

## THE CONCEPT AND APPLICATIONS OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN MEDICINE

JAKUS V

### KONCEPCIA A APLIKÁCIE UMELÝCH NEURÓNOVÝCH SIETÍ V MEDICÍNE

#### Abstract

**Jakus V:**  
The concept and applications of artificial neural networks in medicine  
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (11): 625–637

The use of neural networks in medicine is concentrated mainly on classification purposes. In particular, neural networks applications in spectroscopy are discussed, where this approach offers powerful algorithmic tools for interpretation of spectral data and elucidation of chemical structure of compounds. Neural networks are effective also for the classification and prediction of chemical reactivity and structure of proteins and also for QSAR and QSRR studies. At present the most successful use of neural networks in clinical medicine is image analysis and analysis of wave forms — ECG or EEG pattern recognition and classification and partly also clinical diagnosis and prognosis. (Tab. 7, Fig. 2, Ref. 170.)

**Key words:** artificial neural networks, clinical biochemistry, clinical medicine, image processing, signal processing, clinical diagnosis and prognosis.

Dnešné hromadne vyrábané PC počítače sú zostavené podľa architektúry von Neumanna a pracujú sekvenčne a riadia sa presne podľa zadaného programu. Vyznačujú sa priamym prístupom k pamäti, vysokou aritmetickou presnosťou a veľkou spoľahlivosťou. Ich priemerná operačná rýchlosť je určovaná taktovaciou frekvenciou procesoru a šírkou zbernice. Mimoriadne dobre sa osvedčili pri riešení dobre definovaných problémov pomocou algoritmov používajúcich procedurálnu logiku (tab. 1). Žiaľ, nie sú veľmi dobré pri simulovaní ľudských kognitívnych schopností, ako je rozpoznanie obrazu (pattern recognition), porozumenie reči, schopnosť rozhodovania, schopnosť učiť sa, indukcia, dedukcia, asociácia a narábanie s neúplnými (zašumelými alebo neistými) informáciami.

#### Abstrakt

**Jakuš V:**  
Konceptia a aplikácie umelých neurónových sietí v medicíne  
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 11, s. 625–637

Použitie neurónových sietí v medicíne sa koncentruje hlavne na klasifikačné účely. Diskutuje sa o konkrétnych aplikáciách neurónových sietí v spektroskopii, kde tento prístup poskytuje silné algoritmické prostriedky pre interpretáciu spektrálnych údajov, a tak objasňovanie chemickej štruktúry zlúčenín. Neurónové siete sú použiteľné aj na klasifikáciu a predpoveď chemickej reaktivity a štruktúry proteínov a pre QSAR a QSRR štúdie. V súčasnosti predstavuje analýza obrazu a analýza vlnových foriem — rozpoznanie a klasifikácia ekg alebo eeg vzoru a čiastočne aj klinická diagnostika a prognostika najúspešnejšie využitie neurónových sietí v klinickej medicíne. (Tab. 7, obr. 2, lit. 170.)

**Kľúčové slová:** umelé neurónové siete, klinická biochémia, klinická medicína, spracovanie obrazu, spracovanie signálu, klinická diagnostika a prognostika.

Práve výskum umelých neurónových sietí (Rumelhart a McClelland, 1986) patrí medzi hlavné zdroje rozvoja modernej počítačovej vedy (informatiky) v snahe pochopiť a algoritmovať procesy súvisiace s fenoménom nazývaným „ľudský intelekt“ alebo „rozum“ (Novák a spol., 1992) (tab. 1). Takže počítače s neurónovou architektúrou — neuropočítače, by mohli byť možným riešením týchto problémov umelej inteligencie (Jakuš, 1992, 1993). Súčasná úroveň technológie siete ešte nedovoľuje v napodobňovaní prirodzených neurónových sietí priblížiť sa zložitosti a funkčným schopnostiam mozgu, ale už poskytuje skutočne prakticky použiteľné umelé neurónové siete, i keď v porovnaní s mozgom stále ešte relatívne jednoduché.

Department of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava. jakus@fmed.uniba.sk

**Address for correspondence:** V. Jakus, PharmD, PhD, Dpt of Medical Chemistry LFUK, Sasinkova 2, SK-811 08 Bratislava, Slovakia.  
Phone/Fax: +421.7.5357 557

Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

**Adresa:** PharmDr. V. Jakuš, CSc., Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK, Sasinkova 2, 811 08 Bratislava 1.

**Tab. 1. Comparison of sequence computers and artificial neural networks properties.**

Properties of sequence computers	Properties of neural networks
Architecture von Neumann with central and specialized properties Sensitive in input	Intelligence is spreaded in neural network  Tolerance to errors and ability to generalize
Sequence, programmable and deterministic work procedure	Parallel, supervised or unsupervised learning and organisable work procedure
High arithmetic accuracy, precise access to memory	High decision ability, ability to reconstruct incomplete data Solution of explicitly formalised problems with difficulties They are explain unable to their decisions

**Tab. 1. Porovnanie vlastností sekvenčných počítačov a umelých neurónových sietí.**

Vlastnosti sekvenčných počítačov	Vlastnosti neurónových sietí
Architektúra von Neumann s centrálnymi a špecializovanými vlastnosťami Citlivý k chybám v zadaní	Inteligencia je rozprestrená v neurónovej sieti  Tolerancia k chybám a schopnosť zovšeobecňovať
Sekvenčný, programovateľný, deterministický pracovný postup	Paralelný, učiaci alebo samoučiaci a organizovateľný pracovný postup
Vysoká aritmetická presnosť, precízny prístup k pamäti	Vysoká rozhodovacia schopnosť, schopnosť rekonštrukcie neúplných údajov Ťažko riešia explicitne definované formalizované problémy Nedokážu zdôvodniť svoje rozhodnutia

### Softwarová implementácia umelých neurónových sietí

V súčasnosti prevažuje softwarová implementácia umelých neurónových sietí (ANN). Softwarove sa modelujú paralelné procesy neurónových sietí na konvenčných číslicových osobných (PC) ako i na veľmi výkonných počítačoch. Programové simulovanie funkcie umelých neurónových sietí je jedným z najpohodlnejších a najrozšírenejších postupov. Podstatou je rýchle numerické riešenie príslušnej sústavy rovníc opisujúcich činnosť príslušnej neurónovej siete. Niekedy sa tu využívajú veľmi náročné numerické metódy.

Špičkové programy s využitím umelých neurónových sietí a vysoko výkonných superpočítačov a paralelných počítačov, vyvíjané firmou Jet Propulsion Laboratory pre potreby NASA (napr. spracovanie obrazu a vizualizácia dát) majú tiež potenciálne využitie v medicíne (Kukkonen, 1995). Existuje už niekoľko komerčných programov ako Autonet, Braincel, Expsys, Genesis, NeuralWork Professional II/Plus, Neurex a ďalšie, z ktorých niektoré možno už použiť v bežných PC počítačoch. Nie je ale náročné napísať si vlastný program neurónovej siete, napr. neurónovej siete so stratégiou spätného šírenia (Kvasnička a spol., 1997).

### Hardwarová implementácia ANN

Softwarová implementácia ANN na konvenčných počítačoch vyžaduje uskutočnenie veľkého množstva numerických operácií. Preto pre väčšie úlohy simulácie neurónovej siete PC počítač obvykle nestačí a jeho výkon treba zvýšiť prídavným neurokoprocesorom. Neurokoprocesory dodávajú hlavne americké (Hecht-Nielsen Neurocomputer Corp., SAIC, AI Ware, Vision Harvest) a britské firmy (Neurocomputing Ltd., Myriad Solution).

Ďalšou z možností implementácie ANN je použitie paralelných počítačov alebo vytvorenie multiprocesorových systémov, tzv. transputerov. Vcelku možno konštatovať, že v súčasnosti existujú neuropočítače, ktoré možno rozdeliť do dvoch skupín. Do prvej skupiny patria klasické PC počítače vybavené dodatočnou kartou (Add-on-Board) a špeciálne paralelné počítačové systémy. Táto

skupina je dostatočne flexibilná a vhodná pre štúdium rôznych neurónových sieťových paradigiem. Do druhej skupiny patria neuropočítače so zabudovanými špeciálnymi mikroelektronickými stavebnými prvkami (ASICs, application specific integrated circuits), ktoré môžu byť buď analógové alebo digitálne. Druhá skupina neuropočítačov je vybavená špeciálnymi druhmi umelých neurónových sietí, ktoré vedú k ucelenejšiemu a výkonnejšiemu riešeniu problémov. Táto pravá hardwarová implementácia ANN je ešte stále vo vývoji. Je tu snaha aj o uplatnenie vyšších foriem mikroelektronických technológií. To výústuje do pokusov integrovať ANN na jedného neuročipu. Objavili sa pokusy realizovať neuropočítače aj optoelektronickou cestou.

### Koncepcia a design ANN

#### Perceptróny

Neurónové siete sú síce pomerne mladou časťou umelej inteligencie, ich história je však rovnako dlhá ako dejiny konvenčných elektronických počítačov. Už roku 1936 britský priekopník A.M. Turing teoreticky skúmal možnosť napodobniť činnosť ľudského mozgu (Guyon, 1991). Roku 1943 Mc Culloch a Pitts vytvorili elektrický model mozgovej bunky—neurónu a v 60. rokoch Rosenblatt tento model simuloval na počítači. Takzvaný model jednovrstvového perceptrónu (Rosenblatt, 1962) predstavuje jednoduchú sieť neurónov, ktorá dokáže reagovať na vonkajšie podnety a rozpoznať, v čom sú si navzájom podobné. Ukázalo sa však, že existujú príklady, ktoré jednovrstvový perceptrón nedokáže rozlíšiť (Minsky a Papert, 1969).

#### Definícia neurónovej siete

Neurónová sieť je definovaná ako súbor neurónov a spojov medzi nimi. Každý spoj je jednosmerný, to znamená, že vychádza z jedného neurónu a vchádza do ďalšieho. Súbor neurónov môže byť rozdelený na tri časti (obr. 1):

1. vstupné neuróny, ktoré sú susedné len s vychádzajúcimi spojmi,
2. skryté neuróny, ktoré sú susedné aspoň s jedným vchádzajúcim spojom,

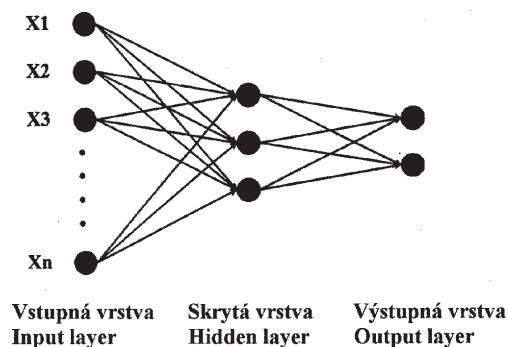


Fig. 1. Basic structure of multilayer neural network.  
Obr. 1. Základná štruktúra viacvrstvej neurónovej siete.

