o sčítání rozdílů jednotlivých parametrů popisující měřený objekt.

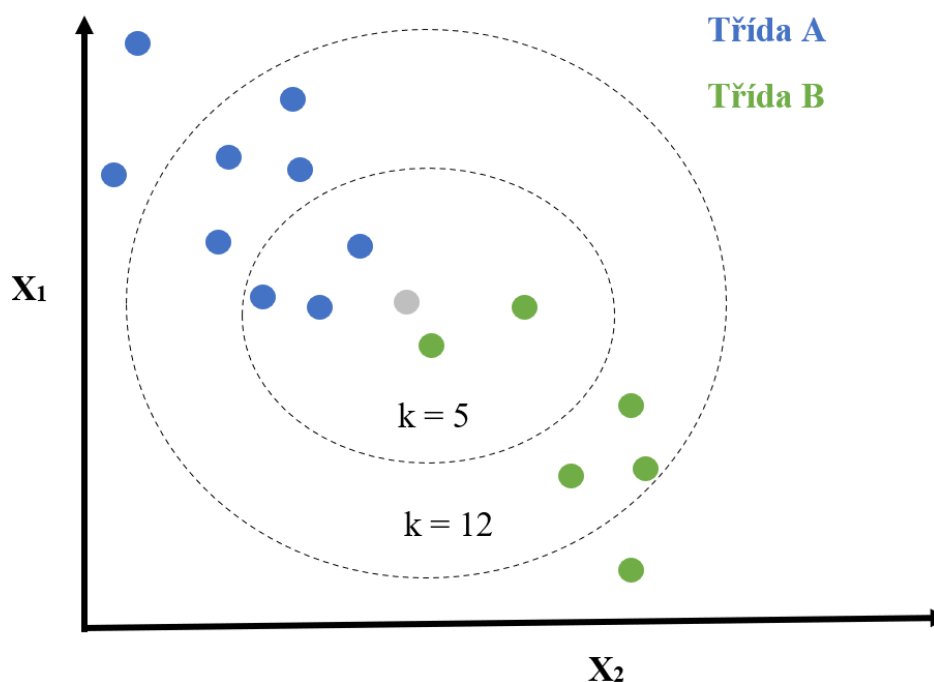
Zobecněním Euklidovské (8) a Manhattské (9) metriky je výpočet Minkowského vzdálenosti. Minkowského vzdálenost je vypočítána pomocí následujícího vzorce:

$$d_{ij} = \left( \sum_{k=1}^p |x_{ik} - x_{jk}|^r \right)^{\frac{1}{r}}, \quad (10)$$

kde  $r$  udává váhu rozdílů mezi proměnnými (čím větší  $r$ , tím větší váha na velké rozdíly mezi proměnnými).

V kroku tři se seřadí vzdálenosti a označí pomocí „ $k$ “ nejbližší sousedy na základě minimálních hodnot vzdálenosti. Dále analyzuje kategorii těchto sousedů a přiřadí kategorii pro testovací data na základě většinové volby. Jako poslední algoritmus vrátí předpokládanou třídu.

Níže na obr. 3.10 je graficky znázorněn postup při klasifikaci pomocí nejbližšího souseda. Klasifikovaná data jsou znázorněna modře a zeleně, podle toho, do které třídy patří. Nezařazený prvek je označen šedě. Převládající klasifikační je v obou případech třída A, modrá.



Obr. 3.10: Grafické znázornění algoritmu k-nejbližšího souseda.

### 3.7 Hodnocení kvality výstupu klasifikačních úloh

Kriteriální funkce se používá k hodnocení výstupu klasifikátoru. Existuje mnoho přístupů, jak daný model vyhodnotit. V následujících podkapitolách jsou postupně probrány jednotlivé možnosti hodnocení výstupu klasifikátoru použité v kapitole 4 této diplomové práce.

### 3.7.1 Matice záměn

Matice záměn (*confussion matrix*) se používá k vyhodnocení nebo vizualizaci výkonu klasifikačního modelu. Taková matice poskytuje nejen přehled o chybách vytvořených klasifikátorem, ale také identifikuje konkrétní chyby, které byly spáchány během klasifikování dat. K vytvoření matice je nutné znát testovací datovou sadu s očekávanými (skutečnými) výslednými hodnotami. Ve sloupcích matice záměn jsou hodnoty predikovaných vzorků, zatímco v řádcích jsou skutečné hodnoty předpokládaného vzorku [32]. Matice záměn může být použita pro klasifikaci do více než dvou tříd. Výsledný rozměr takové matice je  $N \times N$ , kdy  $N \in \mathbb{R}$ . V matici záměn jsou použity základní terminologické pojmy, z nichž lze odvodit výpočty hodnot senzitivity, specificity, přesnosti a dalších, popsanych níže. Mezi základní termíny nejčastěji používané v chybové matici jsou hodnoty správně pozitivní (TP), falešně negativní (FN), správně negativní (TN) a falešně pozitivní (FP).

V následující tab 3.2 jsou vysvětleny zkratky použité v matici záměn [32].

**Tab 3.2: Vysvětlené základní terminologické pojmy používané v chybové matici.**

TP	True Positive	Klasifikuje pozitivní hodnotu jako pozitivní
FN	False Negative	Klasifikuje pozitivní hodnotu jako negativní
TN	True Negative	Klasifikuje zápornou hodnotu jako negativní
FP	False Positive	Klasifikuje zápornou hodnotu jako pozitivní

Tab 3.3 klasifikuje naměřené hodnoty do dvou tříd, „pozitivní“ a „negativní“. Správně pozitivní (TP) je počet příkladů, které systém správně zařadil do třídy „pozitivní“. Falešně pozitivní (FP) je počet příkladů, které klasifikátor chybně zařadil do třídy „pozitivní“ (patří do třídy „negativní“). Správně negativní (TN) značí počet příkladů, které klasifikační model správně zařadil do třídy „negativní“. Falešně negativní (FN) jsou hodnoty, které systém nesprávně zařadil do třídy „negativní“ (patří do třídy „pozitivní“).

Tab 3.3: Matice záměn.

		Predikce	
		Pozitivní	Negativní
Výstup klasifikátoru	Pozitivní	TP	FP
	Negativní	TN	FN

### 3.7.2 Přesnost

Mezi nejjednodušší a nejčastěji používanou kriteriální funkci patří přesnost (*accuracy*, zkráceně *Acc*). Jedná se o procentuální vyjádření správně klasifikovaných vzorků. Správnost klasifikace vzorků je vypočítána dle:

$$Acc = \frac{TP+TN}{TP+FN+TN+FP}. \quad (11)$$

Opačnou, ale také často používanou rovnicí hodnotící výstup klasifikačního modelu je výpočet chybovosti (*error rate*, zkratkou *Err*), která kalkuluje počet chybně klasifikovaných vzorků. Lze také vyjádřit jako:

$$Err = 1 - Acc. \quad (12)$$

### 3.7.3 Skutečně pozitivní hodnota

Skutečně pozitivní hodnota (*true positive rate*, krátce *TPR*) vypočítává, s jakou pravděpodobností bude skutečně pozitivní test pozitivní. Skutečně pozitivní hodnota je také nazývána jako senzitivita nebo *recall* a je to míra pravdivé pozitivity vyjádřená jako:

$$TPR = \frac{TP}{TP+FN}. \quad (13)$$

Opakem senzitivity je skutečná negativní hodnota (*true negative rate*, *TNR*), také nazývána jako specificita, což je pravděpodobnost, že skutečný negativní test bude negativní.

### 3.7.4 Pozitivní prediktivní hodnota

Pozitivní prediktivní hodnota (*positive predicted value*, zkráceně *PPV*), neboli preciznost (*precision*), prezentuje podíl správně klasifikovaných pacientů ze všech vzorků, viz. následující vztah:

$$PPV = \frac{TP}{(TP + FP)} \quad (14)$$

### 3.7.5 $F_1$ -skóre

$F_1$ -skóre je úzce spjato s předchozími dvěma rovnicemi výpočtu senzitivity a preciznosti. Kromě nevyužití hodnoty skutečně negativní (TN) při výpočtu hodnoty,  $F_1$ -skóre charakterizuje vztah mezi precizností a senzitivitou. Jedná se o harmonický průměr, který je definován jako podíl rozsahu souboru a součtu převrácených hodnot znaků.

Výpočet  $F_1$ -skóre je dán vztahem:

$$F_1 = \frac{1}{\frac{1}{PPV} + \frac{1}{TPR}} = \frac{2}{\frac{1}{PPV} + \frac{1}{TPR}} = \frac{2 \cdot PPV \cdot TPR}{PPV + TPR}, \quad (15)$$

kde  $F_1$ -skóre je známé také jako Sørensen koeficient nebo Dice koeficient.

Úplná definice  $F$ -skóre je dána vztahem (16), kam vstupuje parametr  $\beta$ , který kontroluje rovnováhu mezi pozitivní prediktivní hodnotou a skutečně pozitivní hodnotou.

$$F_\beta = \frac{(\beta^2 + 1) \cdot PPV \cdot TPR}{\beta^2 \cdot PPV + TPR}. \quad (16)$$

Pokud je  $\beta = 1$ ,  $F_1$ -skóre je ekvivalentní harmonickému průměru preciznosti a senzitivity. Pokud je  $\beta > 1$  rovnice je více orientovaná k preciznosti. Pokud  $\beta < 1$ , celý algebraický výraz je více orientován k senzitivě [33].

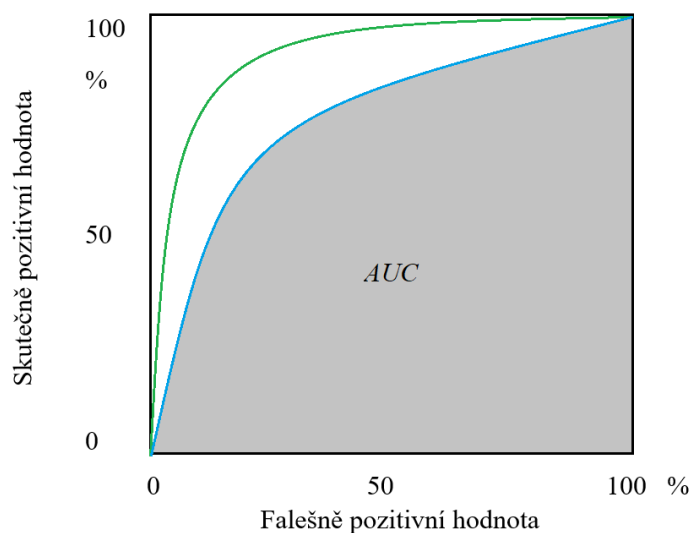
### 3.7.6 ROC křivka s příslušnou AUC

ROC (*Receiver Operating Characteristic*) křivka a k ní přilehlá plocha pod křivkou (*area under the curves*, zkratkou *AUC*) jsou dalšími možnostmi, jak hodnotit výstup natrénovaného klasifikátoru. Křivka ROC je dvourozměrné zobrazení výkonu klasifikátoru, ve kterém je na svislé ose vykreslena senzitivita (*TPR*) a na vodorovné ose je vykreslena hodnota 1 – specifická (*FPR*). Tyto grafy jsou užitečné pro organizaci klasifikátorů a vizualizaci jejich výkonu. ROC grafy se běžně používají v lékařském rozhodování a v posledních letech se stále více používají ve výzkumu strojového učení [34].

