

Сравнительный анализ: оценка влияния шизофрении на форму субкортикальных структур головного мозга

Аягоз Мусабаева¹, Алексей Крошнин^{1,2}, Анвар Курмуков^{1,2},
Юлия Денисова¹ и Борис Гутман^{1,3}

¹ Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН

² Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»

³ Иллинойский технологический институт

amusabaeva@edu.hse.ru

Аннотация В работе продемонстрирован метод оценивания влияния болезни шизофрении на изменение субкортикальных структур головного мозга. Один из современных способов визуализировать эти изменения – это использование методов регистрации изображений, таких как Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping (LDDMM). Суть метода LDDMM заключается в том, что он индуцирует Риманову метрику на пространстве диффеоморфизмов, что позволяет получить ядро и использовать его в контексте машинного обучения. Для простоты в данной работе в качестве алгоритма машинного обучения был выбран Линейный Ядерный Дискриминантный Анализ Фишера (KLDA). Использовалась оптимизация параметров ядра, индуцирующей норму дифференциального оператора LDDMM, при решении задачи групповой регистрации и классификации в рамках EM-алгоритма. Данная модель продемонстрировала, что самые значительные изменения и максимальная информативность в смысле задачи классификации наблюдаются у левого гиппокампа и правого путамена субкортикальной структуры головного мозга на основе ROC AUC.

1 Введение

Методы машинного обучения всё чаще применяются в современных нейронауках. В частности, естественным образом в этой предметной области возникает задача классификации - автоматизированного различения групп здоровых людей и пациентов с различными патологиями, в частности нейродегенеративными и психиатрическими заболеваниями. В качестве входных данных в такого рода анализе используются тем или иным образом предварительно обработанные данные неинвазивной нейровизуализации.

Обработка данных нейровизуализации, поступающих на вход классификационного алгоритма, может различаться существенным образом. В простейшем случае классификация строится непосредственно на основе предварительно обработанных медицинских изображений мозга той или иной модальности.

Регистрация изображений является основным шагом предобработки данных для анализа в медицинской визуализации. Это базовый шаг анализа медицинских изображений, и различные методы регистрации активно рассматривались в течение последних десятилетий, в результате чего было предложено несколько разновидностей надежных алгоритмов [1]. Ряд подходов к регистрации рассматривает метрическое пространство, состоящее из геометрических объектов, которые представляют интерес, как например анатомические формы, диффузионные тензоры, изображения и т. д. Важное место среди известных сегодня методов занимает Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping (LDDMM) [2]. Вместо того, чтобы рассматривать изображения как объекты, представляющие интерес непосредственно, LDDMM строит пространство диффеоморфизмов на многообразии с использованием Римановой метрики на полях скоростей. Эта метрика индуцируется дифференциальным оператором, который сразу контролирует природу метрического пространства и регулирует регистрацию.

Структура такого пространства представляет собой многообразие гладких отображений с четко определенными геодезическими, что позволяет обобщить несколько стандартных методов статистического анализа. Эти методы неоднократно показывали, что они улучшают чувствительность и способность различать динамику изменения структуры по сравнению с прецированием данных на евклидово пространство. Работы в этой области включают вычисление геометрической медианы и метрической оптимизации для надежной оценки атласа головного мозга [3,4], геодезической регрессии временного ряда [5] и анализ главных геодезических компонент [6]. За исключением [4], в перечисленных выше работах метрика считается фиксированной.

В нашей работе мы пользуемся наличием метрики и используем риманово скалярное произведение, которым наделено пространство LDDMM, как ядро классификатора, которым для простоты и наглядности является ядерный дискриминантный анализ Фишера. Точность классификации изображений нормальных мозговых структур и мозговых структур с патологией измеряется как площадь под ROC-кривой (ROC AUC). Используя этот современный подход, в нашей работе мы показываем, как возможно детектировать изменение субкортикальных структур головного мозга под влиянием шизофрении. Эксперименты по классификации форм субкортикальных структур, извлеченных на основе снимков МРТ головного мозга из базы данных Schizconnect [7], показали, что левый гиппокамп и правый путамен подвержены наиболее явным изменениям в геометрической форме под влиянием шизофрении.

2 Методы

2.1 Метрика на пространстве диффеоморфизмов

Метод Large Deformation Diffeomorphic Metric Mapping (LDDMM) был впервые представлен в работе [2]. Цель регистрации состоит в том, чтобы найти диффеоморфизм $\phi: \Omega \rightarrow \Omega$, где Ω - это пространство изображений.