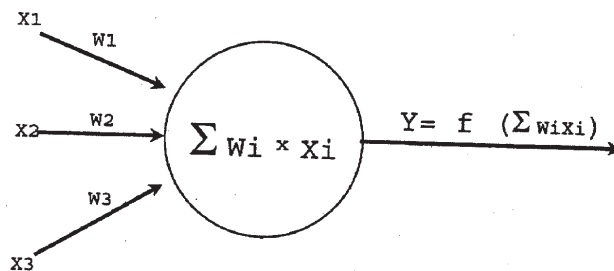


Fig. 2. Schematic model of one neurone. Activity (attribute) values  $X_i$  and respective weights ( $W_i$ ) produce the input to a neurone, and the neurone calculates output ( $Y$ ) from these inputs using a transform function ( $f$ ).

Obr. 2. Schematický model jedného neurónu. Hodnoty aktivity  $X_i$  a váhové faktory  $W_i$  tvoria vstup do neurónu a neurón vypočíta výstup ( $Y$ ) pomocou transformačnej funkcie ( $f$ ).

3. výstupné neuróny, ktoré sú susedné len s vchádzajúcimi spojmi.

Neurónová sieť podľa obrázka 1 obsahuje  $n$  vstupných neurónov, 3 skryté a 2 výstupné neuróny.

Neuróny a spoje siete sú ohodnotené reálnymi číslami. Každý neurón je charakterizovaný aktivitou  $X_i$ , každému spoju je priradený váhový faktor  $W_i$  (obr. 2) a okrem toho aj každému skrytému alebo výstupnému neurónu je priradený tzv. prahový faktor. Na obrázku 2  $X_3$  je vlastne formálne vždy 1 a  $W_3$  je prahový faktor.

Umelé neurónové siete nie sú v podstate priamo programovateľné, ale učia sa tréňovaním. V neurónových sieťach nezaraďujeme priamo do programu váhy a prahové faktory. Učiacia schopnosť je v tom, že na vstupe sa zadá známy vzor a na výstupe sa vytvorí výsledok odpovedajúci súčasnému nastaveniu váhových a prahových parametrov. Vhodným algoritmom sa váhy  $W_i$  a prahové faktory menia tak dlho, pokiaľ sieť nevytvorí výsledky, ktoré sú blízke predlohe.

#### Hopfieldove siete

Roku 1982 bol navrhnutý zaujímavý tzv. Hopfieldov model, ktorý je charakterizovaný spätnou väzbou každého neurónu ku všetkým ostatným (Guyon, 1991; Kateman, 1993). Tieto siete sú jednosmerné a možno ich použiť na riešenie problémov, ktoré sú svojou povahou binárne. Hodnoty váh sú určované tréňovaním a vypočítavajú sa z hodnoty vstupného vektora predlohy. Pri rozpoznávaní neznámeho vzoru sa musí vzor zadať na vstup a výstup. Potom sieť iteruje, pokiaľ sa výstupný vektor ďalej už nemení. Tento vektor sa potom porovnáva s predlohami a nakoniec dôjde k priradeniu. Táto neurónová sieť sa často označuje ako asociatívna pamäť. Hopfield dokázal, že jeho sieť pracuje ako rovnovážny termodynamický systém. Hopfieldove siete sa niekedy označujú ako Boltzmannove stroje, u ktorých sa pri procese učenia často používa metóda simulovaného žihania spoluobjavená na Slovensku (Černý, 1985).

#### Kohonenove siete

ANN podľa Kohonena (Spining a spol., 1994; Kohonen, 1997; Kirew a spol., 1998) sa označujú ako samoorganizujúce sa mapy. Pri tomto type sú prvky výstupnej hladiny zhodne usporiadané. Kohonen vychádzal zo známej skutočnosti, že mnoho senzoric-

kých a motorických oblastí na mozgovej kôre možno opísať dvojrozmernou mriežkou. Kohonen používa algoritmus, ktorý priradzuje vzorom podľa ich podobnosti susediace výstupné prvky. V priebehu učiaceho procesu dochádza k samoorganizácii. Ide o učenie bez učiteľa. Pri identifikácii neznámeho vzoru je odpovedajúci vektor porovnávaný s vektormi, ktoré patria k jednotlivým prvkom siete. Podľa toho sa potom identifikuje objekt, ktorý odpovedá danému vektoru. Kohonenova sieť sa používa na riešenie komplexných problémov pri rozpoznávaní tvaru. Jej nevýhodou je, že tréňovanie je značne zdĺhavé.

#### Rekurentné siete

Historicky vzniklo niekoľko modelov rekurentných sietí, ktoré možno považovať za viacvrstvé siete obohatené o rekurentné neuróny. Vo všeobecnosti možno za rekurentnú sieť považovať akúkoľvek ANN, v ktorej istá podmnožina neurónov (rekurentné neuróny) je schopná uchovať informáciu o svojich aktiváciách v predchádzajúcich časoch pre výpočet aktivácií neurónov v čase  $t+1$ . „Odpamätané“ hodnoty sa objavia v čase  $t+1$  ako aktivácie tzv. kontextových neurónov.

V poslednom čase záujem o aplikácie rekurentných sietí pre riešenie praktických problémov reálneho sveta vykazujúcich časovo-priestorové štruktúry je veľmi veľký (Mozer, 1993). V mnohých praktických aplikáciách je úspešnosť rekurentných sietí porovnateľná s úspešnosťou tradične používaných metód.

#### Všeobecný klasifikačný problém

Neurónovú sieť si možno predstaviť aj ako funkciu viacerých premenných, pričom tieto parametre sú optimalizované tak, aby funkcia poskytovala hodnoty blízke požadovaným. Aby sme neurónovú sieť mohli použiť na klasifikáciu a predikciu musí sa najprv adaptovať. Pre natréňovanie neurónovej siete (tzv. adaptačná fáza, pri ktorej sa optimalizujú parametre) treba mať sadu vstupov a odpovedajúcu sadu už známych výstupov. Tieto vstupy a výstupy sa rozdelia na dve časti. Prvá časť (tzv. tréningová množina) sa použije pri tréňovaní neurónovej siete. Druhá časť (tzv. testovacia množina) sa použije pre hodnotenie, ako úspešne sa podarilo neurónovú sieť natréňovať. Pri tréňovaní je potrebné dosiahnuť, aby tzv. účelová funkcia, t.j. súčet štvorcov odchýliek výstupov z neu-

rónovej siete, bola minimalizovaná. Dá sa to dosiahnuť zmenou jedného, resp. viacerých parametrov. Takto formulovaná úloha predstavuje typický problém regresnej analýzy, v ktorom sa optimalizujú parametre zvolenej funkcie tak, aby ich funkčné hodnoty boli blízke požadovaným napr. experimentálnym hodnotám neznámej alebo ťažko formulovateľnej funkcie (Kvasnička a spol., 1993).

Pred každou konkrétnou praktickou aplikáciou ANN pri riešení daného problému treba v závislosti od zákonitostí opisovaného problému navrhnuť vhodnú topológiu neurónovej siete, čo nie je jednoduchá úloha. V aplikáciách neurónových sietí sa veľmi často používa sieť s tromi vrstvami, menej so štyrmi vrstvami (t.j. dve skryté vrstvy) a veľmi zriedkavo s ešte viac vrstvami. Počet vstupných neurónov sa má rovnať počtu zložiek tzv. deskriptoru (vstupný stavový vektor), ktorý opisuje štruktúru objektu a počet výstupných neurónov sa má rovnať počtu zložiek tzv. klasifikátora (výstupný stavový vektor).

Výber množstva neurónov pre jednu skrytú vrstvu závisí od toho, aký deskriptor je použitý pre opis daných vzorov, aká veľká je tréningová množina a ako zložité vzťahy sú medzi deskriptorom a klasifikátorom. Deskriptor môže mať niekedy len niekoľko zložiek a inokedy stovky až tisíce (aplikácie ANN v spektroskopii). Spravidla platí, že čím viac je vstupných neurónov, tým viac treba skrytých neurónov. V praxi sa skúšajú sporadicky výpočty s rôznym počtom skrytých neurónov a použije sa neurónová sieť, ktorá dáva najlepšie výsledky, t.j. má najnižšiu hodnotu účelovej funkcie pre tréningovú, ale hlavne pre testovaciu množinu. Pri výbere počtu skrytých neurónov je dôležitá aj veľkosť tréningovej množiny. Ak sa použije veľa skrytých neurónov a optimalizácia pomocou spätného šírenia prebieha cez príliš veľa cyklov, môže dôjsť k tzv. „pretrénovaniu“ neurónovej siete. V takom prípade neurónová sieť aproximuje údaje presne z tréningovej množiny. Nedôjde však k žiaducemu „zovšeobecneniu“ a takáto sieť použitá pre výpočet klasifikátorov iných vzorov t.j. testovacej množiny úplne zlyhá. Pre danú aplikáciu je potrebné vybrať akúsi kompromisnú hodnotu počtu skrytých neurónov a dĺžku optimalizácie učenia, aby chyba pre tréningovú a testovaciu množinu bola čo najmenšia.

Pokiaľ sa podarí nejakým spôsobom odhadnúť i prípadnú štruktúru siete v závislosti od zákonitostí opisovaného problému, možno potom urýchliť proces adaptácie siete a ďalej i zvýšiť schopnosť zovšeobecnenia siete v jej následnom využití. Táto posledne menovaná vlastnosť umožňuje najst' uspokojivé odozvy i pre taký vstup, ktorý nie je obsiahnutý v tréningovej množine. V prípade doplnenia nových vzorov je potrebné uskutočniť ďalšiu adaptáciu siete, ktorá v závislosti od typu modelu vyžaduje určitý čas (na rozdiel od klasických expertných systémov, kde sa nové pravidlá k pôvodnej báze znalostí len pridávajú) (Kelemen a spol., 1992).