V případě potřeby pro porovnání klasifikátorů lze snížit výkon ROC na jedinou skalární hodnotu představující očekávaný výkon. Běžnou metodou je výpočet plochy pod ROC křivkou,

zkráceně *AUC* (podrobněji popsáno v literatuře [35]). Protože *AUC* je částí plochy jednotkového čtverce, bude její hodnota vždy mezi 0 a 1,0 [34].

Na následujícím obr. 3.11 je zeleně a modře zobrazená ROC křivka. Čím blíže je ROC křivka vykreslena levému hornímu rohu, tím lépe natrénovaný klasifikátor funguje. Zelená křivka charakterizuje data přesněji a zároveň její plocha pod křivkou nabývá vyšších hodnot než u modré křivky. Modrá ROC křivka je vyobrazena s její příslušnou plochou pod křivkou, která je znázorněna šedou barvou. Čím vyššího čísla nabude během učení plocha pod křivkou, tím lépe model klasifikuje data.



Obr. 3.11: ROC křivky, modrá s příslušnou *AUC*.



## 4. VÝSLEDKY

V rámci této diplomové práce jsou výsledky rozděleny do dvou podkapitol 4.1. a 4.2. Nejprve jsou popsány výsledky základní statistické analýzy, za kterými jsou následně klasifikovány výsledky z Matlabu.

### 4.1 Statistická analýza

Předmětem statistické analýzy je oblast peritumorálního edému. Pro porovnání třech skupin mozkových patologií (glioblastoma multiforme, absces a metastatické nádory) by bylo vhodné použití testu ANOVA, jednofaktorové analýzy rozptylu testující rozdíl středních hodnot. Mezi předpoklady pro validní použití této metody se řadí nezávislost měření, normalita dat v každé skupině a homogenita rozptylů uvnitř skupin. Nejdříve musí být ověřena platnost těchto předpokladů. Pokud by požadované parametry nebyly ověřeny, je nutné nalézt jinou variantu testu, který nebude vyžadovat splnění tolika předpokladů jako tento test.

Vzhledem k tomu, že tato měření byla nezávislá a neopakovaná na jednom určitém místě, je splněna první z podmínek pro použití testu analýzy rozptylu.

Dále je proto nutné otestovat normalitu, čímž jsou ověřeny předpoklady pro správný výběr testu. V tomto případě je normalita ověřena pomocí Shapiro-Wilkova testu. Podle velikosti *p-hodnoty* Shapiro-Wilkova testu se rozhodne o rozdělení dat. Většina *p-hodnot*, vyjma sestupné hrany edému glioblastomu, vyšla menší než 0,05, proto zamítáme na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$  nulovou hypotézu, která předpokládá, že data ve všech skupinách pocházejí z normálního rozdělení. V tab 4.1 jsou přehledně vyčísleny *p-hodnoty* testu normality.

Tab 4.1: Vyčíslené *p-hodnoty* Shapiro-Wilkova testu.

Strmost sestupné hrany edému	<i>p-hodnota</i>	Strmost vzestupné hrany tumoru	<i>p-hodnota</i>
Glioblastoma multiforme	0,86200	Glioblastoma multiforme	0,00712
Absces	0,00828	Absces	0,00005
Metastáza	0	Metastáza	0,00059

Pravděpodobnostní rozdělení dat bylo nestejnorodé. U dat pro sestupné hrany edému šlo pozorovat symetrické jednovrcholové rozdělení u glioblastomu, asymetrické jednovrcholové rozdělení u abscesu a levostranně asymetrické rozdělení u metastázy. U dat vzestupné hrany tumoru bylo rozdělení pravostranně asymetrické u abscesu a dvouvrcholové u glioblastomu a metastázy.

Vzhledem k tomu, že byla zamítnuta nulová hypotéza o normálním rozdělení dat, není možné použít plánovaný test ANOVA, jehož jedním z předpokladů je právě Gaussovské normální rozložení. Parametrické testy vykazují větší sílu než testy neparametrické, je proto vhodné zkusit tato data parametrizovat. Data byla nejprve zlogaritmována pomocí dekadického

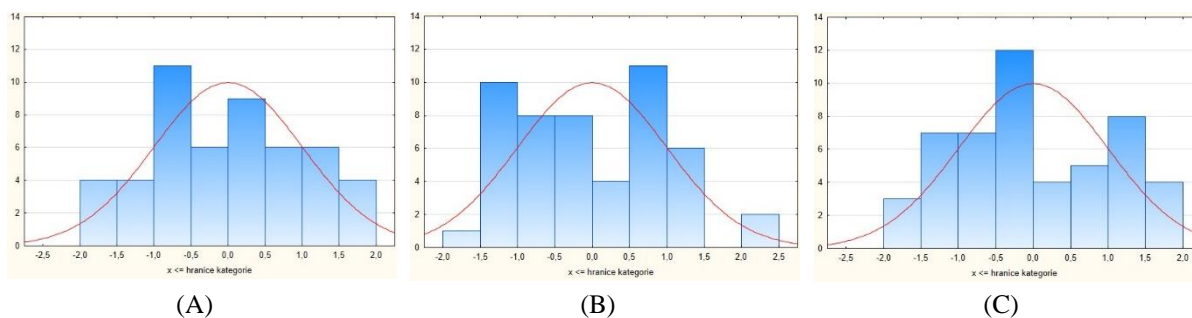
logaritmu a následně exponenciálně umocněna pomocí přirozeného logaritmu. Následně byla na získané výsledky použita standardizace dat, přenesení příznaků do stejného rozsahu, aby bylo možné příznaky mezi sebou snadněji posuzovat. Úkolem standardizace je vystředění dat průměrem na 0 a změna rozsahu za pomoci směrodatné odchylky.

Standardizace byla prováděna dle následujícího vzorce:

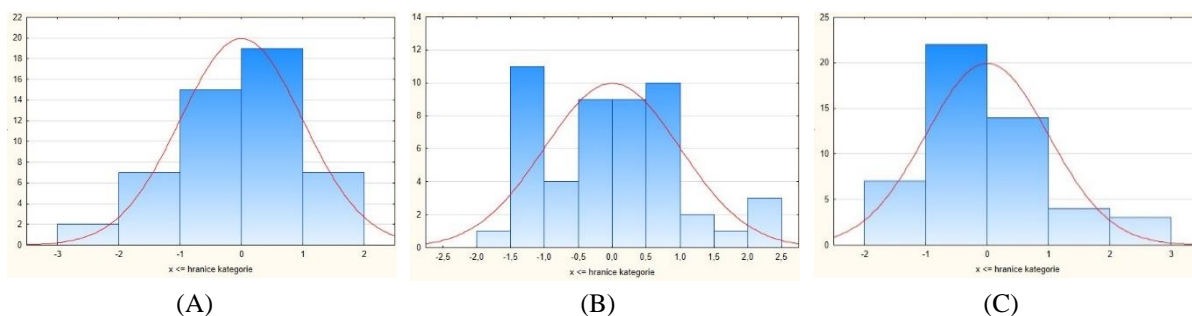
$$x_{std}^i = \frac{x^i - \mu_x}{\delta_x}, \quad (17)$$

kde  $x^i$  je konkrétní příznak,  $\mu_x$  je průměr naměřených příznaků a  $\delta_x$  je směrodatná odchylka.

Transformace příznaků zajistila změnu rozdělení dat, pro které byly k otestování normality vykresleny histogramy. Na následujících obr. 4.1 a obr. 4.2 jsou zobrazeny histogramy pro sestupnou hranu edému u patologie a vzestupnou hranu tumoru, jejichž hodnoty gradientu byly vypočteny dle vztahu (1).



Obr. 4.1: Histogram sestupné hrany edému vyskytujícího se u tří patologií glioblastomu (A), abscesu (B) a metastázy (C).



Obr. 4.2: Histogram vzestupné hrany glioblastomu (A), abscesu (B) metastázy (C).

Transformace zajistila nejen změnu rozdělení dat, ale také změnu  $p$ -hodnot Shapiro-Wilkova testu. V následující tab 4.2 jsou zobrazeny  $p$ -hodnoty po úpravě příznaků.

Tab 4.2: Vyčíslené *p*-hodnoty Shapiro-Wilkova testu po transformaci příznaků.

Strmost sestupné hrany edému	<i>p</i> -hodnota	Strmost vzestupné hrany tumoru	<i>p</i> -hodnota
Glioblastoma multiforme	0,23659	Glioblastoma multiforme	0,27014
Absces	0,02760	Absces	0,08437
Metastáza	0,00680	Metastáza	0,02456

Jak bylo zmíněno výše, dalším z předpokladů pro validní použití testu ANOVA je otestování homogenity rozptylu dat, tzv. homoskedasticity. K tomu byl použit Levenův test homogenity rozptylu. V tomto případě byla *p*-hodnota stanovena na  $p = 0,963317$ , čili data vykazují homoskedasticitu a heteroskedasticita, nehomogenita rozptylu, není průkazná.

Vzhledem k tomu, že byly splněny pouze dvě ze tří podmínek pro použití testu ANOVA, není možné test na tato data použít. Lze použít neparametrickou variantu tzv. Kruskal-Wallisova testu. Tento statistický test je rozšířením neparametrického testu Mann-Whitney pro více než dvě pozorování a nepracuje s původními hodnotami, ale s pořadovými čísly, která jim jsou přiřazena. Po aplikaci Kruskal-Wallisova testu byla vypočítána *p*-hodnota 0,8126, která ukazuje, že mezi naměřenými hodnotami tří různých skupin mozkových patologií (glioblastom, absces a metastáza) nelze prokázat statisticky významný rozdíl. Výstup celého testu je zobrazen v tabulce níže.

V tab. 4.3. je uvedena kritická hodnota testovacího kritéria (Kruskal – Wallisův test  $H = 0,4149$ ), celkový počet hodnot ( $N = 150$ ), počet stupňů volnosti (zde 2), minimální hladina významnosti, pro niž lze  $H_0$  zamítnout (zde  $p = 0,8126$ ). Počet stupňů volnosti je vypočítán jako hodnota počtu výběrů, od které se odečte číslo 1. Ve sloupcích pak je uveden počet hodnot statistického znaku v každém výběru, součet pořadí těchto hodnot průměrné pořadí [36]. Jako závislé proměnné byly vybrány naměřené hodnoty peritumorálního edému. Za grupovací proměnnou, která musí být kategoriální, byl zvolen typ zkoumané patologie.

Tab. 4.3: Výstupní sestava Kruskal-Wallisova testu ze softwaru Statistica.

Závislá: Hodnoty	<b>Kruskal-Wallisova ANOVA založená na pořadí</b>			
	Kód	Počet platných	Součet pořadí	Prům. Pořadí
<b>GBM</b>	1	50	3925	78,5
<b>ABS</b>	2	50	3752	75,04
<b>MET</b>	3	50	3648	72,96

Z hodnot součtu pořadí pro jednotlivé skupiny vyplývá, že nejobtížnější bylo rozpoznat patologii glioblastomu. Nejsnáze se identifikovala patologie metastázy. Nicméně mezi hodnotami součtu pořadí nejsou znatelné rozdíly. Rozdíl mezi středními hodnotami není

průkazný, a proto se ve vyhodnocení dále nepokračuje. V případě přítomnosti rozdílu mezi středními hodnotami, je nutné provést testy mnohonásobného porovnání. V takové situaci lze využít tzv. post hoc testy, které se zaměřují na vyhodnocení průkaznosti rozdílu mezi součty pořadí příslušných kategorií grupovací proměnné (zde typ mozkové patologie).

