

# 基于多变量形态学特征的健康老年人认知发展预测算法

张玲玉<sup>1</sup>, 王雅琳<sup>2</sup>, 赵子阳<sup>1</sup>, 黄文静<sup>3,4,5</sup>, 郑炜豪<sup>1</sup>, 姚志军<sup>1</sup>, 胡斌<sup>1,6,7,8</sup>

(1. 兰州大学信息科学与工程学院甘肃省可穿戴装备重点实验室, 兰州 730000; 2. 美国亚利桑那州立大学计算、信息学和决策系统工程学院, 坦佩 85281; 3. 兰州大学第二医院核磁共振科, 兰州 730030; 4. 兰州大学第二临床医学院, 兰州 730030; 5. 甘肃省功能及分子影像临床医学研究中心, 兰州 730030; 6. 北京理工大学医学技术学院, 北京 100081; 7. 中国科学院神经科学研究所脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200031; 8. 中国科学院半导体研究所-兰州大学认知神经传感技术联合研究中心, 兰州 730000)

**摘要:** 由于体积、表面积等常规形态学指标对于皮层下核团而言过于笼统, 因此传统的形态特征获取手段难以检测到其表面形态的细微变化。为解决这一问题, 本文提出了一种针对皮层下核团的精细特征提取算法, 并将其应用到老年人认知状态预测任务上。通过表面共形参数化、表面共形表示和基于互信息的表面流配准, 提取了46名被试双侧海马和杏仁核各15 000×2个顶点上的形态学特征; 通过斑块选择、稀疏编码与字典学习, 和最大池化的降维流程, 避免了维度诅咒的同时充分保留了核团的纹理信息; 最后, 以树为弱学习器, 采用GentleBoost算法集成了最终的强分类器做认知预测。结果显示, 仅纳入海马和杏仁核两个皮层下结构的新颖特征, 即可达到85%的预测准确率, 为皮层下结构的精细特征发掘提供了新思路。

**关键词:** 皮层下核团; 多变量形态学; 精细特征提取; 海马体; 杏仁核; 认知状态预测

**中图分类号:** TP391 **文献标志码:** A

## Cognitive Development Prediction Algorithm for Healthy Elderly Based on Multi-variate Morphological Features

ZHANG Lingyu<sup>1</sup>, WANG Yalin<sup>2</sup>, ZHAO Ziyang<sup>1</sup>, HUANG Wenjing<sup>3,4,5</sup>, ZHENG Weihao<sup>1</sup>, YAO Zhijun<sup>1</sup>, HU Bin<sup>1,6,7,8</sup>

(1. Gansu Provincial Key Laboratory of Wearable Computing, School of Information Science and Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. School of Computing, Informatics, and Decision Systems Engineering, Arizona State University, Tempe 85281, USA; 3. Department of Magnetic Resonance, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; 4. Second Clinical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China; 5. Gansu Province Clinical Research Center for Functional and Molecular Imaging, Lanzhou 730030, China; 6. School of Medical Technology, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China; 7. Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 8. Joint Research Center for Cognitive Neurosensor Technology of Lanzhou University & Institute of Semiconductors, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

**Abstract:** Because conventional morphological indicators such as volume and surface area are too general

**基金项目:** 国家重点研发计划(2019YFA0706200); 国家自然科学基金(U21A20520, 62227807, 61632014, 61627808); 科技创新2030重点项目(2021ZD0200701)。

**收稿日期:** 2022-05-07; **修订日期:** 2022-08-29

for the subcortical nuclei, it is difficult to detect the subtle changes in the surface morphology using traditional morphological feature acquisition methods. To solve this problem, we propose a fine feature extraction algorithm for subcortical nuclei and apply it to the cognitive state prediction task of the elderly. Using surface conformal parameterization, surface conformal representation, and the surface fluid registration based on mutual information, 15 000 $\times$ 2 morphological features are extracted from both the bilateral hippocampus and amygdala of 46 subjects. Using the dimensionality reduction process, including patch selection, sparse coding and dictionary learning, and max-pooling, we avoid the dimensionality curse while fully preserving the texture information of nuclei. Finally, taking tree as the weak learner, we integrate the final strong classifier using the GentleBoost algorithm for cognitive prediction. The results show that the prediction accuracy of 85% could be achieved only by the novel features of the hippocampus and amygdala, providing a new way perspective for fine feature mining of subcortical structures.