### Hybridné systémy

Dnes sa veľká pozornosť venuje tomu, ako by sa vhodne mohol spojiť symbolický prístup expertných systémov so subsymbolickým prístupom ANN do jedného celku, ktorý by najlepšie zahŕňal rysy obidvoch prístupov (Kvasnička, 1997). Je niekoľko možností, ako spojiť symbolický a subsymbolický prístup (Honařar a Uhr, 1994). Zatiaľ najčastejšie spojenie je sériové, keď výstupy z ANN sú vstupom do druhého systému založenom na symbolickej logike. ANN sa starajú o také problémy, ako je šum alebo

neistá informácia, s ktorou klasické expertné systémy nie sú schopné zaobchádzať. Inou možnosťou je hybridný systém založený na symbolickej logike, ktorý sa postupne dopĺňa adaptáciou. Ďalším prístupom je extrakcia znalostí z ANN do expertného systému.

### ANN a štatistika

Za perspektívny smer rozvoja ANN sa zdá ich väčšia spolupráca so štatistikou. Mnohé štatistické výsledky sa dajú použiť pri ANN. Problém, ktorý často zabraňuje efektívnej spolupráci so štatistikmi, je v terminológii, ktorú si ľudia zaoberajúci sa profesionálne ANN vyvinuli vlastnú, nezávislú od terminológie v štatistike.

Z hľadiska súvislosti ANN so štatistikou, napr. perceptróny sú príbuzné niektorým lineárnym modelom. ANN s dopredným šírením a jednou skrytou vrstvou sú blízke regresii projekcií. Veľa výsledkov zo štatistickej teórie nelineárnych modelov môže byť priamo aplikovaných na tieto siete. Pravdepodobnostné ANN vykonávajú jadrovú diskriminačnú analýzu. ANN realizujúce vektorovú kvantizáciu dávajú podobné výsledky ako „k-spriemerná“ klastrová analýza. ANN učiace sa pomocou Hebbovského pravidla sú schopné nájsť smery s maximálnou varianciou v dátach, čo odpovedá analýze hlavných komponentov.

Sú už publikované práce, ktoré sa snažia spojiť výhody neurónového a tradičného štatistického prístupu pri modelovaní údajov (McKay, 1992).

### Možnosti aplikácií ANN a neuropočítačov

V súčasnosti je používanie umelých neurónových sietí a čiastočne i neuropočítačov už realitou. Možno už konštatovať, že existujú oblasti, kde táto technológia prináša veľmi výrazné výhody, príp. je bezkonkurenčná. V podstate ide o všetky úlohy týkajúce sa spracovania neúplných, nepresných, neurčitých a rozporných informácií, rozpoznávania zložitých signálov a obrazov a úlohy optimalizačného charakteru za náročných, často časovo premenlivých podmienok.

ANN nie sú však vhodné pre rýchle a presné výpočty a ani pre spracovanie rozsiahlejších numerických úloh.

Typickou oblasťou pre ne sú adaptívne metódy pre analýzu komplikovaných neperiodických alebo kváziperiodických signálov, analýza obrazov, rozpoznávanie písma, kompresia signálov a ich následná expanzia, adaptívna filtrácia signálu z šumu, adaptívne riadenie v reálnom čase, učiace sa expertné systémy, predikcia časových radov, komunikácia v prirodzenom jazyku a adaptívne expertné systémy (Novák, 1992).

Medzi najčastejšie praktické oblasti použitia ANN patria inžinierstvo, finančníctvo a počítačová informatika. Za posledných viac ako 10 rokov sa intenzívne skúmalo využitie ANN aj v jadrovom inžinierstve, fyzike, chémii, biológii a medicíne (Berger, 1993).

Jednou z prvých komerčných aplikácií je tlmenie šumu na telefónnych linkách (Widrow a Stearns, 1985). V oblasti kybernetiky je známa aplikácia v riadení výroby (Miller a spol., 1990). Veľmi významné miesto zaujímajú systémy pre riadenie priemyselných robotov podľa obrazov scén, snímaných kamerami. Ďalším príkladom je automatické rozpoznávanie ručne písaných poštových smerovacích čísel.

Vo finančníctve sa pozornosť zameriava na modelovanie vývoja trhu, rozhodovanie pri pridelení pôžičiek alebo pri určova-



**Tab. 2. Applications of ANN in medical chemistry, biochemistry, clinical biochemistry, molecular biology, immunology, microbiology and physiology.**

Application	References
Spectroscopic applications – classification and identification of spectra	Eghbaldar et al., 1996 Goodacre and Kell, 1996 Sumpter et al., 1994
Separation technics – interpretation of chromatographic and electrophoretic data	Grus et al., 1997, 1998 Zhao et al., 1998, Miao et al., 1996
Classification of bacteria	Ruggiero et al., 1993
QSAR:	Tetko et al., 1996; So and Karplus, 1997 a
Prediction of chemical toxicity	Benigni and Richard, 1998
Prediction of partition coefficient log P	Duprat et al., 1998
Bond affinities of corticoids	So and Karplus, 1997 b
Classification of new cardiotonics	Forina et al., 1997
Classification of biol. active compounds	Kirew et al, 1998
Prediction of peptides structures	Schneider et al., 1998
Prediction of protein structures	Lebeda et al., 1998 Lacy, 1990
Analysis of nucleic acids sequence	Lacy, 1990
Optimalization of enzymatic synthesis	Kirk et al., 1990
Prediction of T-cells epitopes	Honeyman et al., 1998
Immunologic applications	Adams and Koziol, 1995
Microbiological applications	Dybowski and Gant, 1995
Modeling in physiology	Sayegh, 1996

**Tab. 2. Aplikácie ANN v lekárskej chémii, biochémií, klinickej biochémií, v molekulej biológii, imunológii, mikrobiológii a fyziológii.**

Aplikácia	Literatúra
Spektroskopické aplikácie – klasifikácia a identifikácia spektier	Eghbaldar a spol., 1996 Goodacre a Kell, 1996 Sumpter a spol., 1994
Separáčne techniky – interpretácia chromatografických a elektroforetických údajov	Grus a spol., 1997, 1998 Zhao a spol., 1998, Miao a spol., 1996
Klasifikácia baktérií	Ruggiero a spol., 1993
QSAR:	Tetko a spol., 1996; So a Karplus, 1997 a
Predpoveď chemickej toxicity	Benigni a Richard, 1998
Predpoveď rozdeľovacieho koeficientu log P	Duprat a spol., 1998
Väzbové affinity kortikoidov	So a Karplus, 1997 b
Klasifikácia nových kardiotoník	Forina a spol., 1997
Klasifikácia biol. aktívnych zlúčenín	Kirew a spol., 1998
Predpoveď štruktúry peptidov	Schneider a spol., 1998
Predpoveď štruktúry proteínov	Lebeda a spol., 1998 Lacy, 1990
Analýza sekvencie nukleových kyselín	Lacy, 1990
Optimalizácia enzýmovej syntézy	Kirk a spol., 1990
Predpoveď T-bunkových epitopov	Honeyman a spol., 1998
Imunologické aplikácie	Adams a Koziol, 1995
Mikrobiologické aplikácie	Dybowski a Gant, 1995
Modelovanie vo fyziológii	Sayegh, 1996

ni veľkosti splátok príp. aj overovanie podpisov na šekoch (Azoff, 1994; Refenes, 1995; Trippi a Turban, 1996).

V oblasti počítačovej informatiky sa pozornosť zameriava na skúmanie vlastností nesymbolického spracovania informácie (Cichocki a Unbehauen, 1993; Masters, 1993, 1994). Aj u nás sa zaoberá už niekoľko pracovísk možnosťami praktického využitia ANN, napr. riadenie telekomunikačnej siete (Neuschl, 1998) alebo v medicíne na presnejšie zatriedenie pacientov do rizikových skupín v databáze pacientov s koronárnymi ťažkosťami (Julenyová a spol., 1999).

#### Aplikácie ANN v teoretických a klinických odboroch medicíny

Aplikácie ANN v lekárskej chémii, biochémií, klinickej biochémií, molekulej biológii, imunológii, mikrobiológii a fyziológii (tab. 2).

##### Spektroskopické aplikácie

Ide o najčastejšie a najúspešnejšie aplikácie neurónových sietí v chémii (Zupan a Gasteiger, 1993; Gasteiger a Zupan, 1993; Sumpter a spol., 1994; Burden, 1998). Spektrá sú rôzneho druhu: NMR, hmotnostné (MS), infračervené (IR), v ultrafialovej a viditeľnej oblasti (UV/VIS), gama, röntgenové fluorescenčné.

Neurónové siete sa ukazujú ako nádejný nástroj v rozpoznávaní NMR spektier, kde nie sú potrebné žiadne definované pravidlá a výpočty sú rýchlejšie než klasické knižničné vyhľadávanie. Nádejné je použitie ANN v MS, IR, UV i röntgen fluores-

cenčnej spektroskopii, zvlášť pre spektrá s nízkym rozlíšením. Existuje už veľké množstvo publikovaných prác, kde autori zistili, že ANN je vhodná v týchto prípadoch na klasifikáciu a automatickú interpretáciu MS, IR, UV (Andrade, 1993) i NMR údajov organických zlúčenín. Takýto postup možno použiť na identifikáciu organických látok v biologických vzorkách, a tým dospieť k rýchlejšej diagnostike choroby ako napr. acidémia (Eghbaldar a spol., 1996), rakovina krčku maternice (Romeo a spol., 1998), klasifikácia tumorov (Hagberg, 1998) a myopatická dermatomyozitída (Park a spol., 1998).

##### Separáčne techniky

ANN sa ukazujú aj ako vhodný nástroj na klasifikáciu a interpretáciu chromatografických údajov najmä v plynovej chromatografii (GC) a vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografii (HPLC) (Welsh a spol., 1996). V HPLC na obrátených fázach (RP-HPLC) neurónové siete môžu nájsť aj uplatnenie pri modelovaní zmesnej mobilnej fázy (Zupan a Gasteiger, 1993).

Pri interpretácii elektroforetických údajov pomocou ANN možno úspešne identifikovať a klasifikovať autoprotilátky (Grus a spol., 1997, 1998) alebo nukleotidy pre klinickú diagnostiku tumorov (Zhao a spol., 1998).