## 4.2 Klasifikace

Cílem klasifikace dat je pomocí naměřených hodnot správně určit, o který druh popsané mozkové patologie se jedná. Klasifikace patologií je rozdělena na tři podkapitoly.

První podkapitola klasifikuje reálně naměřené hodnoty od pacientů s patologií glioblastoma multiforme, metastázy a abscesu. Klasifikace probíhá s využitím všech příznaků, ale také s využitím jejich redukce pomocí analýzy hlavních komponent. Zhoubné nádory, lymfomy, nebyly zařazeny do této klasifikační úlohy vzhledem k malému počtu poskytnutých dat od lékařů z Fakultní nemocnice u svaté Anny.

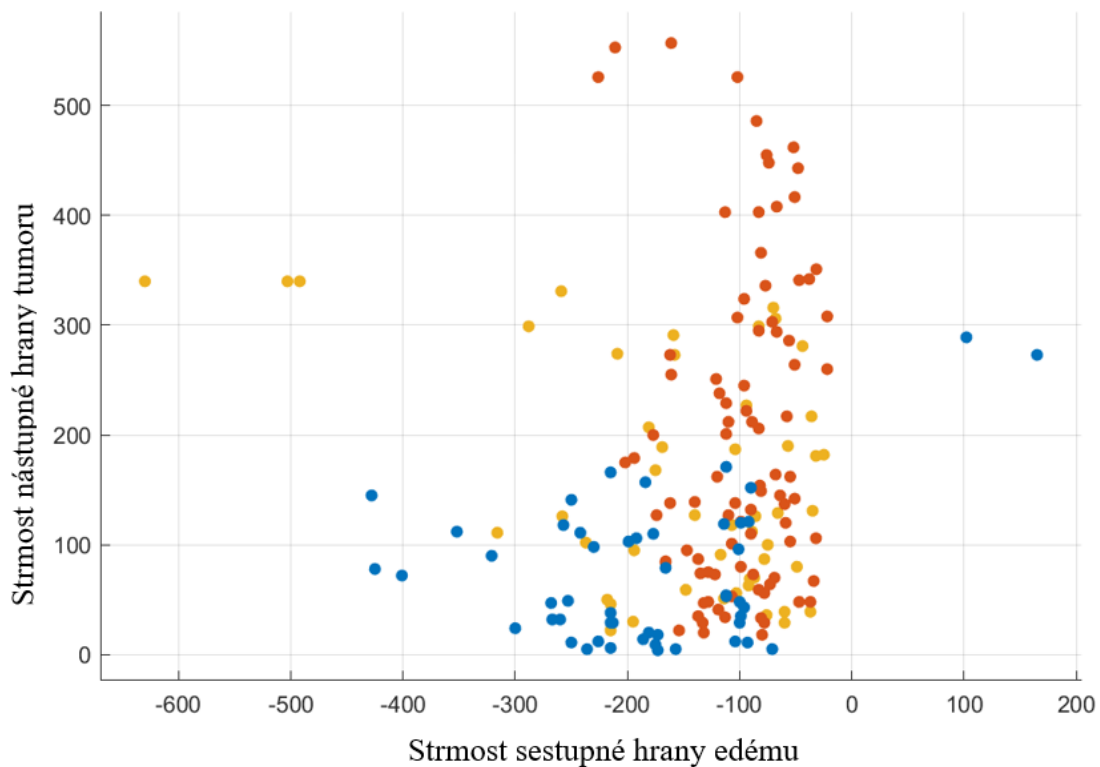
Podkapitola 4.2.1 se zaměřuje na klasifikaci všech čtyř druhů mozkových patologií, které jsou popsány v podkapitolách 2.1 až 2.4. V této podkapitole natrénovaný model klasifikuje nádorová ložiska z reálných (naměřených) hodnot, ale zároveň také používá pro klasifikaci uměle vytvořené hodnoty.

Třetí podkapitola se věnuje hlavní oblasti zájmu této diplomové práce klasifikaci peritumorálního edému pouze z hodnot gradientu náběžné a sestupné hrany zkoumané oblasti.

### 4.2.1 Klasifikace dle reálných hodnot

Pro klasifikaci bylo celkem použito 190 přímek od 38 pacientů s třemi typy mozkových patologií. Vytvořený skript v prostředí Matlab kromě výpočtu strmosti sestupné hrany edému a nástupné hrany tumoru, vypočítal i poziční souřadnice strmosti gradientu a jejich rozdíl. Byla vypočtena i hodnota nástupné hrany edému. Dále se algoritmus soustředil na naměření popisných kvantitativních veličin (průměru, směrodatné odchylky a mediánu) edematózní a patologické tkáně. Mimo prostředí Matlab byly dopočteny poměry hodnot směrodatné odchylky edematózní tkáně vůči směrodatné odchylce tkáně tumorózní, mediánu edému vůči mediánu tumoru, mediánu edému vůči směrodatné odchylce edematózní tkáně, sestupné a nástupné hrany edému vůči průměru edematózní oblasti.

Na obr. 4.3 jsou vykresleny hodnoty zkoumaných patologií – modře absces, červeně glioblastom multiforme a žlutě metastáza.



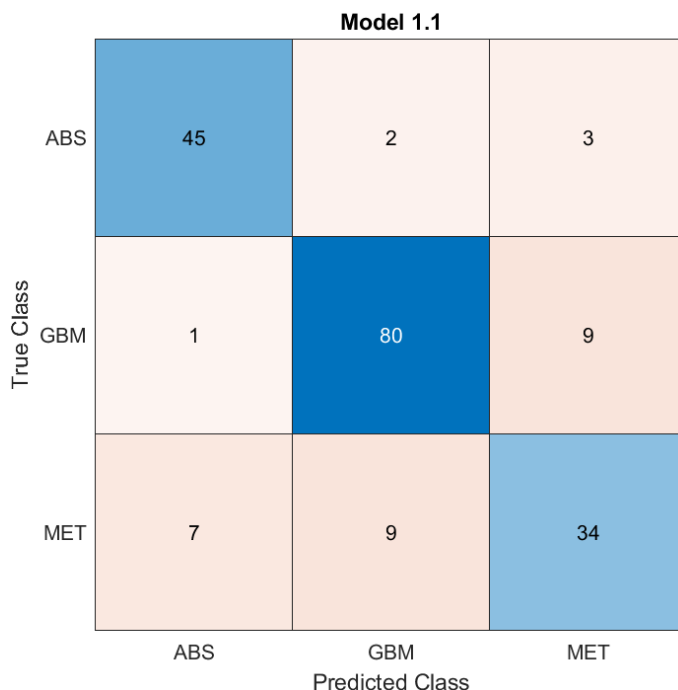
Obr. 4.3: Bodový graf reálných hodnot vzestupné a sestupné hrany peritumorálního edému.

Ke klasifikaci založené na reálně naměřených hodnotách bylo přistupováno dvěma způsoby. První ze způsobů přístupu trénuje model za použití všech naměřených příznaků, druhý přístup před učením zahrnuje selekci příznaků pomocí analýzy hlavních komponent.

#### **Klasifikace s využitím všech naměřených příznaků**

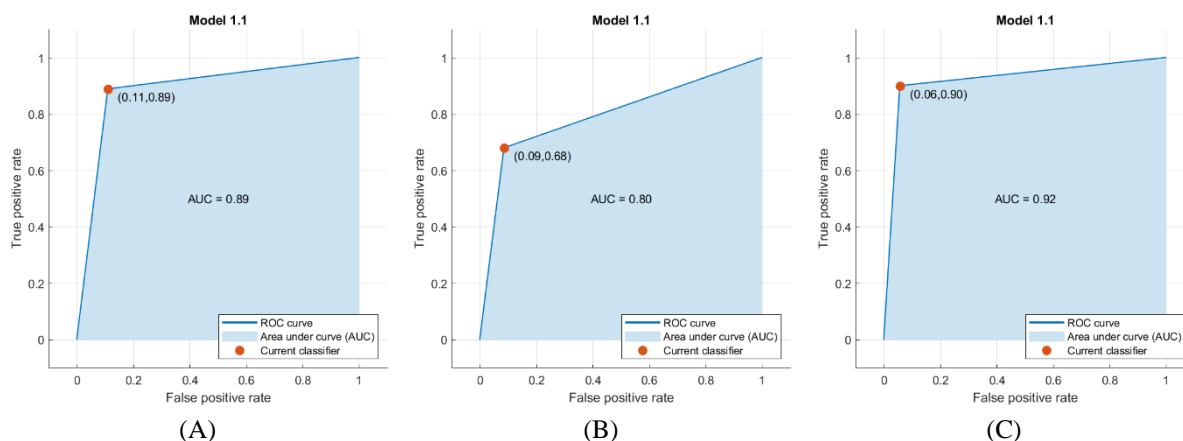
S využitím všech sedmnácti naměřených příznaků zmíněných výše model dosahuje přesnosti 84,2 % s využitím křížové validace, kde  $k = 8$ . Takový model využívá ke klasifikaci metodu nejbližšího souseda, kde počet sousedů je roven jedna. Vzdálenost je měřena pomocí euklidovské metriky. Celkový čas trénování je stanoven na 0,296 sekund.

Na následujícím obr. 4.4 je matice záměn, která prezentuje klasifikaci mozkových patologií do příslušných tříd. Z obrázku lze vyčíst, že celkem bylo správně klasifikováno 160 vzorků patologií. Z celkového počtu 190 vzorků bylo správně klasifikováno 46 vzorků abscesů, 79 glioblastomů a 35 metastáz. Natrénovaný model nejhůře klasifikoval metastázu, kde došlo celkem k 15 chybným predikcím, 10 z nich bylo klasifikováno jako glioblastom a 5 jako absces. Takto natrénovaný model nejlépe klasifikoval absces, kdy celkem došlo pouze ke 4 chybným klasifikacím.



Obr. 4.4: Matice záměn fine KNN.

