

文章编号: 2095-4980(2020)04-0698-06

基于脑网络组图谱的阿尔茨海默病分类

胡方舟^{1,2}, 尤波^{*1}, 赵坤^{2,3}, 李卓然³, 丁艳辉³, 张熙⁴, 刘勇²

(1.哈尔滨理工大学 自动化系, 黑龙江 哈尔滨 150080; 2.中国科学院自动化研究所 模式识别国家重点实验室, 北京 100190;
3.山东师范大学 信息科学与工程学院, 山东 济南 250014; 4.中国人民解放军总医院南楼神经内科, 北京 100853)

摘要: 结构磁共振影像(sMRI)作为一种非侵入式的脑成像方式为人们理解阿尔茨海默病(AD)的患病机制提供了很大的帮助, 目前已有大量研究利用从sMRI中提取的特征进行AD的识别。为了充分利用图像信息提取AD相关的特征, 提出了一种简单易用的基于人类脑网络组图谱的脑区划分进行特征提取的方法。选取美国阿尔茨海默病神经影像组织(ADNI)数据库中的226例正常被试(NC)和227例AD患者的sMRI数据作为研究对象, 提取每个个体脑网络组图谱中各脑区的平均灰质密度作为特征, 利用支持向量机(SVM)对NC和AD患者进行分类, 通过10折交叉验证的方式得到了85.2%的平均分类准确率。后续的统计分析发现, 海马、杏仁核及梭状回等脑区的平均灰质密度对NC和AD患者的识别贡献很大, 且这些脑区的萎缩程度与患者的认知能力密切相关。利用最小绝对收缩选择算子(LASSO)对个体的简易智力状态评分(MMSE)进行预测, 预测结果与真实值间存在显著的正相关($r=0.65$, $p<0.001$)。研究表明, 基于脑网络组图谱脑区划分提取的脑区平均灰质密度特征可以有效地对AD患者进行识别, 并可以用来评估个体的认知水平。

关键词: 阿尔茨海默病; 结构磁共振影像; 支持向量机; 脑网络组图谱

中图分类号: TN911.73

文献标志码: A

doi: 10.11805/TKYDA2018373

Classification analysis for Alzheimer's Disease based on human brainnetome atlas

HU Fangzhou^{1,2}, YOU Bo¹, ZHAO Kun^{2,3}, LI Zhuoran³, DING Yanhui³, ZHANG Xi⁴, LIU Yong²

(1.School of Automation, Harbin University of Science and Technology, Harbin 150080, China;

2.National Laboratory of Pattern Recognition, Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190;

3.School of Information Science and Engineering, Shandong Normal University, Jinan Shandong 250014, China;

4.Department of Neurology, Institute of Geriatrics and Gerontology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853)

Abstract: As a noninvasive brain imaging method, structural Magnetic Resonance Imaging(sMRI) plays an important role in understanding the pathology of Alzheimer's Disease(AD). Convergence evidence suggests that imaging features based on sMRI performs well in classifying AD patients from Normal Controls(NC). In this paper, a simple feature extraction method is proposed based on the Human Brainnetome Atlas with 227 AD patients and 226 NC from Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database. Firstly, mean gray matter density of each brain region in the brainnetome atlas is obtained as feature. After that, an Support Vector Machine(SVM) model is introduced to classify AD from NC samples. The result shows that the mean accuracy is 85.2% with 10-fold cross validation. And post hoc analysis demonstrates that the mean gray matter density of several brain regions such as the hippocampus, amygdala and fusiform gyrus play important roles in classification and the atrophy of these regions has significant correlation with cognitive ability measured by the Mini-Mental State Examination(MMSE) scores in AD patients. In addition, the Least Absolute Shrinkage and Selection Operator(LASSO) is utilized to predict individual MMSE score and the predicted values show a very high positive correlation with true values ($r=0.65$, $p<0.001$). In conclusion, the present study demonstrates that the gray matter density

收稿日期: 2018-12-06; 修回日期: 2019-01-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81471120; 61431012); 山东省重点研发计划资助项目(2017GGX10112)

作者简介: 胡方舟(1994-), 男, 硕士, 主要从事模式识别与机器学习方面的研究。email:hufangzhou2016@ia.ac.cn

*通信作者: 尤波 email:youbu@hrbust.edu.cn

of brain regions defined by the Brainnetome Atlas is meaningful for distinguishing AD patients from NC samples and could also be utilized to predict individual cognitive ability.