##### QSAR štúdie

Veľmi nádejnou oblasťou použitia ANN sú QSAR štúdie (štúdie vzťahu medzi štruktúrou a biologickou aktivitou látok) (Kovesdi a spol., 1999), ako aj QSRR štúdie (štúdie vzťahu medzi

**Tab. 3. Applications of ANN in clinical pharmacology.**

Application	References
Gentamycin pharmacokinetics	Brier and Aronoff, 1996
Pharmacodynamics modeling	Veng-Pedersen and Modi, 1992, 1993
Analysis of side drug effects	Domine et al., 1998

štruktúrou a retenciou separovaných látok). Pri klasifikácii biologicky aktívnych látok ANN poskytli vo väčšine prípadov lepšie výsledky než štandardné metódy (tab. 2).

#### *Aplikácie ANN v molekulovej biológii*

Ďalšou oblasťou, kde sa s úspechom používajú ANN, je štúdium štruktúry peptidov, sekundárnej a terciárnej štruktúry proteínov, štúdium rozpoznania promotórnych miest v DNA, ako aj sekvencie nukleových kyselín (Lacy, 1990).

#### *Aplikácie ANN v neurofyziológii a neuropsychológii*

V neurofyziológii sa ANN používajú na modelovanie neurofyziológie mozgu (Gluck a Rumelhart, 1990; Reeke a spol., 1993; Koster a spol., 1994; Fuster, 1998), na štúdium senzorických systémov, motoriky, rozpoznávania a produkcie reči (Waibel a Lee, 1990) a simuláciu frekvenčnej diskriminácie počutia (Kráľ a Majerník, 1996).

V neuropsychológii sa modelujú psychické funkcie pomocou ANN (Sejnowski a Rosenberg, 1987; Enquist a Arak, 1994; Wu a spol., 1994; Juhola a spol., 1995). ANN sa používajú aj ako modely psychických porúch ako sú schizofrénia, zmeny afektivity a demencia (Aakerlund a Hemmingsen, 1998; Florio a spol., 1998).

**Tab. 4. Applications of ANN in image processing (image analysis).**

Medical image processing	References
Radiographs (bone lesions, chest, breast)	Robinson, 1997; Ashizawa et al., 1999
Radiographs of heart	Ichthaporia et al., 1996
Image analysis in nuclear medicine	Pedroso De Lima, 1996
PET scans (Alzheimer's disease)	Kippenhan, 1994
FDG-PET	Scott, 1993
NMR scans	Hare and Prestegard, 1994
Perfusion scans (heart, cerebral)	Datz, 1993, Chan, 1994
Identification of blood cells	Micheli-Tzanakou et al., 1997
Digital imaging in pathologic anatomy	O'Brien and Sotnikov, 1996
Image cytometric analysis in pathology	Cohen, 1996, Pantazopoulos, 1998
Image analysis of parenchyme of cirrhotic liver (sonography)	Fukuda et al., 1998
Image analysis of pigmented skin lesions	Binder et al., 1998
Image analysis of breast cancer nuclei	Schnorrenberg et al., 1996
Image analysis of bladder carcinoma	Choi et al., 1997
Analysis of neuroanatomic image	Josephson et al., 1998

**Tab. 3. Aplikácie ANN v klinickej farmakológii.**

Aplikácia	Literatúra
Farmakokinetika gentamycínu	Brier a Aronoff, 1996
Farmakodynamické modelovanie	Veng-Pedersen a Modi, 1992, 1993
Analýza vedľajších účinkov liečiv	Domine a spol., 1998

#### *Aplikácie ANN v klinickej farmaspológii*

Zaujímavé uplatnenie môžu nájsť ANN v klinických a experimentálnych farmakokinetických a farmakodynamických štúdiách. Ukázalo sa, že ANN sú vhodné na analýzu nelineárnych údajov (Blank a Brown, 1993; Joseph a spol., 1992) a sú omnoho flexibilnejšie než tradičné polyexponenciálne farmakokinetické modely (tab. 3). ANN sa môžu stať užitočnou modelovou technikou pre klinických farmakológov hlavne v oblasti optimalizácie chemoterapie a tiež predikcie.

#### *Aplikácie ANN pri spracovaní obrazu a signálu*

ANN je veľmi vhodná pre rozpoznávanie jednoduchého vzoru a pre klasifikačné účely. Z hľadiska spracovania obrazu našli ANN široké uplatnenie pri analýze obrazu v rádiológii, pozitronovo-elektrónovej tomografii (PET) a sonografii. Existujú už pilotné štúdie zaoberajúce sa klasifikáciou tumorov a identifikáciou chromozómov pomocou ANN (Becker, 1995) alebo vyhodnocovaním histogramov obsahu DNA získaných prietokovou cytometriou u chorých s nádorom prsníka. Ukazuje sa, že na analýzu neuroanatomického obrazu sú vhodné tzv. obrátené viacvrstvové perceptróny (Josephson a spol., 1998). Významné je použitie ANN pre analýzu histologických a cytologických vzoriek (tab. 4). Programový systém PAPNET (Neuromedical Systems Inc.) určený pre

**Tab. 4. Aplikácie ANN pri spracovaní obrazu (analýza obrazu).**

Spracovanie obrazu	Literatúra
Rádiografia (lézie kostí, hrudník, prsia)	Robinson, 1997; Ashizawa a spol., 1999
Rádiografia srdca	Ichthaporia a spol., 1996
Analýza obrazu v nukleárnej medicíne	Pedroso De Lima, 1996
PET skeny (Alzheimerova choroba)	Kippenhan, 1994
FDG-PET	Scott, 1993
NMR skeny	Hare a Prestegard, 1994
Perfúzne skeny (srdcové, cerebrálne)	Datz, 1993, Chan, 1994
Identifikácia krvných buniek	Micheli-Tzanakou a spol., 1997
Digitálne zobrazovanie v patologickej anatómii	O'Brien a Sotnikov, 1996
Obrazová cytometrická analýza v patológii	Cohen, 1996, Pantazopoulos, 1998
Analýza obrazu parenchýmu cirhotickej pečene (sonografia)	Fukuda a spol., 1998
Analýza obrazu pigmentovaných lézií kože	Binder a spol., 1998
Analýza obrazu rakoviny prsníka	Schnorrenberg a spol., 1996
Analýza obrazu močového mechúra	Choi a spol., 1997
Analýza neuroanatomického obrazu	Josephson a spol., 1998

**Tab. 5. Applications of ANN in signal processing (analysis of wave forms).**

Analysis of wave forms	References
ECG:	Simon and Eswaran, 1997; Abreu-Lima and de Sa, 1998
Anterior vs. inferior myocardial infarct	Bortolan and Willems, 1993; Heden et al., 1997; Ichthaporia et al., 1996; Maglaveras et al., 1998a; Holst et al., 1998;
Ventricular hypertrophy	Edenbrandt et al., 1992; Maglaveras et al., 1998b; Devine and Macfarlane, 1993
ST-T segment classification	Suzuki et al., 1992; Edenbrandt et al., 1993
QRS complex analysis	Vijaya et al., 1998
ECG in pediatry	Edenbrandt and Rittner, 1998
Cardiac arrhythmias	Ham and Han, 1996
Phonocardiography	Guo, 1993
EEG in epileptic patients	Mizuno et al., 1997
EEG	Kloppel, 1994; Ktonas, 1996; Riquelme et al., 1996; Baumgart-Schmitt et al., 1997; Dokur et al., 1997; Winterer et al., 1998a; 1998b; Ozdamar and Kalayci, 1998; Baumgart-Schmitt et al., 1998; Nayak and Roy, 1998

**Tab. 5. Aplikácie ANN pri spracúvaní signálov (analýza vlnových foriem).**

Analýza vlnových foriem	Literatúra
EKG:	Simon a Eswaran, 1997; Abreu-Lima a de Sa, 1998
Predný vs spodný infarkt myokardu	Bortolan a Willems, 1993; Heden a spol., 1997; Ichthaporia a spol., 1996; Maglaveras a spol., 1998a; Holst a spol., 1998;
Ventrikulárna hypertrofia	Edenbrat a spol., 1992; Maglaveras a spol., 1998b; Devine a Macfarlane, 1993
Klasifikácia ST-T segmentu	Suzuki a spol., 1992; Edenbrat a spol., 1993
Analýza komplexu QRS	Vijaya a spol., 1998
EKG v pediatrii	Edenbrat a Rittner, 1998
Arytmie srdca	Ham a Han, 1996
Fonokardiografia	Guo, 1993
EEG u epileptických pacientov	Mizuno a spol., 1997
EEG	Kloppel, 1994; Ktonas, 1996; Riquelme a spol., 1996; Baumgart-Schmitt et al., 1997; Dokur a spol., 1997; Winterer a spol., 1998a; 1998b; Ozdamar a Kalayci, 1998; Baumgart-Schmitt a spol., 1998; Nayak a Roy, 1998

rutinnú cytologickú analýzu výterov krčka maternice (vyhľadávanie buniek s patologickou morfológiou) je príkladom veľmi úspešného komerčného využitia ANN. V niektorých skúškach dokázal PAPNET správne vyhodnotiť viac než 95 % obrazov buniek.

Z hľadiska spracovania signálu našla úspešné uplatnenie adaptívna neurónová analýza EKG vln v kardiológii a analýza EEG vln v neurofyziológii (tab. 5). Uplatňujú sa tu hlavne viacvrstvové neurónové siete s jednou alebo viac skrytými vrstvami, ktorých učenie sa uskutočňuje rôznymi modifikáciami postupu spätného šírenia. Vlastná analýza má často charakter klasifikácie príslušnosti jednotlivých častí sledovaného signálu do niektorej z hľadaných tried. Príkladom takejto adaptívnej neurónovej analýzy môže byť napr. vyhľadávanie jednotlivých významných zložiek v ekg signáloch.

#### *Aplikácie ANN v klinickej diagnostike a prognostike*

*Medicina je veda neistoty a druh pravdepodobnosti*

(Sir William Osler, 1849—1919)

Diagnostický proces možno chápať ako hypotézovo-testovací postup za podmienok neistoty. Informácie potrebné pre správnu diagnózu sú často neúplné alebo rozporuplné. Určenie diagnózy môže byť preto buď bezproblémové, buď veľmi ťažké.

Diagnostický proces možno rozdeliť na niekoľko fáz:

1. vývoj diagnostických hypotéz,
2. charakterizácia získanej informácie,
3. nasadenie najvhodnejších diagnostických metód,
4. interpretácia nových výsledkov diagnózy,
5. verifikácia stanovenej diagnózy,
6. voľba najúčinnnejšej terapie.