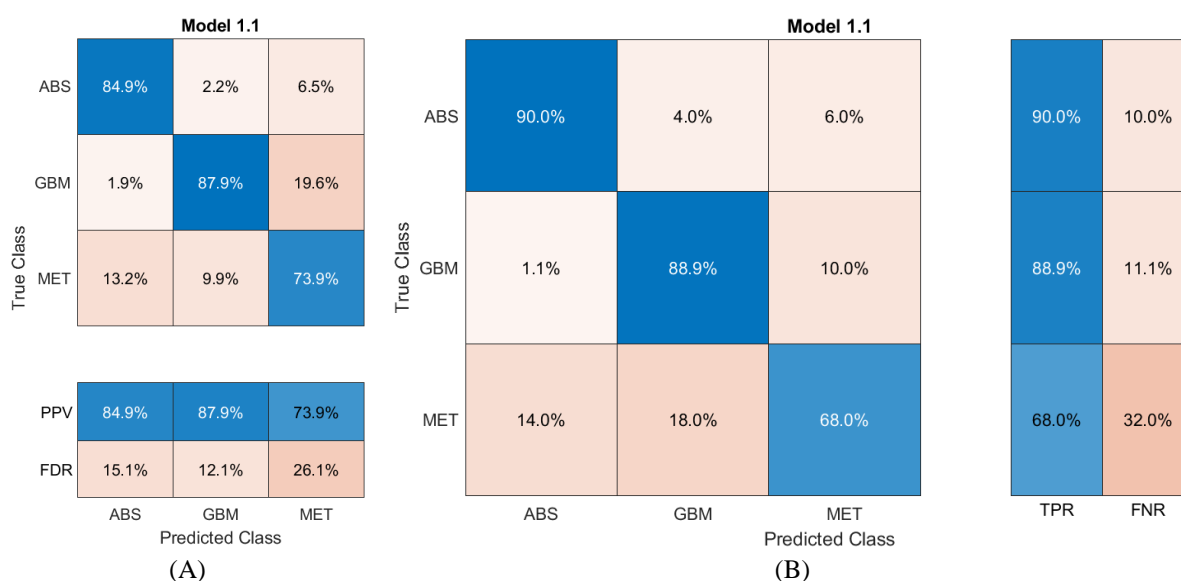
Na následujícím obr. 4.5 jsou vyobrazeny ROC křivky daných patologií, které společně s AUC charakterizují výstup modelu využívající nejbližšího souseda. Na svislé ose je vynesena senzitivita (popsáno 3.7.3) a na vodorovné ose je hodnota 1 – specifita. Velikost plochy pod křivkou dosahuje nejvyšších hodnot u abscesu a nejméně u metastázy, což potvrzují i výstupní hodnoty matice záměn výše.



Obr. 4.5: ROC křivka s příslušnou AUC pro glioblastoma multiforme (A), metastázu (B) a absces (C).

Další obr. 4.6 prezentuje výstup modelu pro každou klasifikovanou třídu. Pozitivní prediktivní hodnoty jsou zobrazeny modře pro správně předpovězené vzorky v každé třídě a míra falešných

objevů je zobrazena oranžově pro nesprávně předpovězené vzorky v každé třídě. Jedná se o buňky mimo úhlopříčku, které vykazují vysoké procento a jsou oranžové. Čím vyšší procento, tím tmavší odstín barvy buňky. V těchto oranžových buňkách se skutečná třída a předpokládaná třída neshodují. Datové body jsou chybně klasifikovány. Nejvyšší pravděpodobnost, že patologie byla správně klasifikována pomocí natrénovaného modelu vykazuje glioblastom s 87,8 %. Nejvyšší procento poměru počtu falešně pozitivních výsledků (*false discovery rate*, zkráceně *FDR*) vůči počtu všech nalezených výsledků vykazuje metastáza s celkovými 23,9 %, dále absces se 14,8 %. Nejmenších hodnot *FDR* nabývá glioblastom s celkovými 12,2 %. Nejvyšší úspěšnost správné klasifikace vykazuje absces s 92 % a o 4,2 % méně vykazuje glioblastom, který nabývá 87,8 %. Nejnižší úspěšnosti nabývá metastáza se 70 %.



Obr. 4.6: Pozitivní prediktivní hodnota (A) a míra pravdivé pozitivity (B) klasifikovaných mozkových patologií.

### Klasifikace s využitím předchozí redukce příznaků

Klasifikace, která využívá předchozí použití analýzy hlavních komponent dosahuje přesnosti klasifikátoru 70 %. K vysvětlení minimálně 95% variance postačily dvě hlavní komponenty. První komponenta dosáhla 89,7 % vysvětlení rozptylu a druhá komponenta dosáhla celkových 7,2 % rozptylu. Model byl natrénován pomocí metody nejbližších sousedů, kde bylo využito celkem 10 nejbližších sousedů. Úkolem křížové validace je zajištění ochrany před přeučněním klasifikátoru. V této úloze byla nastavena na  $k = 13$ . Obdobně jako při klasifikaci bez redukce příznaků byla použita euklidovská vzdálenostní metrika. Čas tréninku byl stanoven na 0,771 sekund.

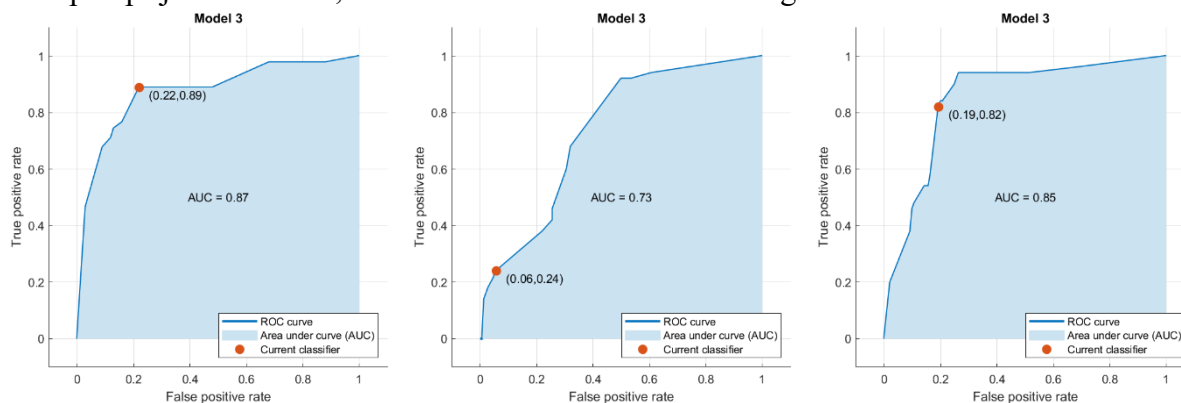
Na obr. 4.7 je zobrazen výstup klasifikátoru v matici, ve které buňky obsahují četnosti toho, kolikrát došlo ke kombinaci skutečné a předpověděné hodnoty. Z celkových 190 vzorků bylo správně klasifikováno 133 hodnot vzorků, z toho bylo 80 vzorků glioblastomu, 41 vzorků abscesu a pouze 12 metastáz. Nejčastěji natrénovaný model chyboval při klasifikaci metastázi. Ve 20 případech zaměnil patologii metastázi za glioblastom a v 18 případech za absces.

**Model 3**

	ABS	GBM	MET
True Class	41	2	7
GBM	9	80	1
MET	18	20	12
	ABS	GBM	MET
	Predicted Class		

Obr. 4.7: Výstup klasifikačního modelu využívající metodu nejbližšího souseda v matici záměn.

Další tři po sobě jdoucí grafy na obr. 4.8 vykreslují ROC křivky, které ukazují vztah mezi specificitou a senzitivitou natrénovaného klasifikátoru. Nejvyšší hodnoty plochy pod křivkou nabývá glioblastom s  $AUC = 0,87$ . O dvě desetiny méně bylo naměřeno pro abscesová ložiska. Nejmenší plochou pod křivkou jsou charakterizovány metastatické léze. Hodnota je těsně pod přijatelnou mezí, která hodnotí sílu testu a tím i diagnostickou efektivitu.

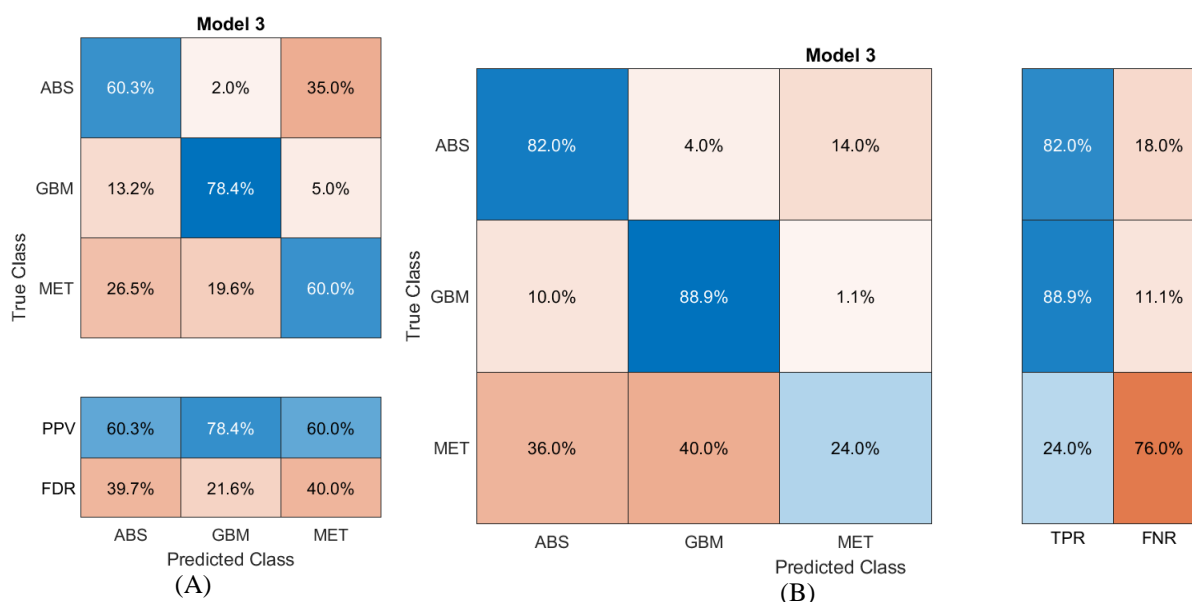


Obr. 4.8: ROC křivka s příslušnou  $AUC$  pro glioblastoma multiforme (A), metastázu (B) a absces (C).

Na dalším obr. 4.9 je zobrazen podíl správně klasifikovaných pozorování na predikovanou třídu a podíl správně klasifikovaných pozorování na skutečnou třídu. Největší procentuální shody mezi predikovanou a klasifikovanou třídou bylo dosaženo u glioblastomu, a to v 78,4 %. Na hodnotě 60 % a o tři desetiny více se umístily patologie metastázy a abscesu. Hodnoty senzitivity, popisující vlastnosti testu, nabývají více než 80 % pro absces a



glioblastom. Oproti tomu metastáza vykazuje pouhých 24 % a nabývá celkové míry falešné negativity 76 %.



