

Нейросетевой прогноз выживаемости клеток при гипертермическом воздействии¹

Аннотация. Поставлена задача построения нейросетевой модели выживаемости опухолевых клеток в условии гипертермии. Предложены две нейросетевые архитектуры, каждая из которых дает возможность моделировать параметрическое семейство функций выживаемости, построенных в различных пространствах признаков. Оба семейства могут быть использованы для прогноза действия гипертермии в биомедицинских приложениях. Описываются процедуры обучения предложенных нейросетевых моделей и приводятся результаты моделирования на экспериментальных данных выживаемости клеток Chinese hamster V79.

Ключевые слова: нейросетевая модель, процедуры обучения, многослойный персептрон, выживаемость клеток

Введение

В настоящее время проблема борьбы со злокачественными новообразованиями является одной из наиболее актуальных в медицине [1,2]. Трудности в лечении больных со злокачественными опухолями обуславливаются, прежде всего, биологическими особенностями и закономерностями роста и развития опухоли. Даже на современном уровне знаний невозможно дать исчерпывающее определение сущности опухолевого роста как биологического процесса. Как следствие, лечение злокачественных опухолей представляет собой сложную и далеко не всегда разрешимую задачу.

К традиционным методам лечения опухолевых заболеваний относятся радио- и химиотерапевтические воздействия [1]. Однако при лучевой терапии в зоне облучения неизбежно оказываются не только опухоль, но и окружающие ее здоровые ткани. Попытки повысить результативность лучевых методов лечения простым увеличением подводимых доз наталкиваются на резкое возрастание частоты и тяжести лучевых осложнений со стороны нормальных тканей. Актуальной задачей современной онкологии является разработка новых методов повышения эф-

фективности противоопухолевой терапии, пути усовершенствования которой, в конечном итоге, направлены на решение одной из ее основных проблем – максимальному расширению радио- и химиотерапевтического интервала возможностей. Несомненный интерес в этом плане представляет собой гипертермия – нагрев опухолевых тканей до температур 42–44 °С. [1-4].

В результате исследований было установлено, что самостоятельное применение гипертермии в отсутствие ионизирующего облучения также оказывает подавляющее влияние на опухолевые клетки [3]. Однако точной биофизической модели действия гипертермии на живые клетки в настоящее время не существует, что связано с разнообразием механизмов ее влияния на процессы в биологических тканях.

Экспериментальный метод является одним из основных при исследовании влияния гипертермии на пораженные клетки [1,3]. В результате эксперимента могут быть получены объективные данные о выживаемости клеток в тех или иных условиях. Эти данные в совокупности представляют собой, как правило, семейство кривых выживаемости, каждая из которых соответствует определенному значению некоторого параметра, например, продолжительности

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ

сеанса гипертермии или температуры. В связи с трудоемкостью медико-биологических экспериментов их число ограничено, а погрешность экспериментальных данных, оцениваемая статистически, может превышать 10%.

Экспериментальные исследования служат основой для математического описания объективных закономерностей выживаемости клеток в условиях гипертермии. Принимая во внимание ограниченность экспериментальных данных, следует обеспечить высокую способность модели к аппроксимации, или обобщению данных. Можно предложить ряд подходов к построению подобной математической модели. Модель, включающая систему нечеткого вывода, описана в [5]. В настоящей работе предлагается использовать нейросетевой подход, показавший хорошие результаты на нескольких семействах экспериментальных данных [6,7].

В работе предложены и описаны две нейросетевые модели. Первая, динамическая модель для выживаемости клеток, основана на рекуррентной нейронной сети. Особенность предложенной модели состоит в настройке матрицы синаптических коэффициентов рекуррентного блока модели на заданные условия гипертермии. Такая модель позволяет воспроизвести функцию доли выживших клеток от продолжительности сеанса гипертермии при произвольных фиксированных значениях других параметров гипертермии (например, температуры). Вторая модель, основанная на многослойном персептроне, позволяет для заданных значений доли выживших клеток и температуры оценить требуемую продолжительность сеанса гипертермии. Параметрическое семейство таких кривых, построенных для различных значений доли выживших клеток, может быть использовано радиобиологами при разработке соответствующих аналитических моделей.