Диффеоморфизм ϕ порождается потоком или полем скоростей v , который зависит от времени и определяется следующим образом:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \phi(t, x)}{\partial t} &= v(t, \phi(t, x)), \\ \phi(0, x) &= id,\end{aligned}\tag{1}$$

где id - это тождественный оператор: $id(x) = x, \forall x \in \Omega$. Это уравнение задает путь на пространстве диффеоморфизмов $\phi_t: \Omega \rightarrow \Omega, t \in [0, 1]$. Оптимальный диффеоморфизм находится как решение задачи оптимизации в пространстве гладких полей скоростей V на Ω и принимает следующий вид, с краевыми условиями определенными уравнением [\[1\]](#):

$$v^* = \underset{v}{\operatorname{argmin}} \left(\int_0^1 \|v_t\|_L^2 dt + \frac{1}{\sigma^2} \|I_0 \circ \phi - I_1\|^2 \right).\tag{2}$$

Первое слагаемое в выражении [\[2\]](#) является одной из самых распространенных мер сходства, а требуемая гладкость обеспечивается регуляризацией, определенной нормой поля скоростей с заданной на касательном пространстве римановой метрикой L , входящей в уравнение [\[2\]](#).

Риманова метрика L естественным образом определяет геометрическую структуру пространства. Скалярное произведение $\|v\|_L^2 = \langle Lv, v \rangle$ можно рассматривать как метрику между изображениями, т. е. длиной геодезической на пространстве диффеоморфизмов. Поскольку пространство диффеоморфизмов является группой Ли относительно уравнения [\[1\]](#), то риманова метрика является правоинвариантной. В оригинальной работе об LDDMM [\[2\]](#) оператор L определяется как гладкий дифференциальный самосопряженный оператор вида $L = (\alpha \Delta + \beta E)^2$, где E - тождественный оператор, который также называется бигармоническим оператором. Параметры (α, β) соответствуют выпуклости и нормализации (евклидовости) пространства соответственно. Эти параметры существенно влияют на качество регистрации, поэтому используется автоматический метод подбора параметров.

2.2 Модель машинного обучения

Рассмотрим задачу стандартной бинарной классификации: дана выборка $(x_i, y(x_i))_{i=1}^n$, где $y(x_i) \in \{1, -1\}$ - это класс, а классификационная модель определяется функцией \hat{y} , аппроксимирующей истинную y . Одним из стандартных линейных методов анализа статистических данных является линейный дискриминантный анализ Фишера (LDA). Ядерный дискриминантный анализ Фишера (KLDA), введенный в [\[8\]](#), является обобщением классического LDA. Существует несколько подходов для улучшения качества разделимости классов. KLDA изменяет пространство признаков, переводя его в гильбертово пространство, наделенное определенной структурой (RKHS [\[9\]](#)). Это пространство индуцируется ядром k , что соответствует

нелинейной функции решения в исходном, или "входном" пространстве. Основная идея LDA состоит в том, чтобы найти одномерную проекцию w в пространстве признаков, которая максимизирует межклассовую дисперсию при минимизации внутриклассовой дисперсии. KLDA ищет аналогичную проекцию в новом пространстве признаков, где вычисляются средние (M_z) и ковариационные матрицы (Σ_z) для каждого класса $z \in \{-1, 1\}$. Функция стоимости (K)LDA принимает следующий квадратично-рациональный вид:

$$J(w) = \frac{w^T(M_1 - M_{-1})(M_1 - M_{-1})^T w}{w^T(\Sigma_{-1} + \Sigma_1)w} = \frac{w^T M w}{w^T N w}, \quad (3)$$

где

$$(M_z)_i = \frac{1}{n_z} \sum_{x_\ell: y(x_\ell)=z} k(x_i, x_\ell),$$

$$(\Sigma_z)_{i,j} = \frac{1}{n_z} \sum_{x_\ell: y(x_\ell)=z} k(x_i, x_\ell)k(x_j, x_\ell) - (M_z)_i(M_z)_j.$$

Здесь n_z - количество объектов из класса z в примере.