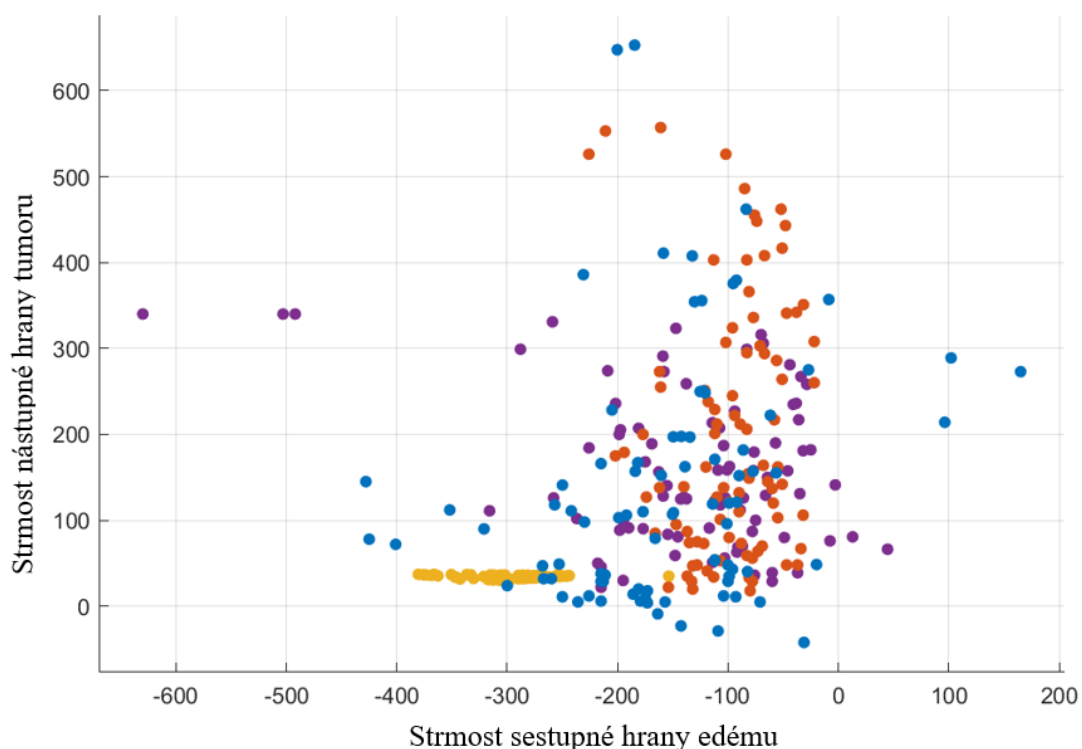
Obr. 4.9: Pozitivní predikční hodnota (A) a míra pravdivé pozitivity (B) klasifikovaných mozkových patologií pro použitou metodu nejbližšího souseda.

Srovnatelných výsledků dosáhla i klasifikační metoda využívající rozhodovací stromy. Její úspěšnost byla stanovena na 69,5 %. K získání alespoň 95 % variance postačily první dvě komponenty. První komponenta poskytla 89,7 % informace a druhá komponenta vysvětlila celkem 7,2 % variance. V tomto rozhodovacím stromě bylo celkem použito 190 rozdělení. Díky použití Bayesovského optimalizátoru byl celkový počet iterací stanoven na 30.

## 4.2.2 Klasifikace na reálných a syntetických hodnotách

Pro klasifikaci bylo celkem použito 352 hodnot gradientu sestupné a vzestupné hrany peritumorálního edému. Hodnoty použité v této klasifikaci jsou jak získané od reálných pacientů (190), tak uměle vytvořené pomocí algoritmu ADASYN (162), který je podrobněji popsán v podkapitole 3.5.

Následující obr. 4.10 prezentuje distribuci naměřených a uměle vytvořených hodnot mozkových patologií. Modře jsou vykresleny hodnoty pro absces, fialově pro metastázu, červeně pro glioblastom multiforme a žlutě jsou vykresleny hodnoty lymfomu.



Obr. 4.10: Bodový graf znázorňující čtyři druhy mozkových patologií.

Klasifikace využívající kombinaci reálných a syntetických hodnot během učení, používá pouze dva příznaky, pro které byly umělé hodnoty generovány. Jedná se o gradienty sestupné a náběžné hrany umístěné v peritumorálním edému.

Model, který pro učení využívá kombinaci naměřených a syntetických dat je založen na rozhodovacích stromech. Využívá Bayesovský optimalizátor a maximální počet rozdělení je 103. Takový model dosahuje úspěšnosti 68,2 %. Křížová validace byla nastavena na  $k = 12$ . Čas tréninku byl stanoven na 104,48 vteřiny.

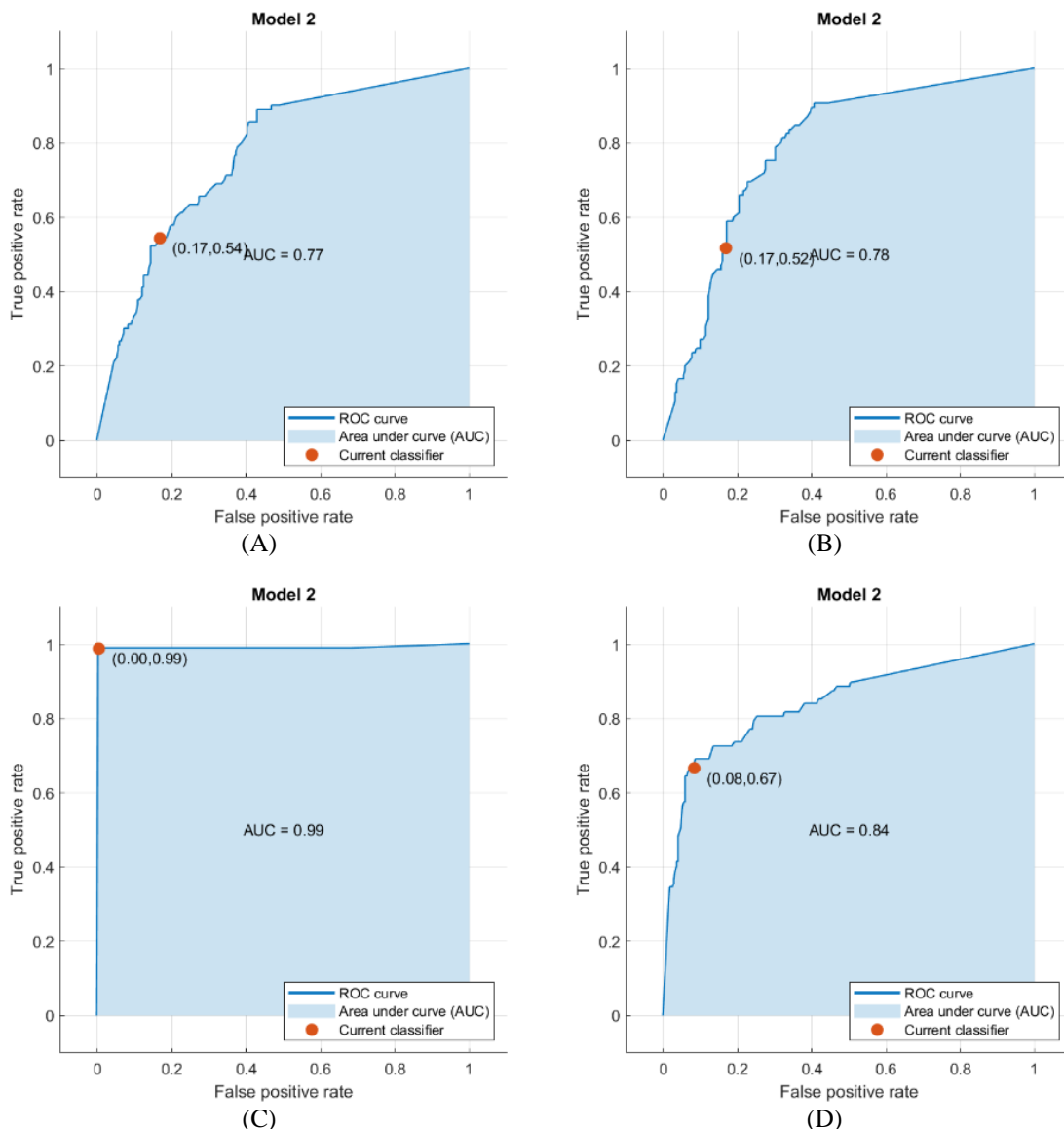
Na následujícím obr. 4.11 je vyobrazena matice záměn, která prezentuje výstup klasifikačního modelu využívajícího rozhodovací stromy. Vyjma jednoho vzorku tento klasifikační model správně označil všechny vzorky lymfomu. U modelu, který ke klasifikaci využíval metodu rozhodovacích stromů, docházelo nejčastěji k záměně dvojice patologií metastáza-glioblastom a naopak. Skoro dvě třetiny vzorků abscesových ložisek byly klasifikovány správně pomocí natrénovaného modelu.

**Model 2**

	ABS	GBM	LYM	MET
True Class	ABS	GBM	LYM	MET
	58	15	1	13
	9	49		32
		1	89	
	13	28		44
	ABS	GBM	LYM	MET
	Predicted Class			

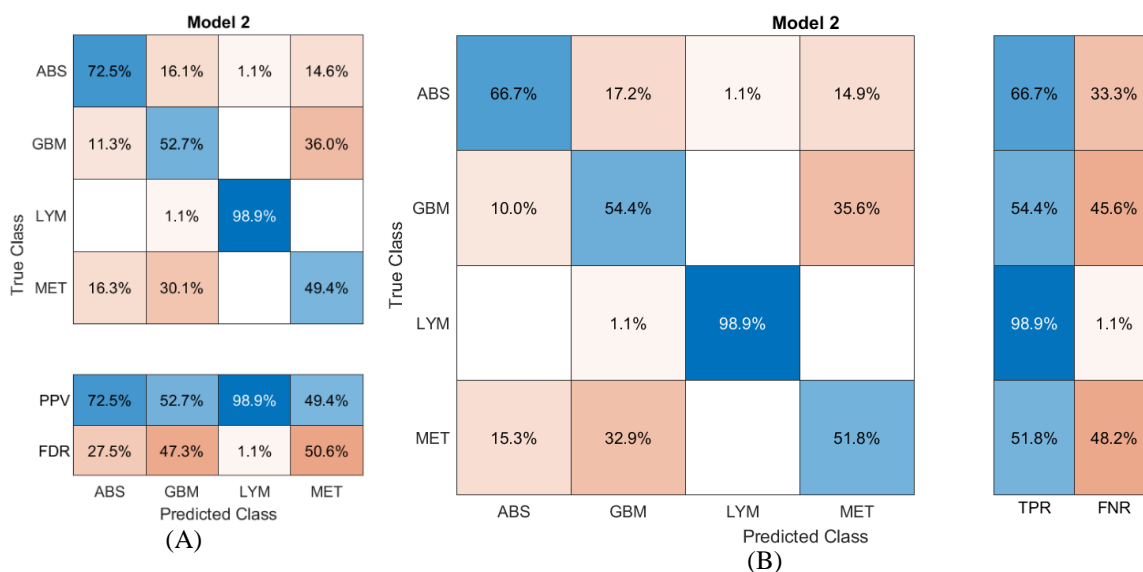
Obr. 4.11: Matice záměn vytvořená pro výstup klasifikátoru využívající metodu rozhodovacích stromů.

Na dalších čtyřech obrázcích je možné pozorovat, jak dobře funguje klasifikátor založený na rozhodovacích stromech. Větší hodnoty *AUC* znamenají lepší výkon klasifikátoru. Nejvyšších hodnot nabývá plocha pod křivkou pro lymfom, jehož vzorky ke klasifikaci byly z velké části synteticky generovány pomocí algoritmu ADASYN. Přesto lze všechny vypočítané hodnoty plochy pod křivkou považovat za přijatelné. Tyto hodnoty vykazují dostatečnou sílu testu a natrénovaný klasifikační model pracuje spolehlivě.



Obr. 4.12: ROC křivka s příslušnou AUC pro glioblastoma multiforme (A), metastázu (B), lymfom (C) a absces (D).