Keywords: Alzheimer's Disease; structural Magnetic Resonance Imaging; Support Vector Machine; brainnetome atlas

阿尔茨海默病(AD)是最常见的老年期认知障碍疾病。据《世界阿尔茨海默病报告 2015》显示,全球痴呆患者的数量已超过 4 680 万^[1]。结构磁共振影像(sMRI)研究发现,AD 患者内侧颞叶的海马、内嗅皮层、扣带回、顶叶皮层及前额叶皮层等区域灰质体积明显下降,部分脑区出现萎缩^[2-4]。能否从 sMRI 中提取有效的跟大脑结构变化相关的信息将关系到 AD 患者识别的准确度。基于 sMRI 进行特征提取的方法总体上可以分为 3 种类型: a) 基于脑组织密度图的特征提取,通过计算原始结构图像中各体素点属于灰质、白质或脑脊液的概率形成相应的脑组织密度图,利用得到的密度图对 AD 患者进行识别^[5-13]。b) 基于感兴趣脑区的特征提取,根据先验知识选取 AD 相关的一些脑区(如海马)作为感兴趣区域并计算相应的形状、体积或纹理等形态学特征对 AD 患者进行识别^[14-18]。c) 基于特定脑图谱的特征提取^[19],根据某一图谱的脑区划分将大脑划分为不同的脑区并提取各脑区的灰质密度等特征对 AD 患者进行识别^[20]。

在上述特征提取方法中,基于脑组织密度图的特征提取虽然充分利用了脑组织中每一体素点的密度信息,但大量体素点带来的信息冗余和维度灾难不仅会给后续的分类工作造成很大的计算负担,而且会严重影响分类器的泛化性能;基于感兴趣脑区的特征提取在脑区选择上具有一定的主观性,无法进行全脑的分析;基于特定脑图谱的特征提取将每个体素点的微观特征转化为相应脑区的宏观特征,既保留了全脑的信息,又大大降低了特征的数量,但不同脑图谱的选择会对提取特征的质量产生很大的影响。

人类脑网络组图谱作为一种全新的人类脑图谱,具有精细的脑区划分和客观精准的边界定位,为在特征提取中充分利用全脑的信息提供了保障^[21]。本文选用具有 273 个脑区划分的人类脑网络组图谱作为参考模板,以图谱中各脑区的平均灰质密度为特征,采用线性支持向量机(SVM)对来自美国阿尔茨海默病神经影像组织(ADNI)数据库中的 226 例正常被试(NC)和 227 例 AD 患者进行分类并采用最小绝对收缩选择算子(LASSO)对个体的认知能力进行预测。另外本文考察了每个脑区的平均灰质密度特征对 AD 患者识别的贡献大小,并选取贡献较大脑区的平均灰质密度值与 AD 患者的简易智力状态评分(MMSE)进行了相关性分析。同时,为了检验 SVM 分类结果是否具有实际意义,本文对 AD 患者到 SVM 分类超平面的距离同相应的 MMSE 评分进行了相关性分析^[22]。

1 实验数据和方法

1.1 数据集

本文采用的数据来自美国 ADNI 数据库。详细的信息请参见 www.adni-info.org。本文纳入 226 例正常老年人和 227 例 AD 患者的 sMRI 数据作为研究对象,相应的人口统计学信息和临床信息(性别、年龄和 MMSE 评分)见表 1。