Явное решение задачи $J(w) \rightarrow \min$ получено аналитически и записывается явной формулой $\hat{J} = N^{-1}(M_1 - M_{-1})$. Функция принятия решения для нового наблюдения x основана на прогнозируемом расстоянии до средних обучающей выборки, $w^T(M_z - x)$. В качестве функции потерь для оптимизации параметров ядра используется так называемый Hinge Loss, определенный для KLDA как

$$h(x', z) = \max\{0, 1 - z y(x')\}$$

$$y(x') = \sum_{i=1}^n w_i \left(k(x_i, x') - \frac{(M_1)_i + (M_{-1})_i}{2} \right), \quad (4)$$

где $z \in \{-1, 1\}$ является истинным значением класса для нового наблюдения x' и $K(x_i, x')$ задает расстояние между x' и наблюдениями из обучающей выборки x_i . Хотя формулировка Hinge Loss в конечном итоге приводит к некоторому локальному оптимуму, но при этом дает некоторую стабильность в обучении, в отличие от альтернативных методов, таких как максимизация правдоподобия.

2.3 Метод оптимизации параметров ядра LDDMM

Для оптимизации параметров ядра регистрации LDDMM в смысле решения задачи классификации изображений в нашей работе выбран автоматический метод. Он заключается в следующем.

Пусть риманова метрика определяет ядро $K_L(\alpha, \beta) = \langle Lv, v \rangle$. На практике параметр β играет незначительную роль и может быть опущен (так как умножение скорости на константу не меняет задачу оптимизации в

LDDMM). Поэтому оптимизация происходит только по параметру α , фиксируя $\beta = 1$ в качестве члена нормализации.

Нахождение оптимального значения параметра метрики происходит с помощью *EM*-алгоритма. *E*-шаг заключается в попарной регистрации изображений с каким-то фиксированным значением α и тем самым получаемым ядром $K_L(x_i, x_j)$. Ядро для классификатора определяется как $K(x_i, x_j) = \exp\{-\gamma K_L(x_i, x_j)\}$. Параметр γ оценивается с помощью поиска по сетке, чтобы упростить вычисление, но его также можно оценить по градиентному спуску. Функция потерь определяется [4] при фиксированном значении параметра α . *M*-шаг состоит в минимизации функции потерь [4] по параметру α . Для реализации градиентного спуска можно выписать явные формулы, которые приведены в оригинальной статье.

$$\frac{dh(x', z)}{d\theta} = \begin{cases} -z \frac{dy(x')}{d\theta}, & \text{if } zy(x') < 1, \\ 0, & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (5)$$

3 Постановка задачи

Цель работы - продемонстрировать эффективность современного метода, описанного выше, для определения на основе МРТ-изображений мозга субкортикальных структур, наиболее существенно различающихся при наличии шизофрении и без патологии.

Логика наших рассуждений такова. Предполагая, что расстояние между нашими объектами задается длиной геодезической, что собственно отражает степень изменения многообразия (субкортикальной структуры), мы ожидаем, что классификатор сможет лучше разделить объекты, принадлежащие различным классам, поскольку явно учитывается соотношение геометрических свойств субкортикальных структур. Говоря о более высоком качестве работы классификатора, мы ожидаем получить не только лучшее качество различения объектов разных классов (более высокое значение площади под ROC-кривой, ROC AUC), но и явным образом визуализировать отличия здоровых пациентов от пациентов с патологией. В нашей работе мы рассматриваем несколько субкортикальных структур, для которых из литературы известно, что они информативны в смысле наличия патологии.

4 Эксперименты

4.1 Данные

Данные были взяты из проекта [7] и представляют собой 3D-изображения субкортикальных структур, выделенных на основе МРТ-снимков головного мозга человека. В экспериментах мы использовали правые и левые субкортикальные структуры: гиппокамп, путамен, паллидум и таламус. Все субкортикальные структуры были выделены с использованием Freesurfer

[10]. В данных содержатся снимки 227 пациентов с диагнозом психоза и 496 пациентов контрольной группы. Все субкортикальные структуры были предварительно аффинно зарегистрированы на стандартный атлас ENIGMA [11], их бинарная маска строилась при помощи преобразования мешевой модели данной структуры.

4.2 Алгоритм

В экспериментах участвовали 105 объектов в обучающей выборке и 45 в тестовой, чтобы уменьшить временные затраты на попарные регистрации, количество которых растет как $O(n^2)$, где n размер обучающей выборки. На 105 обучающих объектах проводились все этапы обучения: подсчет ядра (всех попарных расстояний), подбор параметра γ , подсчет результата классификации и нахождение градиента для параметров ядра. Для 45 тестовых объектов были подсчитаны только расстояния до обучающих объектов. Эта схема была проделана для 5 разных разбиений.

4.3 Результаты

Результаты работы алгоритма классификации психоза и нормы на основе изображений левых и правых субкортикальных структур головного мозга с использованием оптимизации параметров ядра LDDMM представлены в таблице [1].