1. Постановка задачи

Поставим задачу определения доли выживших клеток после сеанса гипертермии на основе имеющихся экспериментальных данных. Результаты экспериментальных исследований выживаемости клеток при гипертермии представлены серией экспериментальных кривых $z(t, T_k)$, $k = \overline{1, K}$, где t – продолжительность сеанса гипертермии, T_k – температура, k – номер

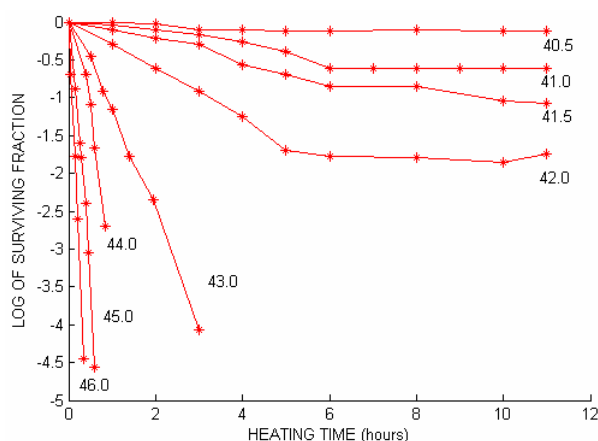


Рис. 1. Кривые выживаемости клеток китайского хомячка Chinese hamster V79 в зависимости от продолжительности сеанса гипертермии для разных температур [3]

экспериментальной кривой. Для удобства в дальнейшем под $z(t, T_k)$ будем понимать десятичный логарифм доли выживших клеток. Каждая из этих кривых строится по результатам n_k экспериментов, проводимых при продолжительностях гипертермии t_j^k , $j = \overline{1, n_k}$, и фиксированной температуре $T_k \in \Omega_T$, где Ω_T – рабочая область температур. Примеры экспериментальных кривых выживаемости клеток Chinese hamster V79, приведённых в [3], показаны на Рис. 1.

В настоящей работе ставятся следующие задачи:

- сглаживание совокупности экспериментальных значений $z(t_j^k, T_k)$, $j = \overline{1, n_k}$, $k = \overline{1, K}$;
- восстановление на полученных в эксперименте кривых выживаемости значений $z(t^*, T_k)$, где продолжительность гипертермии t^* не совпадает с экспериментальными значениями t_j^k , $j = \overline{1, n_k}$;
- построение кривых выживаемости $z(t, T^*)$ для значений температур T^* , не совпадающих с экспериментальными значениями T_k , $k = \overline{1, K}$.

Для моделирования зависимости $z(t, T)$ при некоторой фиксированной температуре T будем использовать нейросетевую структуру, ядром которой является рекуррентная нейронная сеть (Recurrent Neural Network, RNN), функционирующая в дискретном времени. Параметры этой структуры (назовем ее *Controlled RNN* –

CRNN, [8-10]) предполагаются зависящими от T . Структурная схема сети CRNN представлена на Рис. 2. Полносвязная рекуррентная нейросеть (блок 1 на Рис. 2) содержит N нейронов и описывается системой N разностных уравнений, зависящих от матрицы синаптических коэффициентов W и вектора смещений $-b$. Нейросетевая аппроксимация функции $z(t, T)$, обозначенная на Рис. 2 как $y(t, T)$, наблюдается на выходном нейроне ON (Output Neuron) с вектором синаптических коэффициентов U (блок 2) и моделируется как суперпозиция выходов $s(t, T)$ рекуррентной сети RNN . Настройкой расширенной матрицы $\bar{W} = (-b | W)$, включающей вектор-столбец $-b$ смещений нейронов и матрицу синаптических коэффициентов W , а также вектора U можно управлять формой функциональной зависимости выходных переменных $y(t, T)$, реализуемой нейросетевой структурой.

Динамика сети CRNN описывается системой уравнений [8]:

$$\begin{cases} y(t, T) = \varphi(g(t, T)), \quad t = \overline{0, t_{\max}}, \\ g(t, T) = U(T)s(t, T), \\ s(t+1, T) = f(h(t, T)), \\ h(t, T) = W(T)s(t, T) - b(T), \\ s(0, T) = 0, \end{cases}$$

где t – дискретное время функционирования, интерпретируемое как продолжительность сеанса гипертермии, $h(t, T)$ – вектор потенциалов рекуррентных нейронов, $s(t, T)$ – вектор состояний рекуррентных нейронов, $g(t, T)$ – потенциал выходного нейрона, $y(t, T)$ – выход сети. Рекуррентные нейроны имеют сигмоидальную активационную характеристику $f(h)$, принимающую возможные значения в интервале $(-1; 1)$. Функция активации $\varphi(g)$ выходного нейрона является линейной. Отметим, что начальные состояния рекуррентных нейронов сети равны нулю, а у выходного нейрона отсутствует смещение. Такой выбор связан с тем, что в начальный момент времени ($t = 0$) при любой температуре T значение $z(0, T) \equiv 0$.