1.2 特征提取

本文的特征提取可分为全脑灰质密度图的提取和各脑区平均灰质密度的计算两个阶段。全脑灰质密度图的提取通过计算解剖学工具箱(Computational Anatomy Toolbox, CAT12)实现。主要步骤包括: a) 将结构图像通过刚体变换和非线性变换配准到标准空间(Montreal Neurological Institute template, MNI152),采样体素大小为 1 mm; b) 脑组织的分割,得到每个个体的灰质密度图; c) 将所有个体的灰质密度图采用 8 mm 的高斯核平滑后得到信噪比较高的图像。

各脑区平均灰质密度的计算主要步骤包括: a) 将所选图谱重采样到全脑灰质密度图的空间; b) 计算每个脑区所有体素点灰质密度的平均值作为该脑区的平均灰质密度。

1.3 SVM 分类方法简介

在完成特征提取后,本文采用线性 SVM 对 NC 和 AD 患者进行分类^[23-24]。SVM 是一种常用的简单有效的机器学习算法,它通过输入的训练数据和对应的类别标签得到一个用于划分新样本的超平面。在线性 SVM 中,样本的类别标签 y 和它的特征向量 x 之间的关系可以表示为:

表 1 ADNI 数据集人口统计学信息

Table 1 Demographics of study sample from ADNI

	sample size	gender	age	MMSE
NC	226	115/111	74.66±5.85	28.93±1.45
AD	227	122/105	74.77±7.62	22.48±3.13
p		0.54	0.87	0.001

$$y(x)=\mathbf{w}^T\mathbf{x}+b \quad (1)$$

式中 \mathbf{w} 为 SVM 分类器赋予每一维特征权重组成的向量, 权重绝对值大小可以衡量特征对分类结果的贡献程度, 对应权重绝对值越大的特征对分类结果的贡献越大。

本文采用嵌套交叉验证的方式^[25-26]对 AD 的分类效果进行评价。模型的评价指标包括分类准确率、特异性、敏感度和受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线下面积(Area Under ROC Curve, AUC)值。

1.4 脑区平均灰质密度与 MMSE 评分的相关性分析

为了考察脑区平均灰质密度特征与 AD 患者认知能力之间的联系, 本文根据每个脑区的平均灰质密度对 AD 患者识别的贡献大小对特征进行了排序, 并选取贡献最大的前 20 维特征分析其值与 MMSE 评分的相关性。

1.5 SVM 预测结果与 MMSE 评分的相关性分析

SVM 通过超平面将样本空间中的各个样本点划分为不同的类别, 样本点到超平面的距离可以衡量 SVM 分类结果的确定程度, 被划分为某类的样本点到超平面的距离越远, 其属于该类别的概率越高。为考察 SVM 分类结果是否具有实际意义, 本文对测试集中 AD 样本点到超平面的距离同其相应的 MMSE 评分进行了相关性分析^[25]。

1.6 个体 MMSE 评分预测

为了研究提取的特征是否可以预测个体的认知能力, 本文利用 LASSO 模型在实验数据集上进行了个体的 MMSE 评分预测^[27], 并以真实值和预测值间的皮尔逊相关系数为评价指标, 采用 10 折交叉验证的方式评估回归模型的效果。

2 研究结果

2.1 数据一般情况统计

NC 和 AD 患者性别比例的组间比较表明性别比例在两组间不存在显著性差异($p=0.54$); 年龄和 MMSE 评分的组间比较(双样本 t 检验)表明年龄在两组间不存在显著性差异($p=0.87$), 而 MMSE 评分在两组间存在显著差异($p<0.001$)。统计分析结果见表 1。

2.2 数据分类

SVM 在外层 10 折交叉验证的每折测试集上的分类准确率、特异性、敏感度和 AUC 值见表 2。

2.3 脑区平均灰质密度与 MMSE 相关性

每个脑区的平均灰质密度对分类结果的贡献程度见图 1 中间部分所示, 区域颜色越深表明该脑区的贡献越大。贡献最大的前 20 个脑区的平均灰质密度与 MMSE 评分在 AD 患者中的相关性分析显示, 有 8 个脑区的平均灰质密度值跟 MMSE 评分存在显著的正相关关系($p<0.05$), 结果见图 1。该结果表明随着 AD 患者认知能力的下降, 左侧海马、右侧海马、左侧杏仁核、右侧枕中央皮质、左侧颞下回和左侧梭状回等脑区的萎缩程度显著加深。