**Key words:** subcortical nuclei; multi-variate morphological; fine feature extraction; hippocampus; amygdala; cognitive state prediction

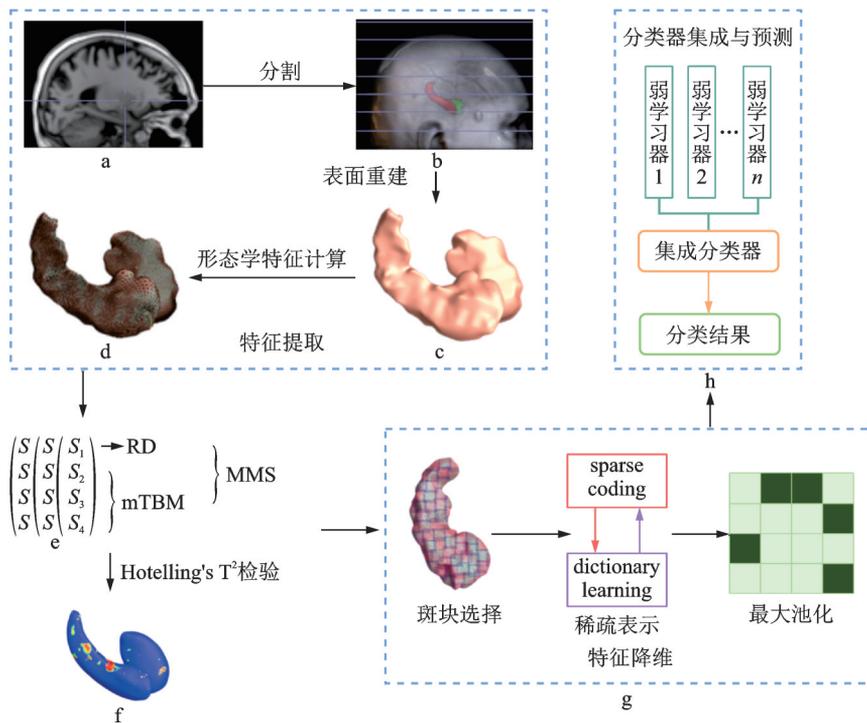
## 引 言

世界人口老龄化已成为当今社会的重大变革之一,而认识认知的老龄化也已逐渐成为科研工作者的一个重要课题<sup>[1-2]</sup>。作为老年研究的首要任务,预防老年认知能力的衰退尤为重要,但相关工作的成果迄今为止还很有限。长期以来,老年群体的认知衰退被认为是阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)的后果,但有研究表明,大脑的老化与各种认知相关的神经生理基础都有关,换句话说,认知的衰退既有复杂性又有异质性,其诱因涉及非常广泛的神经病理基础<sup>[3]</sup>。前人研究和报道最多的有关神经病理包括阿尔兹海默症、路易小体和梗塞<sup>[4-5]</sup>,也有研究表明海马硬化是驱动认知下降的潜在因素之一<sup>[6]</sup>。海马突触的可塑性在认知功能中起着核心作用<sup>[7]</sup>,杏仁核中存在着大量与复杂认知功能有关的锥体神经元<sup>[8]</sup>,但这些皮层下子结构是否存在显著的形态学变化,以及这些形态学变化是否能用以预测老年个体的未来认知状态,暂未得到充分研究。

T1加权磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)由于其信息含量丰富,又具有较高的稳定性和可重复性,已成为近年来研究脑的重要工具<sup>[9]</sup>。然而,早期研究发现,基于表面的大脑测绘作为一种研究大脑结构特征(如由于疾病或发育过程导致的大脑复杂性和模式变化)的方法,其敏感性和检测能力可能优于基于体积的大脑测绘的表现<sup>[10]</sup>。虽然大多数皮层下结构分析工作使用体积作为萎缩程度的度量,但很多研究已经证明,基于表面的皮层下结构分析可能比体积测量更有优势<sup>[11]</sup>。常规的体积、表面积等指标对于皮层下核团而言并不敏感,难以检测到其表面局部的细微形变,因而许多研究对皮层下核团的信息利用得并不充分。基于体素的形态学检测(Voxel-based morphometry, VBM)方法更为细致,能在配准准确的情况下发现局部灰白质异常,但由于伪影的存在,其阳性结果往往还需要再验证。最近的研究表明,基于表面的形态学分析可以研究皮层下子结构亚区的形态学变化<sup>[12]</sup>,从而更精细地分析其时序演化模式,但该方法依赖于人工追踪地标从而实现准确配准。因此,如何计算曲面微分同胚映射并自动识别曲面特征成为了亟待解决的问题。