Pri riešení komplexných klinických situácií v internej medicíne hrá významnú úlohu okrem rozhodovacej analýzy aj intuícia založená na skúsenostiach ľudského experta (Krapf a spol., 1997). V súčasnosti známe počítačové programy a expertné systémy nemôžu úplne nahradiť kognitívne taktiky a pravdepodobnostné stratégie ľudských expertov pri riešení problémov v dennej klinickej praxi. Napriek tomu sa zdajú veľmi zaujímavé aplikácie ANN v klinickej diagnostike (tab. 6) a prognostike (tab. 7). Jedným z prvých úspechov bola diagnostika podozrenia na akútny infarkt myokardu na základe anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia a ekg pomocou ANN natrénovanej na súbore 356 pacientov (Baxt, 1991; Baxt, 1995). Diagnostická senzitivita a špecifickosť siete bola významne lepšia. Ďalšou úspešnou aplikáciou bola klasifikácia ochorenia pečene na základe analýzy krvi. ANN možno použiť aj ako diagnostický prostriedok pri interpretácii laboratórnych údajov (klinická biochémia), ako sú testy pečenej funkcie, enzýmy séra a markery tumorov (Dybowski a Gant, 1996). Ešte nedávno neexistoval ani jeden klasický expertný systém na diagnostiku v hepatológii. Využitie ANN ako „druhého“ najlepšieho podporného prostriedku pri diagnostike a terapii zahŕňa široké spektrum klinických problémov (Scott, 1993; Dorffner a Porenta, 1994; Penny and Frost, 1996; Hirshberg a Adar, 1997; Forsstrom a Dalton, 1997; Penny and Frost, 1996; Tewari, 1997). Ukazuje sa, že diagnostické aplikácie pomocou ANN sú ekvivalentné, príp. mierne lepšie ako diagnostické vyšetrenie ľudským expertom.

ANN možno použiť aj ako prognostické modely (tab. 7). Ide napr. o predpovede týkajúce sa mortality pacientov s danou chorobou (Khan a spol., 1998), ďalej predpoved vývoja choroby alebo dĺžky hospitalizácie pacienta.

**Tab. 6. Applications of ANN in clinical diagnosis.**

Clinical diagnosis	References
Myocardial infarction	Baxt, 1991, 1995 Baxt and Skora, 1996
Temporal arterittis	Astion, 1994
Intraabdominal absces	Freed et al., 1998
Liver cirrhosis	Haydon et al., 1998
IgA nephropathy	Geddes et al., 1998
Interstitial lung disease	Ashizawa et al., 1999
Analysis of psychiatric disorders	Galletly et al., 1996
Depression	Florio et al., 1998
Posttraumatic stress disorder	Tryon, 1998
Myopatic dermatomyositis	Park et al., 1998
Effusions	Truong, 1995
Polycystic ovary syndrome	Lehtinen et al., 1997
Retina damage classification	Einstein et al., 1998
Breast cytology	Aleynikov and Micheli-Tzanakou, 1998
Cervical cancer	Romeo et al., 1998
Tumors	Zhao et al., 1998; Hagberg, 1998
Urologic oncology	Douglas and Moul, 1998
Lower urinary system lesions	Pantazopoulos et al., 1998, Wei et al., 1998
Focal calvarial bone lesions	Arana et al., 1998
Anesthesia control	Nayak and Roy, 1998

**Tab. 6. Aplikácie ANN v klinickej diagnostike.**

Klinická diagnóza	Literatúra
Infarkt myokardu	Baxt, 1991, 1995 Baxt a Skora, 1996
Temporálna arteritída	Astion, 1994
Intraabdominálny absces	Freed a spol., 1998
Cirhóza pečene	Haydon a spol., 1998
IgA nefropatia	Geddes a spol., 1998
Intersticiálne pľúcne ochorenie	Ashizawa a spol., 1999
Klasifikácia psychiatrických ochorení	Galletly a spol., 1996
Depresia	Florio a spol., 1998
Ochorenie potraumatického stresu	Tryon, 1998
Myopatická dermatomyozitída	Park a spol., 1998
Výtoky	Truong, 1995
Polycystický ováriový syndróm	Lehtinen a spol., 1997
Klasifikácia poškodenia sietnice	Einstein a spol., 1998
Cytológia prsnika	Aleynikov a Micheli-Tzanakou, 1998
Karcinóm krčka maternice	Romeo a spol., 1998
Tumory	Zhao a spol., 1998; Hagberg, 1998
Urologická onkológia	Douglas a Moul, 1998
Lézie dolného močového systému	Pantazopoulos a spol., 1998 Wei a spol., 1998
Lézie kosti lebky	Arana a spol., 1998
Kontrola anestézie	Nayak a Roy, 1998

**Tab. 7. Application s of ANN in Prognosis (outcome prediction).**

Application	References
Rehabilitation after surgery	Lundin, 1998
Anesthesia	Sharma and Roy, 1997
Prognosis of non-small lung cancer	Bellotti et al., 1997
Bile stones	Golub et al., 1998
Prognosis of prostate cancer	Naguib et al., 1998
Prediction of survival for patients with breast cancer	Ravdin and Clark, 1998
Dental applications	Brickley et al., 1998

**Tab. 7. Aplikácie ANN v prognostike (outcome prediction).**

Aplikácia	Literatúra
Rehabilitácia po operácii	Lundin, 1998
Anestézia	Sharma a Roy, 1997
Prognóza nemalobunkového ca pľúc	Bellotti a spol., 1997
Žlčové kamene	Golub a spol., 1998
Prognóza karcinómu prostaty	Naguib a spol., 1998
Predpoveď prežitia u pacientov s rakovinou prsnika	Ravdin a Clark, 1998
Stomatologické aplikácie	Brickley a spol., 1998

V istých prípadoch veľkou výhodou ANN môže byť, že vyžadujú relatívne malú databázu, v porovnaní s logistickými regresnými metódami pracujúcimi s veľkými množstvami dát.

Zdá sa, že rozhodujúcim meradlom pre úspešné využitie ANN v diagnostike a prognostike je okrem voľby vhodnej architektúry aj adekvátna príprava dát pre tréning a testovanie siete.

Zaujímavé využitie pri diagnostike i prognostike môžu mať aj tzv. neuro-fuzzy systémy, kde fuzzy logické programovanie je kombinované s učiacimi technikami neurónových sietí (Pao, 1989; Ham a Han, 1996; Bellamy, 1997). Typický fuzzy systém pozostáva z databázy pravidiel, funkcie priradenia a inferenčnej procedúry.

ANN možno využiť pri konštrukcii priradovacích funkcií množín a pre riešenie fuzzy relačných rovníc. Fuzzy expertný systém môže takto nahradiť napr. dopredná viacvrstvová neurónová sieť so spätným šírením.

Fuzzy (neostrá) logika sa uplatňuje tam, kde je náročné vytvoriť exaktný model skúmaného systému. Fuzzy logika je zásad-

ným rozšírením klasickej dvojhodnotovej logiky a teórie množín (Novák, 1990). Používa neostro definované lingvistické premenené a kontinuálny interval pravdivostných hodnôt [0,1] namiesto priradení („true“ alebo „false“) alebo striktné binárnych rozhodnutí. Okrem nahradenia fuzzy systémov klasickými neurónovými sieťami sú pokusy vytvoriť alternatívne neurónové siete, kde vstupy, výstupy a váhy sú fuzzy čísla, prípadne váhované vstupy nie sú sumované, ale je použitá iná, fuzzy operácia (Adeli a Hung, 1995; Chen, 1996; Kartalopoulos, 1996).

Zatiaľ v medicínskom rozhodovacom procese funguje najlepšie, keď rozhodne ľudský expert. Predsa len zodpovednosť za rozhodnutie, i keď predložené expertným systémom, či ANN alebo hybridným systémom, nesie sám človek a mal by teda mať i možnosť nahliadnuť do vlastného procesu odvodenia — inferencie. Expertný systém stáva sa tak cenou pomôckou, ktorá umožňuje prijať rozhodnutie rýchlejšie a možno spoľahlivejšie.