2.4 SVM 预测结果与 MMSE 相关性

AD 患者样本点到超平面距离的 z 分数同相应的 MMSE 评分间存在显著的负相关关系($r=-0.24, p<0.001$), 即患者认知能力越差, 其被 SVM 分类器判断为患者时的置信度就越高(见图 2(a))。该结果表明分类器的预测结果具有实际意义。

2.5 利用脑区平均灰质密度预测认知能力

10 折交叉验证的结果显示, 个体 MMSE 评分的预测值与对应真实值间存在显著的正相关关系($r=0.65, p=0.001$)(见图 2(b))。该结果表明, 本文提出的特征提取方法得到的脑区平均灰质密度特征对个体的认知水平有一定的预测能力。

表 2 分类效果统计

Table 2 Classification results

fold id	accuracy/%	specificity/%	sensitivity/%	AUC
1	87.0	95.7	78.3	0.95
2	84.8	91.3	78.3	0.90
3	93.5	87.0	100.0	0.96
4	80.4	82.6	78.3	0.91
5	82.6	82.6	82.6	0.95
6	84.8	82.6	87.0	0.90
7	86.7	90.9	82.6	0.96
8	88.6	95.5	81.8	0.96
9	77.3	77.3	77.3	0.84
10	86.4	95.5	77.3	0.92
mean value	85.2±4.2	88.1±6.3	82.3±6.6	0.92±0.04