Na obr. 4.13 je prezentována přesnost a míra pravdivé pozitivy, úspěšnosti predikce. Nejvyšší procentuální hodnota preciznosti a úspěšnosti predikce byla naměřena pro lymfom a to 98,9 %. Procentuální hodnota preciznosti klasifikace dosahovala 72,5 % pro absces. Pozitivní prediktivní hodnota pro glioblastom nabývá lehce na 50 % a u metastázy se nedostala ani přes 50 %. Poměr počtu falešně pozitivních výsledků vůči počtu všech nalezených výsledků byl nejvyšší po metastázu s 50,6 %. Úspěšnost predikce u zbývajících třech patologií přesáhla 50 %.



Obr. 4.13: (A) Pozitivní predikční hodnota a (B) míra pravdivé pozitivity klasifikovaných mozkových patologií.

### 4.2.3 Klasifikace jednotlivých oblastí

Klasifikace peritumorálního edému byla hlavním předmětem zájmu této diplomové práce. Identifikace původu peritumorálního edému je prozatím neznámá. Nabízejí se dvě nejpravděpodobnější možnosti vzniku edému. Jedná se o edém, který je způsobený nádorovými buňkami, nebo reakcí okolní bílé hmoty na patologii.

Oblast peritumorálního edému byla podrobena klasifikaci na základě pěti naměřených příznaků. Příznaky, které nejlépe klasifikují tuto oblast zájmu jsou: strmost sestupné hrany edému, strmost vzestupné hrany tumoru, poloha  $x$ -souřadnice místa výpočtu gradientu sestupné hrany, poloha  $x$ -souřadnice místa výpočtu gradientu vzestupné hrany, rozdíl polohy sestupné a vzestupné hrany. Vytvořený klasifikační model, který využívá ke klasifikaci rozhodovací stromy dosahuje úspěšnosti 66,3 %. Takový klasifikátor byl optimalizován pomocí hyperparametrů. Maximální počet rozdělení je sedm a bylo použito rozdělovací kritérium dvojího členění. Prioritou tohoto pravidla je optimální rozdělení, které nerozděluje třídy.

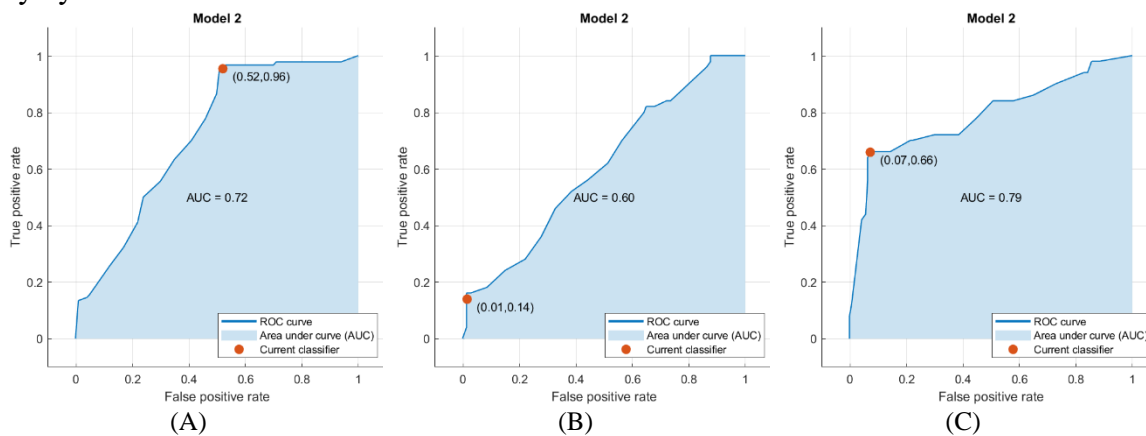
Na následujícím obr. 4.14 je prezentován výstup natrénovaného klasifikátoru v matici záměn. Klasifikační model využívající rozhodovací stromy velmi dobře klasifikoval glioblastoma multiforme. Výsledky klasifikace abscesu a metastázy vykazují horší výsledky. Z matice záměn lze pozorovat, že se natrénovaný model nejvíce soustředil na klasifikaci glioblastomu. Často tak předpokládal, že se jedná o patologii glioblastomu. V 17 případech chybné klasifikace se jednalo o absces a ve 35 případech o metastázu. Ovšem natrénovaný model byl ve všech případech schopen rozlišit dvojici patologií metastáza-absces a nedošlo v žádném případě k chybné predikci.

**Model 2**

	ABS	GBM	MET
True Class			
ABS	33	17	
GBM	2	86	2
MET	8	35	7
	ABS	GBM	MET
	Predicted Class		

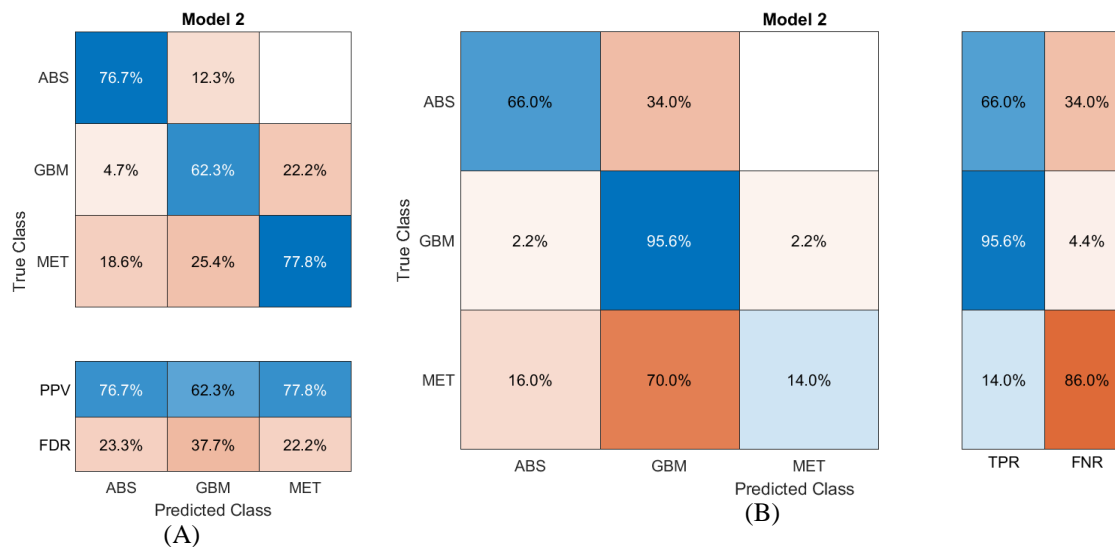
Obr. 4.14: Matice záměn vytvořená pro výstup klasifikátoru využívající metodu rozhodovacích stromů.

Na obr. 4.15 ukazuje křivka ROC ukazuje skutečnou pozitivní míru versus míru falešně pozitivní pro aktuálně vybraný natrénovaný klasifikátor. Vzhledem k tomu, že čísla oblasti pod křivkou jsou měřítkem celkové kvality klasifikátoru, lze tento klasifikátor označit za nespolehlivý a v klinické praxi nepoužitelný. Hodnoty plochy pod křivkou jsou velmi malé, pro to, aby byl na klasifikátor brán zřetel.



Obr. 4.15: ROC křivka a příslušná AUC hodnota pro glioblastoma multiforme (A), metastázu (B), absces (C).

Na obr. 4.16 je znázorněn vztah mezi predikovanou a pravdivou třídou pomocí matice, kde jsou zároveň vypočteny pozitivní prediktivní hodnoty, poměr počtu falešně pozitivních výsledků vůči počtu všech nalezených výsledků, skutečně pozitivní a falešně negativní hodnoty. Největší podíl správně klasifikovaných vzorků vůči všem vzorkům vykazuje metastáza se 77,8 %, dále absces se 76,7 % a glioblastom se 62,3 %. Hodnoty senzitivity nabývají pro glioblastom 95,6 %, což lze považovat za velmi dobré. Bohužel senzitivita nenabývá obdobných hodnot pro zbylé dvě patologie. Pouhých 14 % bylo naměřeno pro metastázu a 66 % pro absces.



Obr. 4.16: Pozitivní predikční hodnota (A) a míra pravdivé pozitivity (B) klasifikovaných mozkových patologií.

Za předpokladu využití pouze dvou příznaků (obdobně jako tomu je v 4.2.2) strmosti sestupné a vzestupné hrany peritumorálního edému dosahuje natrénovaný model úspěšnosti 64,2 %. Takový model byl natrénován pomocí metody  $k$ -nejbližšího souseda s kosinovou distanční metrikou. U klasifikací pomocí dvou a pěti příznaků byla využita křížová validace s  $k = 10$ .

## 5. DISKUZE VÝSLEDKŮ

Magnetická rezonance je v praxi velmi často používanou zobrazovací modalitou, která pomáhá s detekcí patologických struktur v lidském těle. Diferenciace patologií konvenční MR zůstává náročná často kvůli podobnému vzhledu těchto novotvarů [39].

Tato práce se zaměřuje na vyhodnocení oblasti peritumorálního edému, respektive na změny dynamiky hodnot v sestupné hraně edému a vzestupné hraně tumoru. Analýza těchto hodnot byla vytvořena na základě naměřených obrazů vážených aparentní difuzní koeficientem. Naměřené hodnoty byly podrobeny statistické analýze a klasifikace s využitím metod umělé inteligence. Klasifikace patologií probíhala několika rozdílnými přístupy k datům a zároveň byly použity různé kriteriální funkce, které měly za úkol hodnotit kvalitu výstupu klasifikačních úloh. Výsledky statistické analýzy a klasifikace jsou prezentovány v kapitole 4.

Dle příspěvku [39] dochází ke správné klasifikaci, méně než 60 %, vlivem podobné charakteristiky intenzity signálu a vzorce zesílení kontrastu patologií. Rozlišit mozkové patologie pomocí umístění křivky zájmu do zkoumané oblasti a následné analýzy dynamiky hodnot, se v dnešní době jeví zatím nereálně, vzhledem k tomu, že tato metodika postupu práce není prozatím dostatečně probádaná. Současně také oblast peritumorálního edému není podrobně prozkoumána. Není jasné, za jakých okolností dochází k jeho vzniku.

V rámci statické analýzy byl proveden neparametrický Kruskal-Wallisův test zkoumající shodnost distribučních funkcí u tří zkoumaných mozkových patologií. Výsledky ukazují, že rozdíl středních hodnot není průkazný, a proto lze říct, že mezi porovnávanými skupinami není statisticky významný rozdíl. Obdobných výsledků bylo dosaženo i v literatuře [37] analyzující minimální hodnotu ADC v peritumorální oblasti pro glioblastom multiforme a metastatické nádory. V této studii s pomocí Wilcoxonova testu nebo testu chí-kvadrát nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi těmito dvěma skupinami mozkových patologií. Dle studie zmíněné v literatuře [39] byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi metastázou a high-grade gliomy. Naměřené průměrné hodnoty ADC z oblasti tumorů byly statisticky testovány pomocí testu analýzy rozptylu ANOVA. Bohužel průměrné a minimální hodnoty ADC nedokáží odlišit gliomy vysokého stupně od lymfomů a lymfomy od metastáz, což je také prezentováno ve výsledcích článku [39].

Klasifikace dle oblasti peritumorálního edému dosahovala celkové úspěšnosti 66,3 %. Predikovaná a skutečná hodnota se lišila nejméně u glioblastomu, kde dosáhla přesnosti 95,6 %. V žádném případě nedošlo k záměně při klasifikaci abscesu za metastázu. ROC křivka pro metastázu nemá žádnou informační hodnotu, vzhledem k tomu, že vykreslením takové křivky lze považovat klasifikátor za náhodný. V praxi tento výsledek ztrácí klinickou užitečnost, a proto není použitelný.