Параметры $\bar{W}$ и U сети RNN и выходного нейрона ON соответственно вычисляются с помощью многослойного персептрона MLP (MultiLayered Perceptron, блок 3 на Рис. 2, [6,7]), на вход которого подается температура T гипертермии.

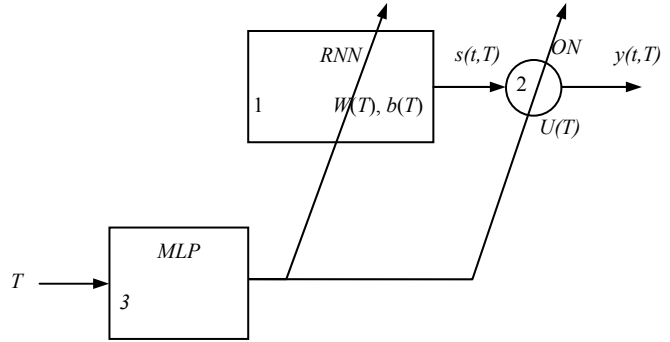


Рис. 2. Схема нейросетевой структуры CRNN

2. Обучение нейросетевой структуры CRNN

Обучение нейросетевой структуры, приведенной на Рис. 2, осуществляется в два этапа. На первом этапе проводится многократное обучение рекуррентной сети RNN и выходного нейрона ON на экспериментальных данных $\{z(t_j^k, T_k), j = \overline{1, n_k}\}$, соответствующих фиксированным температурам $T_k, k = \overline{1, K}$. Обучение сети CRNN проводится в соответствии с критерием

$$I(T_k) = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{n_k} (y(t_j^k, T_k) - z(t_j^k, T_k))^2,$$

где $z(t_j^k, T_k)$ – экспериментальное значение десятичного логарифма доли пораженных клеток при продолжительности сеанса гипертермии t_j^k и температуре T_k . В процессе обучения настройке подвергаются элементы матриц синаптических коэффициентов $\bar{W}$ и U . Для настройки могут быть использованы различные модификации градиентных поисковых процедур, в частности, при использовании простого градиентного метода настройка осуществляется в соответствии со следующими рекуррентными уравнениями [7]:

$$\begin{aligned} \bar{W}(T_k, \theta + 1) &= \bar{W}(T_k, \theta) - \alpha \frac{\partial I(T_k, \theta)}{\partial \bar{W}}, \\ U(T_k, \theta + 1) &= U(T_k, \theta) - \alpha \frac{\partial I(T_k, \theta)}{\partial U}, \end{aligned}$$

где α – параметр скорости обучения, $I(T_k, \theta)$ – значение критерия $I(T_k)$ на θ -м такте обучения.

В работе применялись методы Левенберга-Маркардта и настройки параметра α с помощью процедуры delta-bar-delta для реализации градиентного спуска.

Вычисление производных в уравнении обучения осуществляется с помощью модифицированного метода обратного распространения ошибки во времени (BPTT) [8] в соответствии с формулами:

$$\Delta_i^t = \left(e(t, T_k) u_i \varphi'(g(t, T_k)) + \sum_{k=1}^N \Delta_k^{t+1} w_{ki} \right) f'(h_i(t, T_k)),$$

$$t = \overline{1, t_{\max}}, \quad i = \overline{1, N},$$

$$\Delta_i^{t_{\max}+1} = 0,$$

$$\begin{cases} \frac{\partial I}{\partial \bar{w}_{ij}} = \sum_{t=1}^{t_{\max}} \Delta_i^t s_j(t, T_k), \quad i = \overline{1, N}, \quad j = \overline{0, N}, \\ \frac{\partial I}{\partial u_j} = \sum_{t=1}^{t_{\max}} e(t, T_k) s_j(t, T_k) \varphi'(g(t, T_k)), \quad j = \overline{1, N}, \end{cases}$$

где $e(t, T_k) = y(t, T_k) - z(t, T_k)$ – ошибка сети, $s_j(t, T_k), j = \overline{1, N}$ – элементы вектора $s(t, T_k)$ выходов рекуррентных нейронов, $s_0(t, T_k) \equiv 1$, Δ_i^t – переменная, двойственная к потенциалу i -ого рекуррентного нейрона на такте t функционирования сети, $h_i(t, T_k)$ – потенциалы рекуррентных нейронов, $g(t, T_k)$ – потенциал выходного нейрона, $\bar{w}_{ij}$ и u_j – элементы матрицы $\bar{W}$ и вектора U соответственно.