## Literatúra

1. **Aakerlund L., Hemmingsen R.:** Neural networks as models of psychopathology. *Biol. Psychiatry*, 43, 1998, č. 7, s. 471—482.
2. **Abreu-Lima C., de Sa J.P.:** Automatic classifiers for the interpretation of electrocardiograms. *Rev. Port. Cardiol.*, 17, 1998, č. 5, s. 415—428.
3. **Adams H.P., Koziol J.A.:** Prediction of binding to MHC class I molecules. *J. Immunol. Meth.*, 185, 1995, s. 181—190.
4. **Adeli H., Hung S.L.:** Machine Learning. Neural Networks, Genetic Algorithms, and Fuzzy Systems. New York, J. Wiley 1995, 211 s.
5. **Aleynikov S., Micheli-Tzanakou E.:** Classification of retinal damage by a neural network based system. *J. Med. Syst.*, 22, 1998, s. 129—136.
6. **Andrade M.A., Chacón P., Merelo J.J., Morán F.:** Evaluation of secondary structure of proteins from UV circular dichroism spectra using an unsupervised learning neural network. *Protein Engng.*, 6, 1993, č. 3, s. 383—390.
7. **Arana E., Martí-Bonmati L., Paredes R., Bautista D.:** Focal calvarial bone lesions. Comparison of logistic regression and neural network models. *Invest. Radiol.*, 33, 1998, č. 10, s. 738—745.
8. **Armoni A.:** Use of neural networks in medical diagnosis. *MD Comput.*, 15, 1998, č. 2, s. 100—104.
9. **Ashizawa K., Ishida T., MacMahon H., Vyborny C.J., Katsuragawa S., Doi K.:** Artificial neural networks in chest radiography: application to the differential diagnosis of interstitial lung disease. *Acad. Radiol.*, 6, 1999, č. 1, s. 2—9.
10. **Attikiouzel Y., deSilva C.J.:** Applications of neural networks in medicine. *Australas Phys. Eng. Sci. Med.*, 18, 1995, č. 3, s. 158—164.
11. **Azoff M.E.:** Neural Network Time Series Forecasting of Financial Markets. Chichester-New York, J. Wiley 1994. 196s.
12. **Baev K.V., Greene K.A., Marciano F.F., Shetter A.G., Liebermann A.N., Spetzler R.F.:** Novel heuristics of functional neural networks: implications for future strategies in functional neurosurgery. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 65, 1995, č. 1—4, s. 26—36.
13. **Barker P.G.:** Some artificial intelligence techniques for the interpretation of experimental data. *Anal. Proceedings*, 28, 1991, s. 110—115.
14. **Baumgart-Schmitt R., Herrmann W.M., Eilers R.:** On the use of neural network techniques to analyze sleep EEG data. Third communication: robustification of the classifier by applying an algorithm obtained from 9 different networks. *Neuropsychobiology*, 37, 1998, č. 1, s. 49—58.
15. **Baumgart-Schmitt R., Herrmann W.M., Eilers R., Bes F.:** On the use of neural network techniques to analyse sleep EEG data. First communication: application of evolutionary and genetic algorithms to reduce the feature space and to develop classification rules. *Neuropsychobiology* 36, 1997, č. 4, s. 194—210.
16. **Baxt W.G.:** Application of artificial neural networks to clinical medicine. *Lancet*, 346, 1995, s. 1135—1138.
17. **Baxt W.G., Skora J.:** Prospective validation of artificial neural networks trained to identify acute myocardial infarction. *Lancet*, 347, 1996, s. 12—15.
18. **Becker R.L.:** Applications of neural networks in histopathology. *Patologica*, 87, 1995, č. 3, s. 246—254.
19. **Bellamy J.E.:** Medical diagnosis, diagnostic spaces, and fuzzy systems. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 210, 1997, č. 3, s. 390—396.
20. **Bellotti M., Elsner B., Paez De Lima A., Esteva H., Marchevsky A.M.:** Neural networks as a prognostic tool for patients with non-small cell carcinoma of the lung. *Mod. Pathol.*, 10, 1997, č. 12, s. 1221—1227.
21. **Benigni R., Richard A.M.:** Quantitative structure-based modeling applied to characterization and prediction of chemical toxicity. *Methods*, 14, 1998, č. 3, s. 264—276.
22. **Berger J.:** Informatika v klinické praxi pro lékaře a klinické biologie. Praha, Grada 1993, 418 s.
23. **Binder M., Kittler H., Seeber A., Steiner A., Pehamberger H., Wolff K.:** Epiluminescence microscopy-based classification of pigmented skin lesions using computerized image analysis and an artificial neural network. *Melanoma. Res.*, 8, 1998, č. 3, s. 261—266.
24. **Birndorf N.I., Pentecost J.O., Coakley J.R., Spackman K.A.:** An expert system to diagnose anemia and report results directly on hematology forms. *Comput. Biomed. Res.*, 29, 1996, č. 1, s. 16—26.
25. **Brickley M.R., Shepherd J.P., Armstrong R.A.:** Neural networks: a new technique for development of decision support systems in dentistry. *J. Dent.*, 26, 1998, č. 4, s. 305—309.
26. **Brier M.E., Aronoff G.R.:** Application of artificial neural networks to clinical pharmacology. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 34, 1996, č. 11, s. 510—514.
27. **Burden F.R.:** Holographic neural networks as nonlinear discriminants for chemical applications. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 38, 1998, č. 1, s. 47—53.
28. **Blank T.B., Brown S.D.:** Data processing using neural networks. *Anal. Chim. Acta*, 277, 1993, s. 273—287.
29. **Brickley M.R., Shepherd J.P., Armstrong R.A.:** Neural networks: a new technique for development of decision support systems in dentistry. *J. Dent.*, 26, 1998, č. 4, s. 305—309.
30. **Cagatay G.E., Sankur B., Kahya Z.P., Raudys S.:** Visual classification of medical data using MLP mapping. *Comput. Biol. Med.*, 28, 1998, č. 3, s. 275—287.
31. **Cichocki A., Unbehauen R.:** Neural networks for Optimization and Signal Processing. Chichester-New York, J. Wiley 1993.
32. **Černý V.:** Thermodynamical approach to the traveling salesman problem: an efficient simulation algorithm. *J. Optim. Appl.*, 45, 1985, s. 41—51.
33. **Cohen C.:** Image cytometric analysis in pathology. *Human Pathol.*, 27, 1996, č. 5, s. 482—493.
34. **Datz F.L.:** The use of computer-assisted diagnosis in cardiac perfusion nuclear medicine studies: a review (part 3). *J. Digit. Imaging*, 6, 1993, č. 6, s. 67—80.
35. **Dokur Z., Olmez T., Zazgan E., Ersoy O.K.:** Detection of ECG waveforms by neural networks. *Med. Eng. Phys.*, 19, 1997, č. 8, s. 738—741.
36. **Devine B., Macfarlane P.W.:** Detection of electrocardiographic 'left ventricular strain' using neural nets. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 31, 1993, s. 343—348.
37. **Domine D., Guillon C., Devillers J., Lacroix R., Lacroix J., Dore J.C.:** Nonlinear neural mapping analysis of the adverse effects of drugs. *SAR QSAR Environ. Res.*, 8, 1998, č. 1—2, s. 109—120.
38. **Dorffner G., Porenta G.:** On using feedforward neural networks for clinical diagnostic tasks. *Artif. Intell. Med.*, 6, 1995, č. 5, s. 417—435.

- 39. Douglas T.H., Moul J.W.:** Applications of neural networks in urologic oncology. *Semin. Urol. Oncol.*, 16, 1998, s. 35–39.
- 40. Duprat A.F., Huynh T., Dreyfus G.:** Toward a principled methodology for neural network design and performance evaluation in QSAR. Application to the prediction of log P. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 38, 1998, č. 4, s. 586–594.
- 41. Dybowski R., Gant V.:** Artificial neural networks in pathology and medical laboratories. *Lancet*, 346, 1996, s. 1203–1207.
- 42. Edenbrandt L., Devine B., Macfarlane P.W.:** Neural networks for classification of ECG ST–T segments. *J. Electrocardiol.*, 25, 1992, s. 167–173.
- 43. Edenbrandt L., Devine B., Macfarlane P.W.:** Classification of electrocardiographic ST-T segments-human expert vs artificial neural network. *Europ. Heart J.*, 14, 1993, s. 464–468.
- 44. Edenbrandt L., Rittner R.:** Recognition of lead reversals in pediatric electrocardiograms. *Amer. J. Cardiol.*, 82, 1998, č. 10, s. 1290–1292.
- 45. Einstein A.J., Wu H.S., Sanchez M., Gil, J.:** Fractal characterization of chromatin appearance for diagnosis in breast cytology. *J. Pathol.*, 185, 1998, č. 4, s. 366–381.
- 46. Eghbaldar A., Forrest T.P., Cabrol-Bass D., Cambon A., Guignon J.M.:** Identification of structural features from mass spectrometry using a neural network approach: application to trimethylsilyl derivatives used for medical diagnosis. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 36, 1996, č. 4, s. 637–643.
- 47. Engelbrecht R.:** Expert Systeme für die Medizin — Funktionen und Entwicklungen. *Zbl. Gynäkol.*, 119, 1997, s. 428–434.
- 48. Enquist M., Arak M.:** Symmetry, beauty and evolution. *Nature*, 372, 1994, s. 169–172.
- 49. Florio T.M., Parker G., Austin M.P., Mitchell P., Wilhelm K.:** Neural network subtyping of depression. *Aust. N.Z. J. Psychiatry*, 32, 1998, č. 5, s. 687–694.
- 50. Forina M., Boggia R., Mosti L., Fossa P.:** Zupan's descriptors in QSAR applied to the study of a new class of cardiotoxic agents. *Farmaco*, 52, 1997, č. 6–7, s. 411–419.
- 51. Forsstrom J.J., Dalton K.J.:** Artificial neural networks for decision support in clinical medicine. *Ann. Med.*, 27, 1995, č. 5, s. 509–517.
- 52. Freed K.S., Lo J.Y., Baker J.A., Floyd C.E., Low V.H., Seabourn J.T., Nelson R.C.:** Predictive models for the diagnosis of intraabdominal abscess. *Acad. Radiol.*, 5, 1998, č. 7, s. 473–479.
- 53. Fukuda H., Ebara M., Kobayashi A., Sugiura N., Yoshikawa M., Saisho H., Kondo F., Yoshino S., Yahagi T.:** An image analyzing system using an artificial neural network for evaluating the parenchymal echo pattern of cirrhotic liver and chronic hepatitis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 45, 1998, č. 3, s. 396–400.
- 54. Fuster J.M.:** Cellular dynamics of network memory. *Z. Naturforsch (C)*, 53, 1998, č. 7–8, s. 670–676.
- 55. Galletly C.A., Clark C.R., McFarlane A.C.:** Artificial neural networks: a prospective tool for the analysis of psychiatric disorders. *J. Psychiatry Neurosci.*, 21, 1996, s. 239–247.
- 56. Gasteiger J., Zupan J.:** Neural networks in chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 32, 1993, s. 503–527.
- 57. Geddes C.C., Fox J.G., Allison M.E., Boulton-Jones J.M., Simpson K.:** An artificial neural network can select patients at high risk of developing progressive IgA nephropathy more accurately than experienced nephrologists. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 13, 1998, č. 1, s. 67–71.
- 58. Gluck M.A., Rumelhart D.E.(eds):** Neuroscience and Connectionist Theory. Hillsdale, Lawrence Erlbaum Associates 1990, 405 s.
- 59. Golub R., Cantu R., Tan M.:** The prediction of common bile duct stones using a neural network. *J. Amer. Coll. Surg.*, 187, 1998, č. 6, s. 584–590.
- 60. Goodacre R., Kell D.B.:** Correction of mass spectral drift using artificial neural networks. *Anal. Chem.*, 68, 1998, č. 2, s. 271–280.
- 61. Gruss F.H., Augustin A.J., Toth-Sagi K.:** Diagnostic classification of autoantibody repertoires in endocrine ophthalmopathy using an artificial neural network. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 6, 1998, č. 1, s. 43–50.
- 62. Gruss F.H., Zimmermann C.W.:** Identification and classification of autoantibody repertoires (Western blots) with a pattern recognition algorithm by an artificial neural network. *Electrophoresis*, 18, 1997, č. 7, s. 1120–1125.
- 63. Guo, Z.:** Artificial neural networks in computer-assisted classification of heart sounds in patients with porcine bioprosthetic valves. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 32, 1994, s. 217–220.
- 64. Guyon I.:** Neural networks and applications tutorial. *Physics Reports*, 207, č. 3–5, s. 215–219.
- 65. Hagberg, G.:** From magnetic resonance spectroscopy to classification of tumors. A review of pattern recognition methods. *NMR Biomed.*, 11, 1998, č. 4–5, s. 148–156.
- 66. Ham F.M., Han S.:** Classification of cardiac arrhythmias using fuzzy ARTMAP. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 43, 1996, č. 4, s. 425–430.
- 67. Hare B.J., Prestegard H.J.:** Application of neural networks to automated assignment of NMR spectra of proteins. *J. Biomol. NMR*, 4, 1994, s. 35–46.
- 68. Haydon G.H., Jalan R., Ala-Korpela M., Hiltunen Y., Hanley J., Jarvis L.M., Ludlum C.A., Hayes P.C.:** Prediction of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C infection by artificial neural network analysis of virus and clinical factors. *J. Viral Hepat.*, 5, 1998, č. 4, s. 255–264.
- 69. Heden B., Ohlin H., Rittner R., Edenbrandt L.:** Acute myocardial infarction detected in the 12-lead ECG by artificial neural networks. *Circulation*, 96, 1997, č. 6, s. 1798–1802.
- 70. Hirsberg A., Adar R.:** Artificial neural networks in medicine. *Isr. J. Med. Sci.*, 33, 1997, s. 700–702.
- 71. Holst H., Ohlsson M., Peterson C., Edenbrandt L.:** Intelligent computer reporting “lack of experience”: a confidence measure for decision support systems. *Clin. Physiol.*, 18, 1998, č. 2, s. 139–147.
- 72. Honavar V., Uhr L.(eds):** Artificial Intelligence and Neural Networks: Steps Toward Principled Integration. Boston, Academic Press 1994, 653 s.
- 73. Honeyman M.C., Brusica V., Stone N.L., Harrison I.C.:** Neural network-based prediction of candidate T-cell epitopes. Neural network-based prediction of candidate T-cell epitopes. *Nat. Biotechnol.*, 16, 1998, č. 10, s. 966–969.
- 74. Chan K.H.:** A neural networks for analysis of ECG complexes. *J. Electrocardiol.*, 26, 1993, s. 74.
- 75. Chen C.H. (Ed.):** Fuzzy Logic and Neural Network Handbook. New York, McGraw–Hill 1996.
- 76. Choi H.K., Jarkrans T., Bengtsson E., Vasko J., Wester K., Malmstrom P.U., Busch C.:** Image analysis based grading of bladder carcinoma