Klasifikace reálných a syntetických hodnot vytvořených algoritmem ADASYN pomocí rozhodovacích stromů správně klasifikuje 98,9 % lymfomu. Pravděpodobně je to zapříčiněno distribucí vzorků. Vzhledem k nízkému počtu nasbíraných dat velkého rozptylu pro lymfom algoritmus umělého generování hodnot nepracuje tak nezaujatě, jak bychom si představovali.



Hodnoty *AUC*, které jsou vyšší než 0,75 lze považovat za uspokojivé, jelikož vykazují dostatečnou sílu testu. V této klasifikaci všechny čtyři patologie vykazují dostatečnou diagnostickou efektivitu. Kromě lymfomu velmi dobrých hodnot přesnosti modelu dosahuje klasifikátor abscesových ložisek.

Klasifikace s využitím předchozí redukce příznakového prostoru pomocí analýzy hlavních komponent velmi spolehlivě klasifikuje glioblastom. V některých případech byly hodnoty během predikce chybně označeny za hodnoty pro absces. ROC křivka spolehlivě prezentuje vztah mezi specificitou a senzitivitou pro glioblastom a absces.

Klasifikace s využitím všech sedmnácti naměřených a dopočtených příznaků vykazuje nejvyšší hodnoty přesnosti 84,2 %. Jedná se o nejlepší natrénovaný klasifikátor prezentován v této diplomové práci. Pozitivní prediktivní hodnota, skutečně pozitivní hodnota a  $F_1$ -skóre dosahují ve všech případech 70 a více procent. Chybnou klasifikací disponuje celkem 30 vzorků ze 190 dostupných. Z toho se jedná o 15 špatně klasifikovaných pro metastázu, 11 pro glioblastom a 4 pro absces. Přesto, že taková chybovost je pro využití v klinické praxi nepřijatelná, dle studie [40] se gradient ADC vypočítaný v peritumorální oblasti jeví jako slibný nástroj pro rozlišení glioblastomu od metastatické léze. Nutno podotknout, že v této studii byly hodnoty gradientu metodicky získány odlišně oproti této diplomové práci. Hodnoty gradientu byly nabrány ve třech různých oblastech peritumorálního edému se zvětšující se vzdáleností od jádra tumorové léze a následně od sebe navzájem odečteny.

Pro přehlednost a zkrácené představení výsledků byla vytvořena tab 5.1, která prezentuje výstupy natrénovaných klasifikačních modelů. Tabulka je doplněna o hodnoty využitých příznaků z celkového počtu naměřeného a dopočtených příznaků.  $F_1$ -skóre bylo dopočteno pro doplnění informací o vztahu mezi precizností a senzitivitou.

Tab 5.1: Vyhodnocení natrénovaných klasifikátorů.

Klasifikační model	Využité příznaky	Přesnost [%]	Diagnostikovaná patologie	PPV [%]	TPR [%]	$F_1$ -skóre
KNN	17/17	84,2	Absces	85,2	92	88,5
			Glioblastom	87,8	87,8	87,8
			Metastáza	76,1	70	72,9
KNN s PCA	2/17	70	Absces	60,3	76	67,2
			Glioblastom	75,2	87,8	81
			Metastáza	72,7	32	44,4
Rozhodovací stromy s ADASYN	2/17	68,2	Absces	72,5	66,7	69,5
			Glioblastom	52,7	54,4	53,5
			Lymfom	98,9	98,9	98,9
			Metastáza	49,4	51,8	50,6
Rozhodovací stromy v ROI	5/17	66,3	Absces	76,7	66	70,9
			Glioblastom	62,3	95,6	75,4
			Metastáza	77,8	14	23,9

Cílem článku [41] bylo navrhnout implementovat a vyhodnotit softwarový systém pro rozlišení mezi metastatickými a primárními mozkovými nádory (gliomy a meningeomy) na MRI. Tato práce využívá texturní rysy z pořizovaných  $T_1$  postkontrastních snímků. Navržený klasifikátor je modifikovaná pravděpodobnostní neuronová síť s použitím metody křížové validace. Úspěšnost rozlišení metastatických nádorů od nádorů primárních dosáhla 71,43 % a 81,25 % dosáhlo rozlišení gliomů od meningeomů.

Rozlišit 31 ze 33 souborů vzorků se podařilo ve studii [42]. K odlišení osamělých metastatických nádorů a glioblastoma multiforme, které byly segmentovány pomocí algoritmu k-means, byla použita poloautomatizovaná metoda založená na morfologické analýze obrazových dat.

Obecně je publikováno velké množství akademických prací a článků využívající algoritmy umělé inteligence a strojové učení. Většina těchto prací je založena na obrazové detekci celého tumoru a jeho klasifikaci. Jsou zkoumány různé přístupy od použití autoenkodéru [43], přes U-Net [44] až k hlubokým konvolučním sítím [45].

Tato práce se nezaměřuje pouze na klasifikaci patologické tkáně dle průměrných hodnot intenzit, ale na klasifikaci tumorů pomocí gradientu z oblasti peritumorálního edému.

K testování rozdílu v peritumorální oblasti přispívá i nový vývoj v technikách MRI [46] – [50]. Pro získání fyziologických a metabolických informací se včetně spektroskopie, perfuzního a difuzního tenzorového zobrazení používají i obrazy vážené difuzí [51]. Výsledky MR spektroskopie v peritumorální oblasti ukazují, že poměr látek (cholinu ku kreatininu) a relativní objem krve v mozku jsou významně vyšší u gliomů vysoké stupně než u metastáz [48], [50]. Zavedení umožňuje získat další informace o mozku z mikroskopického pohybu vodních protonů. DWI se používá ke klasifikaci a diferenciaci mozkových nádorů na základě buněčnosti. Aparentní difuzní koeficient měřený v mozku odráží pohyblivost frakce volné vody uvnitř tkáně [51].

## 6. ZÁVĚR

Tato diplomová práce se zabývá klasifikací mozkových tumorů za použití algoritmů umělé inteligence. Hlavní myšlenka této práce spočívá v analýze peritumorální oblasti edému, kterým je vedena přímka zájmu a zkoumá hodnoty gradientu sestupné hrany edému a vzestupné hrany mozkové patologie.

Pomocí tomografu magnetické rezonance byly nasbírány a popsány obrazy vážené aparentním difuzním koeficientem a  $T_1$  relaxačním časem. Mezi zkoumané patologie patří glioblastoma multiforme, metastáza, absces a lymfom. V teoretické části práce byla popsána epidemiologie, etiologie, patofyziologie, diagnostika a terapie zmíněných patologií. Praktická část práce se zaměřuje na sběr hodnot, jejich statickou analýzu a následnou klasifikaci patologií za použití metod umělé inteligence. Klasifikační modely použité v této práci byly prezentovány společně s doplňujícími informacemi o průběhu trénování, parametrech nastavení a ohodnocení výstupy klasifikátorů. V kapitole 4 jsou prezentovány veškeré výsledky, které jsou pak v kapitole 5 diskutovány a porovnány se znalostmi ve člancích získaných v rámci literární rešerše. Pro přehlednost a lepší orientaci ve výsledcích byla v kapitole 5 vytvořena tabulka vyhodnocení natrénovaných klasifikačních modelů.

Výsledky statické analýzy zkoumaných mozkových patologií dokazují, že mezi porovnávanými skupinami nelze pozorovat statisticky významný rozdíl, což se shoduje s literaturou [37]. Nejvyšších hodnot na výstupu klasifikačního modelu bylo dosaženo při použití všech naměřených i dopočtených hodnot příznaků. Mezi dopočtené příznaky se řadí rozdíl pozic bodů v místě gradientu peritumorálního edému a poměry popisných kvantitativních veličin. Celková úspěšnost takového klasifikačního modelu dosahuje 84,2 %. Přesto dle [40] gradient ADC vypočítaný v peritumorální oblasti se jeví jako slibný nástroj pro rozlišení glioblastomu od metastatické léze.

Přestože úspěšnost klasifikačních modelů nedosahuje nejvyšších možných hodnot, jak je pro použití v klinické praxi žádoucí, nabízí tato práce nové metodické postupy. Tyto zmíněné postupy nebyly dříve prozkoumány a bylo by vhodné je více prověřit. Testovaná hypotéza metody křivky umístěné v oblasti peritumorálního edému nebyla touto prací vyvrácena. V případě potvrzení této zkoumané hypotézy dalšími studii by bylo možné pomocí změn dynamiky hodnot klasifikovat typ patologie právě z oblasti peritumorálního edému. To s sebou přináší řadu výhod. Mezi největší z nich patří usnadnění práce lékařů a zvýšení diagnostické přesnosti v kratším čase. Tato práce má ale samozřejmě i svá úskalí. Prvním z nich je použití různých softwarových rozhraní, kdy tento přístup není možné aplikovat i v klinické praxi. Další úskalí je množství dat a nevyužití metod hlubokých neuronových sítí. Nízký počet pacientů je ovlivněn výběrem v rámci metodologie a velkou časovou náročností zpracování dat od jednoho pacienta. Minimalizace potenciální chyby způsobené manuálním výběrem oblasti zájmu byla ošetřena dohledem lékaře Neurochirurgické kliniky Fakultní nemocnice u svaté Anny.

Skloubit vědeckou a klinickou praxi bývá velmi náročné, i přesto, že je ze strany vědců snaha vytvářet co nejlepší a uživatelsky nejpříjemnější prostředí a zjednodušovat tak práci v

nemocnicích. Obecně biomedicína tvoří pilíř mezi medicínou a technikou, a proto bylo cílem poukázat na nedostatečně prozkoumanou problematiku, která začíná být s rozvojem metod umělé inteligence více populární, seznámit odbornou veřejnost s touto problematikou a získanými výsledky v této práci podpořit, případně vyvrátit předchozí výzkumy.