В результате первого этапа обучения получим K матриц параметров сети $CRNN$, которые будут использованы на втором этапе обучения. Пусть в результате первого обучения сети $CRNN$ при температуре T_1 ($T_1 < T_2 < \dots < T_K$) из некоторой начальной точки $(\bar{W}_0, U_0)$ получены матрицы синаптических коэффициентов $(\bar{W}^*(T_1), U^*(T_1))$, минимизирующие критерий $I(T_1)$. Считая, что малым изменениям температуры T соответствуют малые изменения параметров сети $CRNN$, вновь начинаем ее обучение на данных, соответствующих температуре T_2 , стартуя из начальной точки $(\bar{W}^*(T_1), U^*(T_1))$. Аналогичным образом проводим обучение при температурах T_k , каждый раз стартуя из начальных точек, определяемых рекуррентными соотношениями:

$$\bar{W}_0(T_k) = \bar{W}^*(T_{k-1}), \quad k = \overline{2, K},$$

$$\bar{W}_0(T_1) = \bar{W}_0,$$

$$U_0(T_k) = U^*(T_{k-1}), \quad k = \overline{2, K},$$

$$U_0(T_1) = U_0.$$

Таким образом, в результате многократного обучения сети $CRNN$ получаем K наборов синаптических коэффициентов $(\bar{W}^*(T_k), U^*(T_k)), k = \overline{1, K}$.

На втором этапе обучения используем полученные наборы матриц синаптических коэффициентов сети $CRNN$ в качестве желаемых выходов многослойной сети MLP , задачей которой является подстройка синаптических коэффициентов сети RNN и выходного нейрона ON к условиям моделирования. Входом сети MLP является значение температуры гипертермии T . Обучение сети MLP осуществляется в соответствии с критерием

$$J = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^K \sum_{m=1}^{M_W} (\bar{w}_m^*(T_k) - \bar{w}_m(T_k))^2 + \frac{1}{2} \sum_{k=1}^K \sum_{m=1}^{M_U} (u_m^*(T_k) - u_m(T_k))^2,$$

где $\bar{w}_m^*(T_k)$ – линейно упорядоченные элементы матрицы $\bar{W}^*(T_k)$, $u_m^*(T_k)$ – элементы вектора $U^*(T_k)$, $\bar{w}_m(T_k)$ и $u_m(T_k)$ – выходы многослойной сети, M_W и M_U – число элементов матрицы $\bar{W}^*(T_k)$ и вектора $U^*(T_k)$ соответственно.

Обучение сети MLP осуществлялось с помощью метода обратного распространения ошибки (BP) [6, 7].

3. Нейросетевая оценка продолжительности сеанса гипертермии

Предложенная выше нейросетевая модель позволяет строить семейства кривых $z(t, T_i)$, соответствующих фиксированным температурам $T_i \in \Omega_T$. Эти кривые можно рассматривать как сечения поверхности выживаемости, построенной в пространстве признаков (z, t, T) , плоскостью $T = T_i$. Однако в некоторых практических приложениях для заданных значений температуры гипертермии T и доли выживших клеток z требуется определить, в течение какого време-

ни необходимо осуществлять нагрев ткани, чтобы получить указанную выживаемость клеток. Также может быть поставлена задача определения температуры гипертермии T , при которой для заданной продолжительности сеанса t обеспечивается требуемая выживаемость z . Использование предложенной в разделе 2 модели для решения такой задачи представляется затруднительным, т.к. на входе модели явно не указывается значение выживаемости z .

Для решения поставленной задачи предлагается использовать многослойный персептрон (MLP , [6,7]), на вход которого подаются температура гипертермии T и выживаемость z , а на выходе наблюдается продолжительность t . Исходные данные для построения MLP , приведенные в таблице, сформированы на основе семейства кривых выживаемости $\{z(t_j^k, T_k)\}$, $j = \overline{1, n_k}$, $k = \overline{1, K}$.