- ma. Comparison of object, texture and graph based methods and their reproducibility. *Anal. Cell. Pathol.* 15, 1997, č. 1, s. 1—18.
77. **Innis M.D.:** Clinical problem solving — the role of expert laboratory systems. *Med. Inf. (Lond)*, 22, 1997, č. 3, s. 251—261.
78. **Itchhaporia D., Snow P.B., Almasy, R.J., Oetgen W.J.:** Artificial neural networks: current status in cardiovascular medicine. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 28, 1996, s. 515—521.
79. **Jakuš V.:** Artificial intelligence in chemistry. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 57, 1992, s. 2413—2451.
80. **Jakuš V.:** Využitie umelej inteligencie v chémii. *Chem. Listy*, 87, 1993, s. 262—279.
81. **Jefferson M.F., Pendleton N., Lucas S.B., Horan M.A.:** Evolution of artificial neural network architecture: prediction of depression after mania. *Methods Inf. Med.*, 37, 1998, č. 3, s. 220—225.
82. **Johansson B., Shahsavari N., Ahlfeldt H., Wigertz O.:** Database and knowledge base integration — a data mapping method for Arden Syntax knowledge modules. *Methods. Inf. Med.*, 34, 1996, č. 4—5, s. 302—308.
83. **Joseph B., Wang F.H., Shieh S.:** Exploratory data analysis: a comparison of statistical methods with artificial neural networks. *Computers Chem. Engng.*, 16, 1992, č. 4, s. 413—423.
84. **Josephson E., Padgett M.L., Buxton D.F.:** The inverted multilayer perceptron as a consistency measuring device in neuroanatomical image analysis. *Brain Res. Brain Res. Protoc.*, 3, 1998, č. 2, s. 161—172.
85. **Juhola M., Vauhkonen A., Laine M.:** Simulation of aphasic naming errors in Finnish language with neural networks. *Neural networks*, 8, 1995, s. 1—9.
86. **Julenyová A., Neuschl S., Ocelíková E.:** Neural networks and relational database. In: *Zborník 3. medzinárodná vedecká konferencia ELEKTRO 99*, 25.—26. máj 1999, Žilina, in press.
87. **Kartalopoulos S.V.:** Understanding Neural Networks and Fuzzy Logic: Basic Concepts and Applications. New York, IEEE 1996, 205 s.
88. **Kateman G., Smits J.R.M.:** Colored information from a black box? *Anal. Chim. Acta*, 277, 1993, s. 179—188.
89. **Keith R.D., Greene K.R.:** Development, evaluation and validation of an intelligent system for the management of labour. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.*, 8, 1994, č. 3, s. 583—605.
90. **Kelemen J., Ftáčnik M., Kalaš I., Mikulecký P.:** Základy umelej inteligencie. Bratislava, Alfa 1992, 399 s.
91. **Khan Z.H., Mohapatra S.K., Khodiar P.K., Ragu Kumar S.N.:** Artificial neural network and medicine. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 42, 1998, s. 321—342.
92. **Kippenhan J.S.:** Neural networks classification of normal and Alzheimers disease subjects using high-resolution and low-resolution PET cameras. *J. Nucl. Med.*, 35, 1994, s. 7—15.
93. **Kirew D.B., Chretien J.R., Bernard P., Ros F.:** Application of Kohonen neural networks in classification of biologically active compounds. *SAR QSAR Environ. Res.*, 8, 1998, č. 1—2, s. 93—107.
94. **Kohonen T.:** Self-Organizing Maps. Berlin—New York, Springer Verlag 1997, 426 s.
95. **Kok M.R., Habers M.A., Schreiner-Kok P.G., Boon M.E.:** New paradigm for ASCUs diagnosis using neural networks. *Diagn. Cytopathol.*, 19, 1998, č. 5, s. 361—366.
96. **Koster A., Zippelius A., Kree R.:** Modeling of the Bonhoeffer-effect during LTP learning. *Network: Computation in Neural Systems*, 5, 1994, s. 259—275.
97. **Kovesdi I., Dominguezrodriguez M.F., Orfi L., Naray—Szabo G., Varro A., Papp J.G., Matyas P.:** Applications of neural networks in structure—activity relationships. *Med. Res. Reviews*, 19, 1999, č. 3, s. 249—269.
98. **Král A., Majerník V.:** Neural networks simulating the frequency discrimination of hearing. *Biol. Cybern.* 74, 1996, s. 359—366.
99. **Krapf R., Perruchoud A., Ritz R., Schaffner A., Straub P.W., Streuli R.A., Truniger B., Uehlinger A.:** Der diagnostische Prozess in der Inneren Medizin: Entscheidungsanalyse oder Intuition? *Schweiz. Med. Wschr.*, 127, 1997, s. 1263—1279.
100. **Kukkonen C.:** nasa high performance computing, communications, image processing, and data visualization-potential applications to medicine. *J. Med. Syst.*, 19, 1995, č. 3, s. 263—273.
101. **Kvasnička V., Sklenák Š., Pospíchal J.:** Neurónové sítě pro chemii I. Teorie, software, hardware. *Chem. Listy*, 87, 1993, s. 79—85.
102. **Kvasnička V., Sklenák Š., Pospíchal J.:** Neurónové sítě pro chemii II. Aplikace. *Chem. Listy*, 87, 1993, s. 157—163.
103. **Kvasnička V., Beňušková L., Pospíchal J., Farkaš I., Tiňo P., Král A.:** Úvod do teórie neurónových sietí. Bratislava, Iris 1997, 285 s.
104. **Lacy M.E.:** Neural network technology and its application in chemical research. *Tetrahedron Comput. Methodol.*, 3, 1990, č. 3/4, s. 119—128.
105. **Lebeda F.J., Umland T.C., Sax M., Olson M.A.:** Accuracy of secondary structure and solvent accessibility predictions for a clostridial neurotoxin C-fragment. *J. Protein. Chem.*, 17, 1998, č. 4, s. 311—318.
106. **Lehtinen J.C., Forsstrom J., Koskinen P., Penttilä T.A., Jarvi T., Anttila L.:** Visualization of clinical data with neural networks, case study: polycystic ovary syndrome. *Int. J. Med. Inf.*, 44, 1997, č. 2, s. 145—155.
107. **Levy G., Brennan J., Lerner J.P., Monteagudo A., Timor-Tritsch I.E.:** Color flow-directed Doppler studies of ovarian masses. *Computer analysis. J. Reprod. Med.*, 43, 1998, č. 10, s. 865—868.
108. **Lundin J.:** Artificial neural networks in outcome prediction. *Ann. Chir. Gynaecol.*, 87, 1998, č. 2, s. 128—130.
109. **Maglaveras N., Stamkopoulos T., Diamantaras K., Pappas C., Strintzis M.:** ECG pattern recognition and classification using non-linear transformations and neural networks: a review. *Int. J. Med. Inf.*, 52, 1998 a, č. 1—3, s. 191—208.
110. **Maglaveras N., Stamkopoulos T., Pappas C., Strintzis M.G.:** An adaptive backpropagation neural network for real-time ischemia episodes detection: development and performance analysis using the European ST-T database. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 45, 1998 b, č. 7, s. 805—813.
111. **Masters T.:** Practical Neural Network Recipes in C++. Boston, Academic Press 1993, 493 s.
112. **Masters T.:** Signal and Image Processing with Neural Networks: a C++ Sourcebook. New York, J. Wiley 1994, 417 s.
113. **McKay D.J.C.:** A Practical Bayesian Framework for Backpropagation Networks. *Neural Computation*, 3, 1992, s. 448—472.
114. **Miao H., Yu M., Hu S.:** Artificial neural networks aided deconvolving overlapped peaks in chromatograms. *J. Chromatogr. A*, 749, 1996, č. 1—2, s. 5—11.