全纯1-形式可以用于全局共形参数化,将具有复杂拓扑的表面保角地映射到欧式平面的矩形域中;互信息已被广泛应用于医学图像配准,它可以驱动微分同胚流,通过互信息正则项,在参数域实现对应曲面的对齐;共形映射与流配准的结合能够避免大规模的手工标记地标。基于此,本文提出了一

种新颖的形态学指标提取算法,并将其应用于老年人认知状态预测任务上:纳入46名被试的T1加权MRI,这46名被试中包含23名在第一次扫描时认知水平正常但在五年内转变为轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)或AD的老人(Healthy control converter, HCc),和23名在第一次扫描后5年内认知水平维持正常的被试(Healthy control none-converter, HCnc)。通过结构分割、表面重建和包含表面参数化、共形映射和流配准等步骤的新颖特征提取算法,获取海马和杏仁核的多变量形态统计学(Multivariate morphometry statistics, MMS)特征;然后,通过斑块选择、稀疏编码和字典学习、最大池化等流程对特征进行降维;最后,以树为弱学习器,使用GentleBoost算法集成了最终的分分类器,对两组被试作分类;同时,对两组被试的皮层下结构提取出的MMS特征使用Hotelling's  $T^2$  检验,计算出两组被试海马和杏仁核各自的显著差异区域。整体实验流程如图1所示。



a—T1加权MRI;b—T1像中分割出的海马和杏仁核;c—重建的表面;d—配准后每个顶点都测出MMS特征的表面网格;e—RD(Radial distance),轴心距;mTBM(Multivariate tensor-based morphometry),多元表面张量;MMS(Multivariate morphometry statistics),多元形态学统计量;f—两组被试皮层下结构的显著差异区域;g—特征降维流程;h—分类器集成

图1 整体实验流程

Fig.1 Overall experimental process

## 1 被试与方法

### 1.1 被试

本研究所纳入的被试均来自于阿尔茨海默病神经影像学计划(Alzheimer's disease neuroimaging initiative, ADNI)数据库(<http://adni.loni.usc.edu/>)。该数据库成立于2003年,由首席研究员 Michael W. Weiner 医学博士领导,其主要目标是将各模态成像与其他生物标志物、以及临床评估量表相结合,以研究MCI和AD的病程发展。本研究纳入的23名HCc和23名HCnc在第一次扫描时,其简易智

力状态检查量表(Mini-mental state examination, MMSE)分数均大于24,临床痴呆评估量表(Clinical dementia rating, CDR)分数均为0,且其中记忆分数一项严格为0。具体的被试统计信息如表1所示,其中性别 $p$ 值由卡方检验算出,年龄、MMSE和CDR行的 $p$ 值由双样本 $t$ 检验算出。

表1 被试的统计信息  
Table 1 Statistical information of subjects

变量	HCnc	HCc	$p$ 值
样本量	23	23	
年龄(均值±标准差)	78.17±5.959	78.22±6.022	0.980
性别(男/女)	11/12	11/12	1.000
MMSE	29.04±1.224	28.65±1.465	0.331
CDR	0	0	

## 1.2 特征提取

首先使用FSL(FMRIB Software Library)中嵌入的自动分割工具包FIRST(FMRIBs integrated registration toolkit)分割双侧海马和杏仁核;然后采用保持拓扑水平集方法<sup>[13]</sup>建立曲面模型,使用Marching cube算法<sup>[14]</sup>在曲面模型上建立三角形网格,并对表面模型和网格进行严格的人工检查;为了克服部分容积效应、使曲面更适合生成共形网格,使用Progressive meshes算法<sup>[15]</sup>作网格简化,并通过循环细分表面<sup>[16]</sup>作网格细化,从而达到表面平滑的效果;接着,利用曲面共形参数化和保角表示<sup>[17]</sup>捕捉曲面的几何特征;最后,使用表面流配准方法<sup>[18]</sup>将表面配准到一个共同的模板,从而在每个表面上得到15 000个带索引和形态学测量的顶点,这些顶点的位置与模板上的位置一一对应。以下详细介绍其中的共形参数化、共形表示、流配准和形态学测量值计算。