Исходные данные для обучения MLP

Номер примера	Входы		Выход
	выживаемость z	температура T	продолжительность t
1	$z(t_1^1, T_1)$	T_1	t_1^1
...	...	...	...
n_1	$z(t_{n_1}^1, T_1)$	T_1	$t_{n_1}^1$
...	...	...	...
...	$z(t_1^K, T_K)$	T_K	t_1^K
...	...	...	...
n	$z(t_{n_K}^K, T_K)$	T_K	$t_{n_K}^K$

Обученная нейросеть фактически производит аппроксимацию функции двух переменных $t(z, T)$ по ограниченному числу экспериментальных точек. Отметим, что эта функция в своей области определения вследствие физических соображений является однозначной: заданный уровень выживаемости $z \in \Omega_z$, где Ω_z – рабочая область изменения показателя выживаемости, при фиксированной температуре T может быть достигнут только при единственном значении продолжительности сеанса гипертермии t . Кроме того, при фиксированном z функция $t(z, T)$ является монотонно убывающей по T – чем больше температура гипертермии, тем меньше время нагрева ткани требуется.

Обратим внимание на область определения функции $t(z, T)$. На Рис. 1 можно заметить, что

для некоторого множества значений температур $T \in \Omega_T$ добиться высоких требуемых значений показателя выживаемости z невозможно, причем множество таких z в общем случае зависит от T . Для таких наборов (z, T) функция $t(z, T)$ не определена.

Обучение нейросетевой модели проводилось в соответствии с критерием

$$I = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^{n_k} (t_j^k - \tau_j^k)^2,$$

где τ_j^k – выход MLP при подаче на его вход значений $z(t_j^k, T_k)$ и T_k .

Для подстройки синаптических коэффициентов MLP использован метод обратного распространения ошибки (BP , [6,7]).

Обученная нейросетевая модель выдает на выходе оценку $\tau(z, T)$ необходимого времени нагрева при температуре T для обеспечения уровня выживаемости z . Изменяя T в рабочем диапазоне Ω_T , с помощью нейросетевой модели может быть получена кривая $\tau(T)$, соответствующая фиксированному значению z . При этом необходимо учитывать, что значения $\tau(T)$ при некоторых z имеют смысл не для всех $T \in \Omega_T$. Далее, изменяя z в рабочем диапазоне Ω_z , может быть получено параметрическое семейство кривых $\tau(z, T)$, где z – параметр. Такое параметрическое семейство может быть использовано для построения аналитической зависимости $\tau(z, T)$ с параметром z .

4. Результаты моделирования

4.1. Моделирование сети CRNN

Нейросетевая модель $CRNN$ была построена для данных выживаемости клеток Chinese hamster V79, приведенных в [3]. При этом исходные данные выживаемости клеток были подвергнуты предварительному логарифмированию (Рис. 1). Рекуррентная сеть RNN содержала $N = 3$ нейрона, многослойная сеть MLP – один скрытый слой, состоящий из четырех нейронов. Предложенная модель (Рис. 2) была использована для аппроксимации экспериментальных точек и сглаживания погрешностей измерений в медико-биологическом эксперименте. На Рис. 3 показаны кривые, сгенериро-

ванные обученной нейросетевой моделью. С помощью модели были спрогнозированы значения выживаемости на кривой $T = 44.0$ °C (Рис. 4) и получены кривые выживаемости, соответствующие температурам $T^* = 41.75$ °C и $T^* = 43.5$ °C (Рис. 5).

Из графиков видно, что нейросетевая модель *CRNN* аппроксимирует кривые выживаемости, сглаживая погрешности экспериментальных измерений. Кривые, спрогнозированные с помощью модели *CRNN*, согласуются с физическими представлениями.