	Hippocampus	Thalamus	Putamen	Pallidum
left	0.83 ± 0.05	0.64 ± 0.05	0.73 ± 0.10	0.76 ± 0.06
right	0.72 ± 0.07	0.70 ± 0.08	0.81 ± 0.10	0.74 ± 0.05

Таблица 1: Метрика ROC AUC для четырех видов субкортикальных структур (левые и правые). Для ROC AUC приведены среднее и стандартное отклонение максимальных значений по 5 реализациям обучающей траектории.

Результаты оптимизации LDDMM-ядра для 5 разных разбиений субкортикальных структур приведены на Рисунке 1. Очевидно, что алгоритм сходится к локальному оптимуму; обучение зависит от способа разбиения и информативности каждой из частей. При этом известно, что вариабельность даже объемов различных структур мозга может отличаться в разных группах.

Тем не менее, полученные данные показывают, что в контексте задачи различения психоза и нормы лучшей предсказательной способностью обладает левый гиппокамп и правый путамен. При этом вполне информативными с точки зрения предсказательной способности являются и остальные

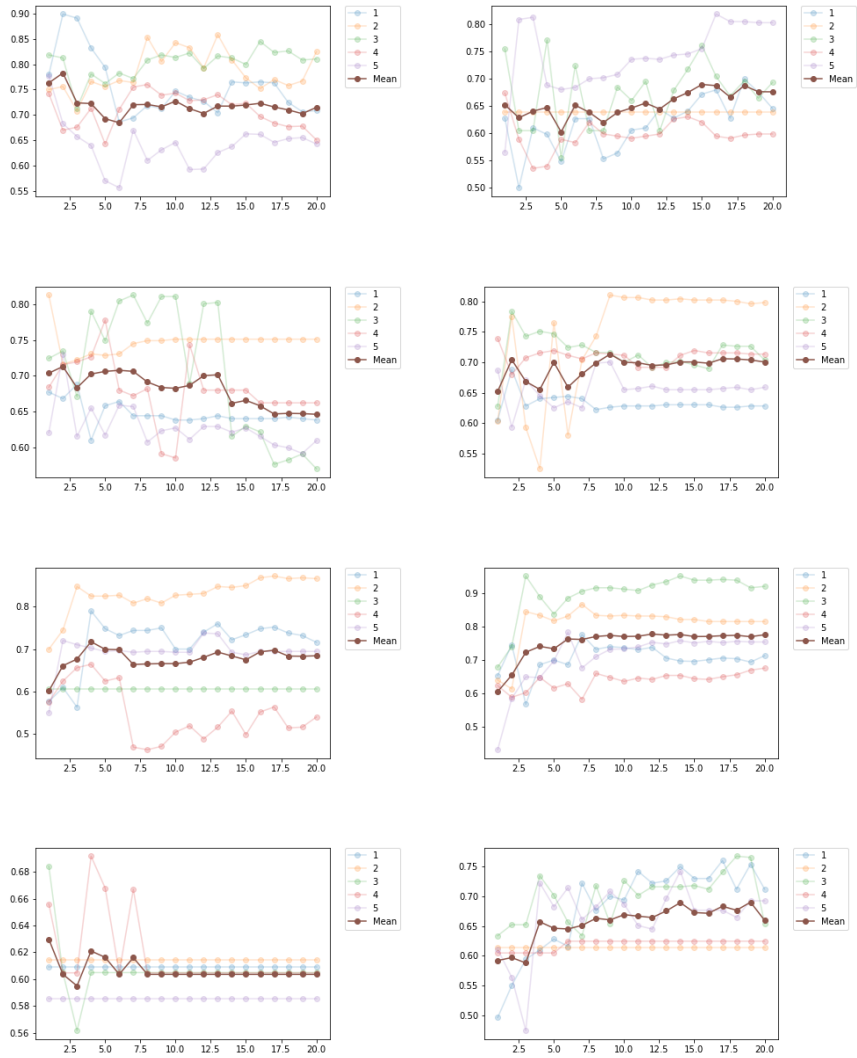


Рис. 1: Результаты оптимизации LDDMM-ядра для 5 разных разбиений субкортикальных структур (сверху вниз): гиппокампа, паллидума, путамена и таламуса, соответственно левых (в первом столбце) и правых (в правом столбце). Фиолетовая линия соответствует средней линии обучения.

субкортикальные структуры. Полученные нами результаты хорошо соотносятся с современными исследованиями [12], демонстрирующими влияние

изменений в субкортикальных структурах на социальные и когнитивные способности человека при шизофрении.