### 1.2.1 表面共形参数化

共形映射即保角映射,映射在一点共形是指映射后的相交曲线在该点的角度与方向保持,此处保角映射使得映射前后重建的海马表面的三角形面片内角不变。正式地说,设 $S$ 是三维空间 $\mathbf{R}^3$ 中的一个曲面,有图集 $\{(U_\alpha, z_\alpha)\}$ ,其中 $U_\alpha$ 是属于 $S$ 的开集, $z_\alpha$ 是从开集 $U_\alpha$ 到复平面 $C$ 的映射, $(U_\alpha, z_\alpha)$ 是定义在 $S$ 上的坐标图,它在曲面块和平面片间引入共形参数。对任意图 $(U_\alpha, z_\alpha) \in$ 图集 $\{(U_\alpha, z_\alpha)\}$ ,如果 $z_\alpha$ 在 $U_\alpha$ 上的映射 $z_\beta \circ z_\alpha^{-1}: z_\alpha(U_\alpha \cap U_\beta) \rightarrow z_\beta(U_\alpha \cap U_\beta)$ 是全纯的,且导数处处为零,则称该图集是共形的。如果对共形图集添加某图后该图集仍共形,则图集与此图可兼容,不断将所有可能与图集兼容的图添加入共形图集后即可得到共形结构。

对于 $S$ 上的图 $(U_\alpha, z_\alpha)$ ,其局部参数 $(x_\alpha, y_\alpha)$ 中的调和微分1-形式定义为

$$\omega = f(x_\alpha, y_\alpha)dx_\alpha + g(x_\alpha, y_\alpha)dy_\alpha \quad (1)$$

式中 $f$ 和 $g$ 为平滑函数,其共轭调和微分1-形式为

$$*\omega = -g(x_\alpha, y_\alpha)dx_\alpha + f(x_\alpha, y_\alpha)dy_\alpha \quad (2)$$

则其全纯1-形式为

$$\tau = \omega + \sqrt{-1} *\omega \quad (3)$$

则表面 $S$ 上点 $p$ 的共形参数化 $\phi$ 即为

$$\phi(p) = \int_\gamma \tau \quad (4)$$

式中  $\gamma$  为  $p$  到表面上某一固定点的任意路径。显然,  $\phi$  是从  $S$  到属于  $\mathbf{R}^2$  的欧式平面的函数。

### 1.2.2 表面共形表示

由 Gauss 和 Codazzi 方程易证, 已知共形因子与平均曲率即可确定唯一的三维曲面  $S \in \mathbf{R}^3$ , 因此将其称为“曲面的共形表示”, 其中, 某顶点  $p$  的共形因子为

$$\lambda(p) = \frac{\text{Area}(B_\epsilon(p))}{\text{Area}(\phi(B_\epsilon(p)))} \quad (5)$$

式中  $B_\epsilon(p)$  是以  $p$  为圆心、以  $\epsilon$  为半径的开球。以此为基础, 平均曲率则定义为

$$H = \frac{1}{2\lambda} \text{sign}(\phi) |\Delta\phi| \quad (6)$$

式中:  $\text{sign}(\phi) = \frac{\langle \Delta\phi, \vec{N} \rangle}{|\Delta\phi|}$ ;  $\vec{N}$  为表面法线。也就是说, 仅当计算取值为  $-1$  或  $1$  的  $\text{sign}(\phi)$  时才需要借助表面法线, 因此即使在表面法线不精确的情况下仍能获得准确的平均曲率。

### 1.2.3 表面流配准

通过共形映射和共形表示, 三维表面配准问题被转化为可以用互信息大小衡量配准质量的二维图像配准问题, 图像配准过程可以视为从源图像  $I_{(0)}$  流向目标图像  $I_{(1)}$  的过程, 在这里, 是目标图像的共形表示  $I_1$  流向映射后的模板图像的共形表示  $I_2$  的过程, 当  $I_1$  和  $I_2$  互信息最大时, 目标图像被成功配准到模板。