- 115. Micheli-Tzanakou E., Sheikh, H., Zhu B.:** Neural networks and blood cell identification. *J. Med. Syst.*, 21, 1997, č. 4, s. 201–210.
- 116. Miller W.T., Sutton R.S., Werbos P.J.:** *Neural Networks for Control.* Cambridge, MA, MIT Press 1990.
- 117. Minsky M.L., Papert S. A.:** *Perceptrons: An Introduction to Computational Geometry* Cambridge, MIT Press 1969, 292 s.
- 118. Mozer M.C.:** Neural Net Architectures for Temporal Sequence processing. In: Weigend A., Gershenfeld G. (Eds.): *Predicting the Future and Understanding the Past.*, Redwood City, CA, Addison-Wesley Publishing Company 1993.
- 119. Naguib R.N., Robinson M.C., Neal D.E., Hamdy F.C.:** Neural network analysis of combined conventional and experimental prognostic markers in prostate cancer: a pilot study. *Brit. J. Cancer*, 78, 1998, č. 2, s. 246–250.
- 120. Neuschl S.:** Neurónové siete a telekomunikácie. S. 79–87. In: *Trendy ekonomického rozvoja Slovenskej republiky 1998.* Trenčianske Teplice, 8.–9. júna 1998.
- 121. Niederberger C.:** Computational tools for the modern andrologist. *J. Androl.*, 17, 1996, č. 5, s. 462–466.
- 122. Novák V.:** Fuzzy množiny a jejich aplikace. Praha, Matematický seminár SNTL 1990, 296 s.
- 123. Novák M.:** Neurónové sítě a neuropočítače. Praha, Výběr 1992, 192 s.
- 124. Novák M., Faber J., Kufudaki O.:** Neurónové sítě a informační systémy živých organismů. Praha, Grada 1992, 265 s.
- 125. O'Brien M.J., Sotnikov A.V.:** Digital imaging in anatomic pathology. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 106, 1996, Suppl. 1, č. 4, s. S25–S32.
- 126. Pantazopoulos D., Karakitsos P., Pouliakis A., Iokim-Liossi A., Dimopoulos M.A.:** Static cytometry and neural networks in the discrimination of lower urinary system lesions. *Urology*, 51, 1998, č. 6, s. 946–950.
- 127. Pao Y.-H.:** Adaptive pattern recognition and neural networks. Reading, Addison-Wesley, 1989, 309 s.
- 128. Park J.H., Kari S., King L.E., Olsen N.J.:** Analysis of 31P MR spectroscopy data using artificial neural networks for longitudinal evaluation of muscle diseases: dermatomyositis. *NMR Biomed.*, 11, 1998, č. 4–5, s. 245–256.
- 129. Pedrosa de Lima J.J.:** Nuclear medicine and mathematics. *Europ. J. Nucl. Med.*, 23, 1996, s. 705–719.
- 130. Penny W., Frost D.:** Neural networks in clinical medicine. *Med. Decis. Making*, 16, 1996, s. 386–398.
- 131. Ravdin P.M., Clark G.M.:** A practical application of neural network analysis for predicting outcome of individual breast cancer patients. *Breast Cancer Res. Treat.*, 22, 1998, č. 3, s. 285–293.
- 132. Reeke G.N. Jr., Sporns O.:** Behaviorally based modeling and computational approaches to neuroscience. *Annu. Rev. Neurosci.*, 16, 1993, s. 597–623.
- 133. Refenes A.P.:** *Neural Networks in the Capital Markets.* New York, J. Wiley 1995.
- 134. Robinson P.J.:** Radiology's Achilles' heel: error and variation in the interpretation of the Roentgen image. *Brit. J. Radiol.*, 70, 1997, s. 1085–1098.
- 135. Romeo M., Burden F., Quinn M., Wood B., McNaughton D.:** Infrared microspectroscopy and artificial neural networks in the diagnosis of cervical cancer. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, 44, 1998, č. 1, s. 179–187.
- 136. Rosenblatt, F.:** *Principles of neurodynamics.* Washington, Spartan Books 1962.
- 137. Ruggiero C., Giacomini M., Calegari F., Berti R, Bertone S., Casareto L.:** Interpretation of gaschromatographic data via artificial neural networks for the classification of marine bacteria. *Cytotechnology*, 11, 1993, Suppl. 1, s. 83–85.
- 138. Rumelhart D.E., McClelland J.L., PDP Research Group:** *Parallel distributed processing: explorations in the microstructure of cognition.* Vol. 1. Cambridge, MIT Press 1986.
- 139. Sayegh S.I.:** Dynamic systems and neural networks: modeling in physiology and medicine. *Adv. Food. Nutr. Res.*, 40, 1996, s. 323–338.
- 140. Scott R.:** Artificial intelligence: its use in medical diagnosis. *J. Nucl. Med.*, 34, 1993, č. 3, s. 510–514.
- 141. Sejnowski T.J., Rosenberg C.R.:** Parallel networks that learn to pronounce English text. *Complex Systems*, 1, 1987, s. 145–168.
- 142. Sharma A., Roy, R.J.:** Design of a recognition system to predict movement during anesthesia. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 44, 1997, č. 6, s. 505–511.
- 143. Schneider G., Schrodli W., Wallukat G., Muller J., Nissen E., Ron-speck W., Wrede P., Kunze R.:** Peptide design by artificial neural networks and computer-based evolutionary search. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 1998, č. 21, s. 12179–12184.
- 144. Schnorrenberg F., Pattichis C.S., Schizas C.N., Kyriacou K., Vasiliou M.:** Computer-aided classification of breast cancer nuclei. *Technol. Health Care*, 4, 1996, č. 2, s. 147–161.
- 145. Simon B.P., Eswaran C.:** An ECG classifier designed using modified decision based neural networks. *Comput. Biomed. Res.*, 30, 1997, č. 4, s. 257–272.
- 146. So S.S., Karplus M.:** Three dimensional quantitative structure-activity relationships from molecular similarity matrices and genetic neural networks. 1. Method and validations. *J. Med. Chem.*, 40, 1997a, č. 26, s. 4347–4359.
- 147. So S.S., Karplus M.:** Three dimensional quantitative structure-activity relationships from molecular similarity matrices and genetic neural networks. 2. Applications. *J. Med. Chem.*, 40, 1997b, č. 26, s. 4360–4371.
- 148. Spining M.T., Darsey J.A., Sumpter B.G., Noid D.W.:** Opening up the black box of artificial neural networks. *J. Chem. Educ.*, 71, 1994, s. 406–411.
- 149. Spreckelsen C., Spitzer K.:** Formalising and acquiring model-based hypertext in medicine: an integrative approach. *Methods Inf. Med.*, 37, 1998, č. 3, s. 239–246.
- 150. Sumpter B.G., Getino C., Noid D.W.:** Theory and applications of neural computing in chemical science. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 45, 1994, s. 439–481.
- 151. Suzuki Y., Ono K.:** Personal computer system for ECG ST-segment recognition based on neural networks. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 30, 1992, s. 2–8.
- 152. So S. S., Richards W.G.:** Application of neural networks: quantitative structure-activity relationships of the derivatives of 2,4-diamino-5-(substituted-benzyl)pyrimidines as DHFR inhibitors. *J. Med. Chem.*, 35, 1992, s. 3201–3207.



- 153. Tetko I.V., Villa A.E., Livingstone D.J.:** Neural network studies. 2. Variable selection. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 36, 1996, č. 4, s. 794—803.
- 154. Tewari A.:** Artificial intelligence and neural networks: concept, applications and future in urology. *Brit. J. Urol.*, 80, Suppl. 3, 1997, s. 53—58.
- 155. Trippi R.R., Turban E.(eds.):** *Neural Networks in Finance and Investing*. Chicago, Irwin Professional Publishing 1996, 821 s.
- 156. Truong H., Morimoto R., Walts A.E., Erler B., Marchevsky A.:** Neural networks as an aid in the diagnosis of lymphocyte-rich effusions. *Anal. Quant. Cytol. Histol.*, 17, 1995, č. 1, s. 48—54.
- 157. Tryon W.W.:** A neural network explanation of posttraumatic stress disorder. *J. Anxiety Disord.*, 12, 1998, č. 4, s. 373—385.
- 158. Tu J.V.:** Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *J. Clin. Epidemiol.*, 49, 1996, s. 1225—1231.
- 159. Tusar M., Zupan J., Gasteiger J.:** Neural networks and modelling in chemistry. *J. Chim. Phys.*, 89, 1992, s. 1517—1529.
- 160. Veng-Pedersen P., Modi N.B.:** Neural networks in pharmacodynamic modeling. Is current modeling practice of complex kinetic systems at a dead end? *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 20, 1992, s. 397—412.
- 161. Veng-Pedersen P., Modi N.B.:** Application of neural networks to pharmacodynamics. *J. Pharm. Sci.*, 82, 1993, s. 918—926.
- 162. Wei J.T., Zhang Z., Barnhill S.D., Madyastha K.R., Zhang H., Oesterling J.E.:** Understanding artificial neural networks and exploring their potential applications for the practicing urologist. *Urology*, 52, 1998, s. 161—172.
- 163. Weinstein N.J.:** Predictive statistics and artificial intelligence in the US National Cancer Institutes Drug Discovery Program for Cancer and AIDS. *Stem. Cells.*, 12, 1994, s. 13—22.
- 164. Welsh W.J., Lin W., Tersigni S.H., Collantes E., Duta R., Carey M.S., Zielinski W.L., Brower J., Spencer J.A., Layloff T.P.:** Pharmaceutical fingerprinting: evaluation of neural networks and chemometric techniques for distinguishing among same-product manufactures. *Anal. Chem.*, 68, 1996, č. 19, s. 3473—3482.
- 165. Waibel A., Lee K.:** *Readings in Speech Recognition*. San Mateo, Morgan Kaufman 1990.
- 166. Wu F.Y., Slater D., Ramsay R.E.:** Neural network approach in multichannel auditory event-related potential analysis. *Int. J. Biomed. Comput.*, 35, 1994, č. 3, s. 157—168.
- 167. Widrow B., Stearns S.D.:** *Adaptive Signal Processing*. Englewood Cliffs-N.J., Prentice Hall 1985, 474 s.
- 168. Wythoff B.J.:** Backpropagation neural networks. A tutorial. *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, 18, 1993, s. 115—155.
- 169. Zhao R., Xu G., Yue B., Liebich H.M., Zhang Y.:** Artificial neural network classification based on capillary electrophoresis of urinary nucleosides for the clinical diagnosis of tumors. *J. Chromatogr. A*, 828, 1998, č. 1—2, s. 489—496.
- 170. Zupan J., Gasteiger J.:** *Neural Networks for Chemists: An Introduction*. Weinheim—New York, VCH Verlag 1993, 305 s.

Received February 2, 1999.

Accepted September 24, 1999.