5 Заключение

В данной работе мы продемонстрировали, каким образом современный подход к регистрации изображений может быть использован для выявления наиболее существенных различий в субкортикальных структурах мозга в контексте задачи классификации шизофрении и нормы. Мы использовали полученные с помощью LDDMM расстояния и автоматическое выучивание метрики, чтобы построить ядро K LDA-классификатора для различения объектов из групп нормального развития и диагностированной шизофрении. Мы показали, что левый гиппокамп и правый путамен имеют наибольшую предсказательную ценность, а значит являются наиболее значимыми идентификаторами наличия шизофрении.

Наша работа требует продолжения, в первую очередь – верификации полученных результатов на других наборах данных и в других классификационных задачах из данной предметной области. Кроме того, планируется усложнение и модификация самого алгоритма для получения более устойчивых результатов.

Список литературы

1. Klein, A., Andersson, J., Ardekani, B.A., Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M.C., Christensen, G.E., Collins, D.L., Gee, J., Hellier, P., Song, J.H., Jenkinson, M., Lepage, C., Rueckert, D., Thompson, P., Vercauteren, T., Woods, R.P., Mann, J.J., Parsey, R.V.: Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain mri registration. *Neuroimage* **46**(3) (2009) 786–802
2. Beg, M.F., Miller, M.I., Trounev, A., Younes, L.: Computing large deformation metric mappings via geodesic flows of diffeomorphisms. *Int. J. Comput. Vision* **61**(2) (February 2005) 139–157
3. Fletcher, P.T., Venkatasubramanian, S., Joshi, S.C.: The geometric median on riemannian manifolds with application to robust atlas estimation. *NeuroImage* **45** **1 Suppl** (2009) S143–52
4. Zhang, M., Singh, N., Fletcher, P.T.: Bayesian estimation of regularization and atlas building in diffeomorphic image registration. In Gee, J.C., Joshi, S., Pohl, K.M., Wells, W.M., Zöllei, L., eds.: *Information Processing in Medical Imaging*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg (2013) 37–48
5. Hong, Y., Golland, P., Zhang, M.: Fast geodesic regression for population-based image analysis. In Descoteaux, M., Maier-Hein, L., Franz, A., Jannin, P., Collins, D.L., Duchesne, S., eds.: *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2017*, Cham, Springer International Publishing (2017) 317–325
6. Zhang, M., Fletcher, P.T.: Probabilistic principal geodesic analysis. In: *Proceedings of the 26th International Conference on Neural Information Processing Systems - Volume 1*. NIPS’13, USA, Curran Associates Inc. (2013) 1178–1186

7. Wang, L., Alpert, K.I., Calhoun, V.D., Cobia, D.J., Keator, D.B., King, M.D., Kogan, A., Landis, D., Tallis, M., Turner, M.D., Potkin, S.G., Turner, J.A., Ambite, J.L.: Schizconnect: Mediating neuroimaging databases on schizophrenia and related disorders for large-scale integration. *NeuroImage* **124** (2016) 1155 – 1167 Sharing the wealth: Brain Imaging Repositories in 2015.
8. Mika, S., Ratsch, G., Weston, J., Scholkopf, B., Mullers, K.R.: Fisher discriminant analysis with kernels. In: *Neural networks for signal processing IX, 1999. Proceedings of the 1999 IEEE signal processing society workshop., Ieee* (1999) 41–48
9. Aronszajn, N.: Theory of reproducing kernels. *Transactions of the American mathematical society* **68**(3) (1950) 337–404
10. Fischl, B.: Freesurfer. *Neuroimage* **62**(2) (2012) 774–781
11. Roshchupkin*, G.V., Gutman*, B.A., Vernooij, M.W., Jahanshad, N., Martin, N.G., Hofman, A., McMahon, K.L., van der Lee, S.J., van Duijn, C.M., de Zubicaray, G.I., Uitterlinden, A.G., Wright, M.J., Niessen, W.J., Thompson, P.M., Ikram**, M.A., Adams**, H.H.H.: Heritability of the shape of subcortical brain structures in the general population. *Nature Communications* **7** (2016) 13738
12. Koshiyama, D., Fukunaga, M., Okada, N., Yamashita, F., Yamamori, H., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Ohi, K., Fujino, H., Watanabe, Y., et al.: Role of subcortical structures on cognitive and social function in schizophrenia. *Scientific reports* **8**(1) (2018) 1183