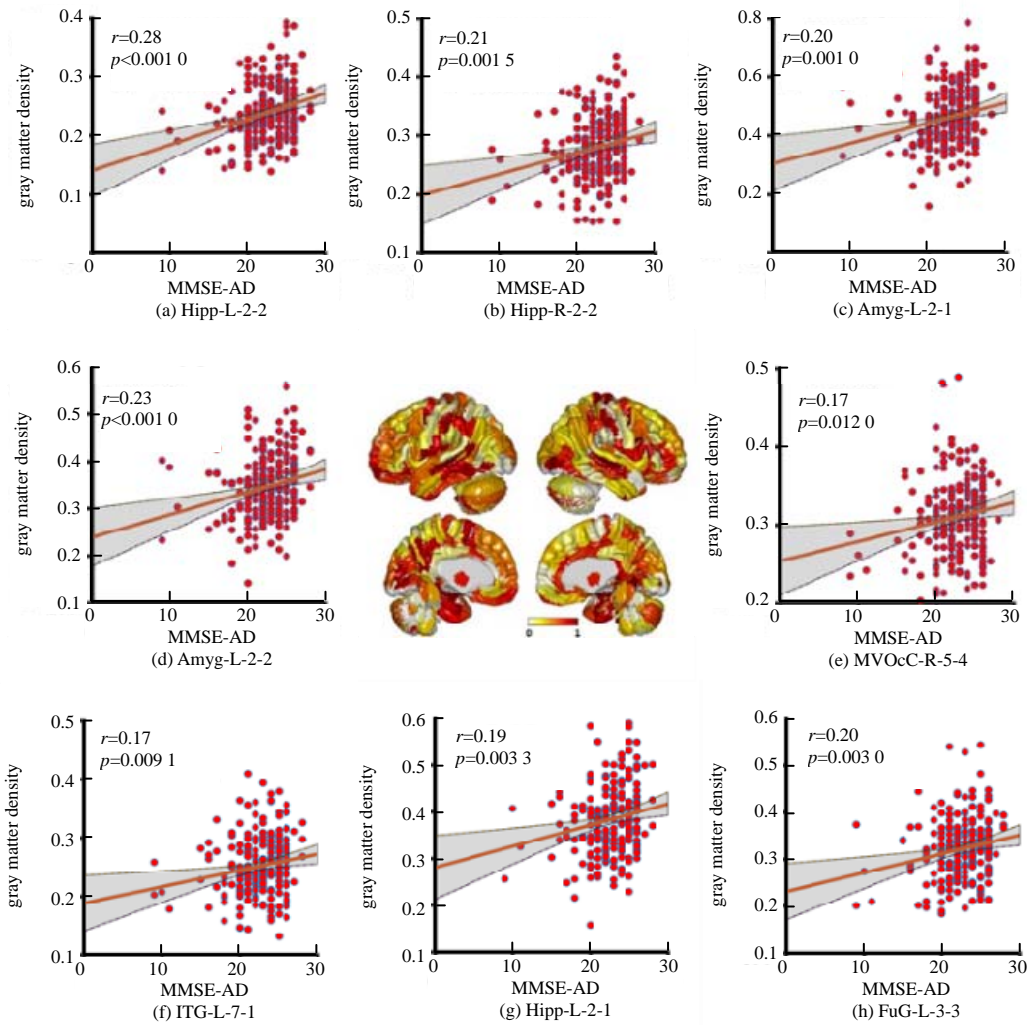
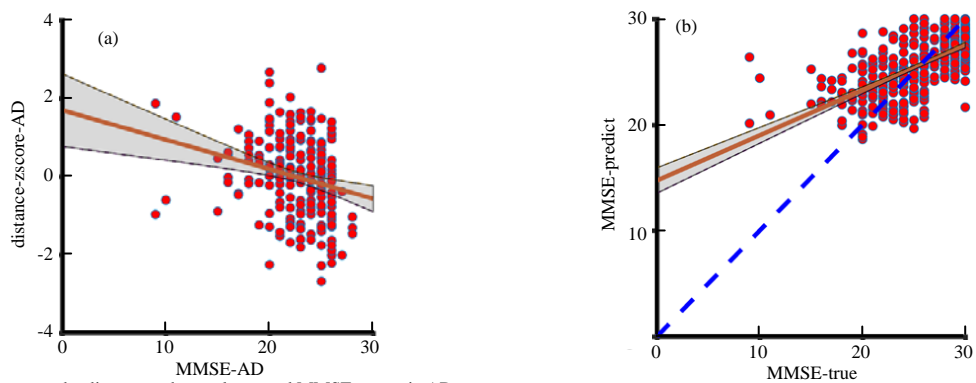


Fig.1 Correlation between mean gray matter density of some brain regions and MMSE scores in AD group

图 1 部分脑区平均灰质密度与 MMSE 相关性示意图



(a) correlation between the distance to hyperplanes and MMSE scores in AD group (b) correlation between predicted and true values of MMSE scores

Fig.2 Correlation analysis results

图 2 相关性分析结果

3 结论

本文的研究结果表明，基于人类脑网络组图谱中各脑区平均灰质密度的特征可以用来识别正常人和 AD 患者并评估个体的认知水平，因此具有一定的临床应用价值。相关脑区的灰质密度可以作为研究 AD 进程的一种指标，帮助人们理解 AD 的病理过程。

本文还存在着一些不足：例如，目前只考虑了正常人和 AD 患者间的分类问题，没有引入轻度认知障碍患者的分类，也没有利用 ADNI 数据库中的纵向数据考察轻度认知障碍到 AD 的转化问题，这都是未来需要完成的工

作;同时,目前的研究采取的是 10 折交叉验证,未来需要更大样本量的数据,进行跨中心的交叉验证。

参考文献:

- [1] PRINCE M,WIMO A,GUERCHET M,et al. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence,incidence,cost and trends[EB/OL]. (2015-08)[2018-10-01]. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
- [2] BRAAK H,BRAAK E,BOHL J,et al. Evolution of Alzheimer's disease related cortical lesions[J]. *Journal of Neural Transmission Supplementum*, 1998(54):97-106.
- [3] THOMPSON P M,MOUSSAI J,ZOHOORI S,et al. Cortical variability and asymmetry in normal aging and Alzheimer's disease[J]. *Cerebral Cortex*, 1998,8(6):492-509.
- [4] WHITWELL J L,PRZYBELSKI S A,WEIGAND S D,et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2007(130):1777-1786.
- [5] KLOPPEL S,STONNINGTON C M,CHU C, et al. Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2008(131):681-689.
- [6] CASANOVA R,WHITLOW C T,WAGNER B,et al. High dimensional classification of structural MRI Alzheimer's disease data based on large scale regularization[J]. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2011,5(22):1-9.
- [7] HINRICHS C,SINGH V,MUKHERJEE L,et al. Spatially augmented LPboosting for AD classification with evaluations on the ADNI dataset[J]. *NeuroImage*, 2009,48(1):138-149.
- [8] TERMENON M,GRANA M. A two stage sequential ensemble applied to the classification of Alzheimer's disease based on MRI features[J]. *Neural Processing Letters*, 2012,35(1):1-12.
- [9] PLANT C,TEIPEL S J,OSWALD A,et al. Automated detection of brain atrophy patterns based on MRI for the prediction of Alzheimer's disease[J]. *NeuroImage*, 2010,50(1):162-174.
- [10] MOLLER C,PIJNENBURG Y A,VAN DER FLIER W M,et al. Alzheimer disease and behavioral variant Frontotemporal Dementia:automatic classification based on cortical atrophy for single-subject diagnosis[J]. *Radiology*, 2016,279(3):838-848.
- [11] LIU X,TOSUN D,WEINER M W,et al. Locally linear embedding(LLE) for MRI based Alzheimer's disease classification[J]. *NeuroImage*, 2013(83):148-157.
- [12] SALVATORE C,CERASA A,BATTISTA P,et al. Magnetic resonance imaging biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease: a machine learning approach[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2015(9):307-319.
- [13] BEHESHTI I,DEMIREL H,NEUROIMAGING A S D. Probability distribution function-based classification of structural MRI for the detection of Alzheimer's disease[J]. *Computers in Biology and Medicine*, 2015,64(1):208-216.
- [14] WANG L,BEG F,RATNANATHER T,et al. Large deformation diffeomorphism and momentum based hippocampal shape discrimination in dementia of the Alzheimer type[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2007,26(4):462-470.
- [15] LI S,SHI F,PU F,et al. Hippocampal shape analysis of Alzheimer disease based on machine learning methods[J]. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 2007,28(7):1339-1345.
- [16] GERARDIN E,CHETELAT G,CHUPIN M,et al. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging[J]. *NeuroImage*, 2009,47(4):1476-1486.
- [17] SHEN K K,FRIPP J,MERIAUDEAU F,et al. Detecting global and local hippocampal shape changes in Alzheimer's disease using statistical shape models[J]. *NeuroImage*, 2012,59(3):2155-2166.
- [18] SORENSEN L,IGEL C,LIV HANSEN N,et al. Early detection of Alzheimer's disease using MRI hippocampal texture[J]. *Human Brain Mapping*, 2016,37(3):1148-1161.
- [19] RATHORE S,HABES M,IFTIKHAR M A,et al. A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages[J]. *NeuroImage*, 2017(155):530-548.
- [20] MAGNIN B,MESROB L,KINKINGNEHUN S,et al. Support vector machine-based classification of Alzheimer's disease from whole-brain anatomical MRI[J]. *Neuroradiology*, 2009,51(2):73-83.
- [21] FAN L,LI H,ZHUO J,et al. The human brainnetome atlas:a new brain atlas based on connectional architecture[J]. *Cerebral Cortex*, 2016,26(8):3508-3526.
- [22] ROZYCKI M,SATTERTHWAITE T D,KOUTSOULERIS N,et al. Multisite machine learning analysis provides a robust structural imaging signature of schizophrenia detectable across diverse patient populations and within individuals[J]. *Schizophrenia Bull*, 2018,44(5):1035-1044.