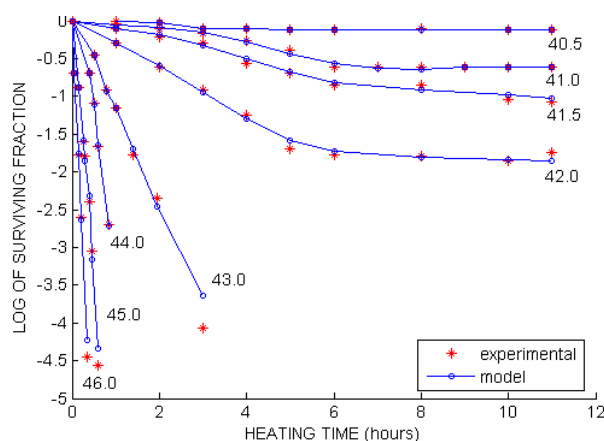
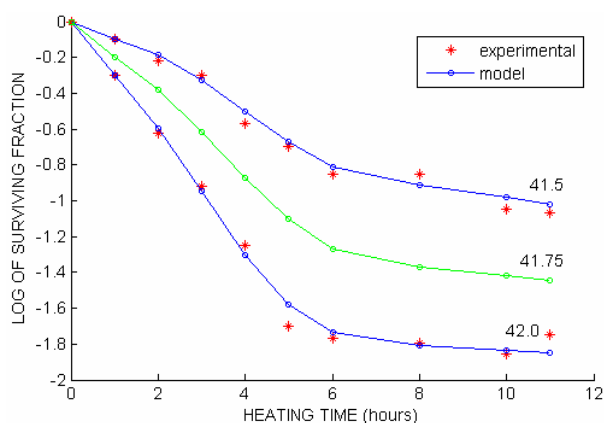


Рис.3. Кривые выживаемости клеток Chinese hamster V79, полученные с помощью нейросетевой модели *CRNN* при различных температурах гипертермии



(a)

4.2. Результаты моделирования оценки продолжительности сеанса гипертермии с помощью многослойного персептрона

Для построения нейросетевой модели на многослойном персептроне были использованы данные (Рис. 1) выживаемости клеток Chinese hamster V79 [3]. Многослойный персептрон содержал 3 слоя нейронов, распределение нейронов по слоям – 8:5:1. Активационные характеристики нейронов первого и второго слоев выбраны сигмоидальными, принимающими возможные значения в интервале (-1; 1), активационная характеристика выходного нейрона имеет вид:

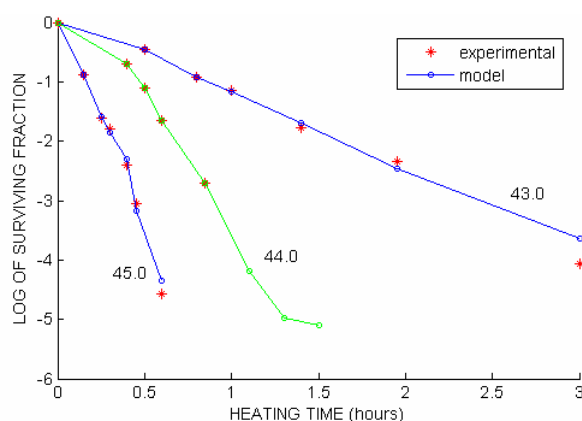
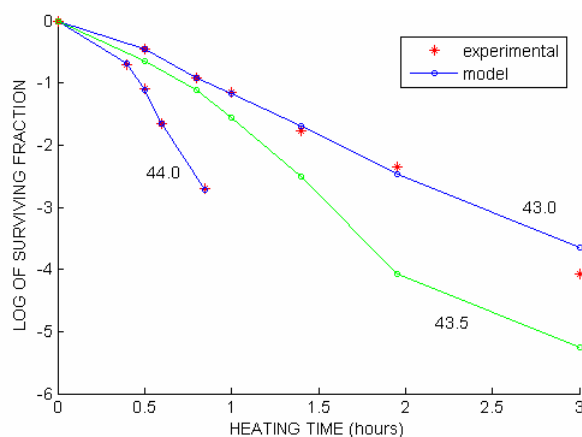


Рис.4. Кривая выживаемости клеток Chinese hamster V79 при температуре гипертермии $T^* = 44.0$ °C, спрогнозированная с помощью нейросетевой модели *CRNN* на большие продолжительности гипертермии t^*



(б)

Рис.5. Кривые выживаемости клеток Chinese hamster V79, полученные с помощью нейросетевой модели *CRNN* для температур гипертермии $T^* = 41.75$ °C (a) и $T^* = 43.5$ °C (б), отсутствующих в экспериментальных данных

$$f(h) = \begin{cases} h, & h > 0, \\ 0, & h \leq 0. \end{cases}$$

Обучение сети проводилось по методу обратного распространения ошибки [6,7] с подстройкой синаптических коэффициентов по методу Левенберга-Маркардта [7]. В результате обучения была достигнута погрешность нейросетевой модели менее 4%. Погрешность оценена на тестовых данных, исключенных из обучающей выборки. С помощью обученной нейросети были построены параметрические семейства кривых $\tau(z, T)$ для нескольких значений параметра z (Рис. 6).