# Literatura

- [1] CHEN, Xieling, et al. A bibliometric and visual analysis of artificial intelligence technologies-enhanced brain MRI research. *Multimedia Tools and Applications*, 2021, 80: 17335-17363.
- [2] M. Soleimani, A. Vahidi and B. Vaseghi, "Two-Dimensional Stockwell Transform and Deep Convolutional Neural Network for Multi-Class Diagnosis of Pathological Brain," in *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 29, pp. 163-172, 2021, doi: 10.1109/TNSRE.2020.3040627.
- [3] Balafar, M.A., Ramli, A.R., Saripan, M.I. et al. Review of brain MRI image segmentation methods. *Artif Intell Rev* 33, 261–274 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10462-010-9155-0>
- [4] GIAMMARCO, Marcello Di, Fabio MARTINELLI, Francesco MERCALDO a Antonella SANTONE. High Grade Brain Cancer Segmentation by means of Deep Learning. *Procedia Computer Science*. 207, 1633-1640. ISSN 1877-0509. Dostupné z: doi: 10.1016/j.procs.2022.09.220
- [5] Lee EJ, terBrugge K, Mikulis D, Choi DS, Bae JM, Lee SK, Moon SY. Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jan;196(1):71-6. doi: 10.2214/AJR.10.4752. PMID: 21178049.
- [6] MORNSTEIN, Vojtěch. *Lékařská fyzika a biofyzika*. Brno: Masarykova univerzita, 2018. ISBN 978-80-210-8984-6.
- [7] LIPINA, Radim, Štefan REGULI, Tomáš HRBÁČ, Tomáš KRČÍK, Tomáš KREJČÍ, Michal MRŮZEK, Tomáš PALEČEK a Zdeněk VEČEŘA. *Základy neurochirurgie*. Ostrava: MORAVAPRESS, 2019, 186 s. ISBN 978-80-7599-102-7.
- [8] MORI, Susumo. *Introduction to diffusion tensor imaging*. China: Elsevier, 2009, 176 s. ISBN 978-0-444-52828-5.
- [9] NOVOTNÝ, Ivan. *Biologie člověka pro gymnázia. 5*. Praha: Fortuna, 2015, 240 s. ISBN 978-80-7373-128-1.
- [10] MERKUNOVÁ, Alena a Miroslav OREL. *Anatomie a fyziologie člověka: Pro humanitní obory*. Praha: Grada Publishing, 2008, 304 s. ISBN 978-80-247-1521-6.
- [11] SUNG, Hyuna, Jacques FERLAY, Rebecca L. SIEGEL, Mathieu LAVERSANNE, Isabelle SOERJOMATARAM, Ahmedin JEMAL a Freddie BRAY. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. In: *A Cancer Journal for Clinicians*. 2021. Dostupné z: doi:10.3322
- [12] SEIDL, Zdeněk a Manuela VANĚČKOVÁ. *Diagnostická radiologie: Neuroradiologie*. Praha: Grada Publishing, 2014. ISBN 978-80-247-4546-6.

- [13] JEDLIČKA, Pavel, Otakar, KELLER et al. Speciální neurologie. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-7262-312-5.
- [14] Glioma: Glioblastoma. Mayo Clinic: Diseases & Conditions [online]. 2020-04 [cit. 2021-9-1]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/glioblastoma/cdc-20350148>
- [15] WEINGART, Jon. Glioblastoma Multiforme (GBM): Advancing Treatment for a Dangerous Brain Tumor. Johns Hopkins Medicine: Conditions and diseases [online]. 2021 [cit. 2021-9-14]. Dostupné z: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/glioblastoma-multiforme-gbm-advancing-treatment-for-a-dangerous-brain-tumor>
- [16] LAKOMÝ, Radek, Tomáš KAZDA, Pavel ŠLAMPA, et al. Gliomy: Současná diagnostika a léčba. 2. Praha: Maxdorf, 2018. ISBN 978-80-7345-561-3.
- [17] Brain metastases. Mayo Clinic: Diseases & Conditions [online]. 2020-12 [cit. 2021-9-1]. Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/brain-metastases/symptoms-causes/syc-20350136>
- [18] BETTEGOWDA, Chetan. Metastatic Brain Tumors: What you need to know. Johns Hopkins Medicine: Conditions and diseases [online]. [cit. 2021-9-14]. Dostupné z: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/metastatic-brain-tumors>
- [19] Types of lymphoma: CNS lymphoma. Lymphoma action [online]. Great Britain, 2021 [cit. 2021-9-14]. Dostupné z: <https://lymphoma-action.org.uk/types-lymphoma/cns-lymphoma>
- [20] Brain abscess: Symptoms of a brain abscess. National Health Service: Health A to Z [online]. 2019-05 [cit. 2021-9-14]. Dostupné z: <https://www.nhs.uk/conditions/brain-abscess/>
- [21] ZVÁROVÁ, Jana. UNIVERZITA KARLOVA. Základy statistiky pro biomedicínské obory. 3. Praha: Karolinum, 2016, 219 s. ISBN 978-80-246-3416-6.
- [22] BRO, Rasmus a Age K. SMILDE. Principal component analysis. The Royal Society of Chemistry. 2014, 6, 2812-2831. Dostupné z: doi:10.1039/C3AY41907J
- [23] Vidal, R., Ma, Y., Sastry, S.S. (2016). Principal Component Analysis. In: Generalized Principal Component Analysis. Interdisciplinary Applied Mathematics, vol 40. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-87811-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-0-387-87811-9_2)
- [24] RUI, Nian. Fixing Imbalanced Datasets: An Introduction to ADASYN (with code!). In: Medium [online]. 23.12.2008 [cit. 2023-01-22]. Dostupné z: <https://medium.com/@ruinian/an-introduction-to-adasyn-with-code-1383a5ece7aa>
- [25] SIEDHOFF, Dominic. In: MathWorks: ADASYN (improves class balance, extension of SMOTE) [online]. 2017 [cit. 2023-02-05]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/50541-adasyn-improves-class-balance-extension-of-smote>
- [26] Haibo He, Yang Bai, E. A. Garcia and Shutao Li, "ADASYN: Adaptive synthetic sampling approach for imbalanced learning," 2008 IEEE International Joint Conference on Neural Networks (IEEE World Congress on Computational Intelligence), Hong Kong, 2008, pp. 1322-1328, doi: 10.1109/IJCNN.2008.4633969.

- [27] Hodnocení úspěšnosti klasifikace: K-násobná křížová validace. *Matematická biologie: Analýza a hodnocení biologických dat* [online]. Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity [cit. 2023-02-10]. Dostupné z: <https://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=analyza-a-hodnoceni-biologicky-ch-dat--vicerozmerne-metody-pro-analyzu-dat--klasifikace--hodnoceni-uspesnosti-klasifikace--k-nasobna-krizova-validate>
- [28] Select Data and Validation for Classification Problem. *MathWorks: Documentation* [online]. [cit. 2023-02-10]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/discovery/cross-validation.html>
- [29] CHMELÍK, Jiří. *Decision Trees: Classification And Regression Trees*. Department of Biomedical Engineering, FEEC. Brno University of Technology, 2022.
- [30] HASTIE, Trevor, et al. *The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction*. New York: Springer, 2009.
- [31] PETERSON, Leif E. K-nearest neighbor. *Scholarpedia: Computational intelligence* [online]. Center for Biostatistics, The Methodist Hospital Research Institute, 2009 [cit. 2023-02-14]. Dostupné z: [http://scholarpedia.org/article/K-nearest\\_neighbor](http://scholarpedia.org/article/K-nearest_neighbor)
- [32] SOLTAN, Ibrahim Nezar. Evaluation Metrics: Confusion Matrix. In: *Medium* [online]. 2023 [cit. 2023-02-06]. Dostupné z: <https://medium.com/@ibrahim.sooltan/evaluation-metrics-confusion-matrix-71ac361515d7>
- [33] KOLÁŘ, Radim. *Classifier performance: Machine learning*. Department of Biomedical Engineering, FEEC. Brno University of Technology, 2022.
- [34] FAWCETT, Tom. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*. 2006, 27(8), 861-874. ISSN 0167-8655. Dostupné z: doi: 10.1016/j.patrec.2005.10.010.
- [35] BRADLEY, Andrew P. The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms. *Pattern Recognition*. 1997, 30(7), 1145-1159. ISSN 0031-3203 Dostupné z: doi:10.1016/S0031-3203(96)00142-2.
- [36] STATISTICA: Testy na základě více než 2 výběrů.: Testy na shodu středních hodnot [online]. [cit. 2022-08-01]. Dostupné z: <http://kmi.ef.jcu.cz/vyuka/statistika/grant/7testvice2/statistica7.pdf>
- [37] Lee EJ, terBrugge K, Mikulis D, Choi DS, Bae JM, Lee SK, Moon SY. Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jan;196(1):71-6. doi: 10.2214/AJR.10.4752. PMID: 21178049.
- [38] Server A, Kulle B, Maehlen J, Josefsen R, Schellhorn T, Kumar T, Langberg CW, Nakstad PH. Quantitative apparent diffusion coefficients in the characterization of brain tumors

and associated peritumoral edema. *Acta Radiol.* 2009 Jul;50(6):682-9. doi: 10.1080/02841850902933123. PMID: 19449234.

[39] Blanchet, L., Krooshof, P. W. T., Postma, G. J., Idema, A. J., Goraj, B., Heerschap, A., & Buydens, L. M. C. (2011). Discrimination between metastasis and glioblastoma multiforme based on morphometric analysis of MR images. *American journal of neuroradiology*, 32(1), 67-73.

[40] Lemercier P, Paz Maya S, Patrie JT, Flors L, Leiva-Salinas C. Gradient of apparent diffusion coefficient values in peritumoral edema helps in differentiation of glioblastoma from solitary metastatic lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Jul;203(1):163-9. doi: 10.2214/AJR.13.11186. PMID: 24951211.

[41] GEORGIADIS, Pantelis, Dionisis CAVOURAS, Ioannis KALATZIS, et al. Improving brain tumor characterization on MRI by probabilistic neural networks and non-linear transformation of textural features,: *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2008, 89(1), 24-32. ISSN 0169-2607. Dostupné z: doi: 10.1016/j.cmpb.2007.10.007

[42] L. Blanchet, P.W.T. Krooshof, G.J. Postma, A.J. Idema, B. Goraj, A. Heerschap, L.M. Buydens. Discrimination between Metastasis and Glioblastoma Multiforme Based on Morphometric Analysis of MR Images. *American Journal of Neuroradiology* Jan 2011, 32 (1) 67-73; DOI: 10.3174/ajnr. A2269

[43] DEMIR, Fatih, BAJAJ, Varun a G.R. SINHA, ed. 14 - Deep autoencoder-based automated brain tumor detection from MRI data. *Artificial Intelligence-Based Brain-Computer Interface: Academic Press.* 2022, 317-351. ISBN: 9780323911979. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-323-91197-9.00013-8

[44] GIAMMARCO, Marcello Di, Fabio MARTINELLI, Francesco MERCALDO a Antonella SANTONE. High Grade Brain Cancer Segmentation by means of Deep Learning. *Procedia Computer Science.* 207, 1633-1640. ISSN 1877-0509. Dostupné z: doi: 10.1016/j.procs.2022.09.220

[45] TRIPATHI, Prasun Chandra a Soumen BAG. A computer-aided grading of glioma tumor using deep residual networks fusion. *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2022, 215, 106597. ISSN 0169-2607. Dostupné z: doi: 10.1016/j.cmpb.2021.106597

[46] Tang YM, Ngai S, Stuckey S. The solitary enhancing cerebral lesion: can FLAIR aid the differentiation between glioma and metastasis?. *American journal of neuroradiology.* 2006 Mar 1;27(3):609-11.

[47] Burtscher IM, Skagerberg G, Geijer B, Englund E, Ståhlberg F, Holtås S. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. *American journal of neuroradiology.* 2000 Jan 1;21(1):84-93.



- [48] Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology*. 2002 Mar;222(3):715-21.
- [49] Tsuchiya K, Fujikawa A, Nakajima M, Honya K. Differentiation between solitary brain metastasis and high-grade glioma by diffusion tensor imaging. *The British journal of radiology*. 2005 Jun;78(930):533-7.
- [50] Chiang IC, Kuo YT, Lu CY, Yeung KW, Lin WC, Sheu FO, Liu GC. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imagings. *Neuroradiology*. 2004 Aug;46:619-27.
- [51] Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, Takaba J, Tominaga A, Hanaya R, Yoshioka H, Hama S. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. 2005 Jun;235(3):985-91.