Из рисунка видно, что зависимости $\tau(z, T)$ при каждом фиксированном z являются монотонно убывающими функциями, что согласуется с физическими представлениями.

Заключение

Анализ результатов нейросетевого моделирования функции $z(t, T)$ с использованием предложенной в работе нейросетевой структуры *CRNN* показывает, что построенная модель позволяет аппроксимировать экспериментальные данные и прогнозировать долю выживших клеток при произвольных значениях температуры или продолжительности сеанса гипертермии с допустимой погрешностью. Полученный результат позволяет сделать вывод, что предлагаемая нейросетевая структура перспективна для аппроксимации и прогноза кривых выживаемости при наличии неточных либо неполных наборов экспериментальных данных.

В работе предложена нейросетевая модель, построенная на многослойном персептроне, которая в пространстве переменных "температура" – "продолжительность" сеанса гипертермии реализует семейство линий равного уровня выживаемости опухолевых клеток. Такая форма представления данных может оказаться более удобной в медицинской практике для выбора режима гипертермического воздействия.

Мишулина Ольга Александровна. Доцент Московского инженерно-физического института. Окончила Московский инженерно-физический институт в 1962 г., к.т.н., доцент. Имеет 84 печатные работы, в том числе 1 монографию. Область научных интересов: теория управления, статистическая теория обработки информации, нейронинформатика.

Трофимов Александр Геннадьевич. Старший преподаватель Московского инженерно-физического института. Окончил Московский инженерно-физический институт в 2005 г., к.т.н. Автор 20 печатных работ. Область научных интересов: нейронинформатика.

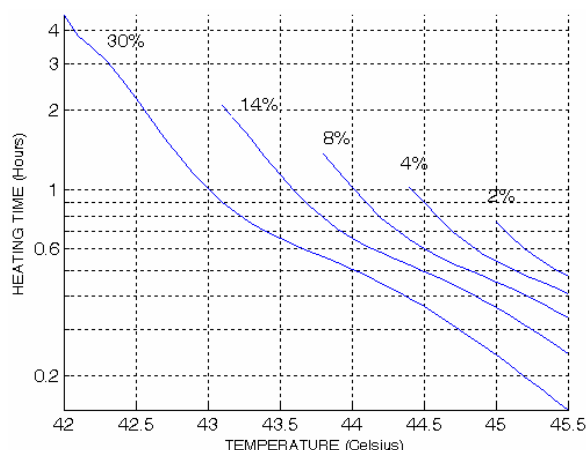


Рис.6. Параметрическое семейство кривых выживаемости клеток Chinese hamster V79 $\tau(z, T)$, полученное помощью нейросетевой модели.

Подписи на каждой кривой показывают долю выживших клеток

Литература

1. Мазохин В.Н., Гельвич Э.А. Современное состояние и перспективы применения электромагнитной гипертермии в медицинской практике // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2000, № 11.
2. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных: Учеб. пособие. – М.: Высшая школа, 2004.
3. Hyperthermia and Oncology / Ed. by M. Urano and E. Duple. Vol. 2: Biology of Thermal Potentiation of Radiotherapy. – Zeist: VSP, 1989.
4. Eric J. Hall. Radiobiology for the Radiologist. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2000.
5. Kosterev V.V., Averkin A.N. A Framework for Fuzzy Model of Thermoradiotherapy Efficiency // 22nd Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology. Abstract Book. – Graz, Austria, 2005.
6. Хайкин С. Нейронные сети. Полный курс. – М.: Вильямс, 2005.
7. Осовский С. Нейронные сети для обработки информации. – М.: Финансы и статистика, 2002.
8. Костерев В.В., Мишулина О.А., Трофимов А.Г. // 8-я Всероссийская научно-техническая конференция "Нейроинформатика-2006": Сборник научных трудов. – М.: МИФИ, 2006, Т.3, с.188-196.
9. Kosterev V.V., Mishulina O.A., Trofimov A.G. Cell survival data processing with artificial neural networks. // 23rd Annual Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology. – 2006, pp. 114-115.
10. Kosterev V.V., Mishulina O.A., Trofimov A.G. Neural network model of cell survival under hyperthermia // IFMBE Proceedings WC 2006 "World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering". – 2006, Vol. 14, pp. 3393-3396.