信息论中, 随机变量  $X$  的熵表示其不确定度, 可表述为

$$H(X) = - \sum_x p(x) \log_2 p(x) \quad (7)$$

引入另一随机变量  $Y$  后,  $X$  的条件熵定义为

$$H(X|Y) = - \sum_{x,y} p(x,y) \log_2 p(x|y) \quad (8)$$

则  $X$  和  $Y$  的互信息即为引入与  $X$  相关的  $Y$  后减少的不确定度, 表述为

$$I(X, Y) = H(X) - H(X|Y) = \sum_{x,y} p(x,y) \log_2 \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)} \quad (9)$$

设  $\Omega \subset \mathbf{R}^2$  是目标图像和模板的共同参数域,  $u$  为  $\Omega$  上的形变向量场, 则  $I_1$  和  $I_2$  之间标量场的互信息定义为

$$I(u) = \int_{\mathbf{R}^2} p_u(i_1, i_2) \log_2 \frac{p_u(i_1, i_2)}{p(i_1)p(i_2)} di_1 di_2 \quad (10)$$

式中:  $p(i_1)$  为  $I_1(x) = i_1$  的概率;  $p_u(i_2)$  表示  $I_2(x-u) = i_2$  的概率;  $p_u(i_1, i_2)$  表示  $I_1(x) = i_1$  且  $I_2(x-u) = i_2$  的概率。共形映射和基于互信息正则项的流配准构成了二维图像的同构映射, 则三维空间对应曲面的微分同胚映射也得以实现。

## 1.3 显著差异区域计算

经计算, 获得了几何体(即海马和杏仁核)在每个顶点上的轴心距(Radial distance, RD)、基于表面张量(Tensor-based morphometry, TBM)、多元表面张量(Multivariate tensor-based morphometry, mTBM)和MMS特征, 分别简介如下:

(1) RD。几何体表面某点到其中轴线的距离, 即几何体在该顶点的厚度, 用以表示几何体在径向

的变化情况。

(2) TBM。将大脑配准到公共模板时变形的雅可比矩阵的空间导数,可衡量几何体在切向的变化,详细计算参见文献[19]。

(3) mTBM。 $3 \times 1$ 向量,由黎曼度量张量计算得到,能够保留变形张量场中的全部信息,在之前的研究中经常作为TBM的补充和强化<sup>[20]</sup>。

(4) MMS。 $4 \times 1$ 向量,是RD和mTBM的结合,同时包含了RD中的径向变化信息和mTBM中的切向变化信息,已被证明对表面形变具有非常强大的检测能力<sup>[21]</sup>。

为了同时利用径向和切向的形态学信息,且避免冗余信息和减少特征维度,本实验仅纳入了MMS特征。对MMS特征做Hotelling's  $T^2$ 检验<sup>[22]</sup>,结合置换检验,获得了两组间存在显著差异的区域,具体操作如下:在两组被试的每个表面的每个顶点上先计算 $t$ 值来表示基于真实标签的组间差异,然后将两组表面随机分为两组,这两组的被试量与初始的两组相同(均为23),重新计算 $t$ 值记为 $t'$ ,重复随机分组10 000次。在每个顶点上,以 $t'$ 值大于 $t$ 值的数目与总排列数(10 000)的比值作为 $p$ 值,以 $p=0.05$ 为阈值,建立表面显著性 $p$ 值图。

同时,为了确定海马和杏仁核整体的形变是否达到显著水平,对整个表面进行了置换检验,操作如下:首先将上述每个表面的 $p$ 值图的特征定义为小于阈值(0.05)的 $p$ 值的数量,用该特征表示真实效应,同时计算上述每次置换的 $p$ 值图和特征;然后比较真实分组和随机分组的特征,随机分组的特征中大于等于真实效应的比率即为观察到的真实效应是“偶然”出现的概率,因此认为该比率是多重比较校正后的整个表面的全局显著性。

#### 1.4 特征降维

由于每个表面上有15 000个顶点,而每个顶点上有4个值,因此,每个表面上的特征就是60 000维的,这就极有可能导致过拟合问题。针对这一问题,本文提出了一个降维流程,具体操作如下:

(1) 斑块选择:由于单个顶点的统计能力有限,且邻近顶点之间的内在联系可能包含更多有用的信息,使用了斑块选择方法<sup>[20]</sup>对特征作初步降维。简单来说,就是先在表面顶点上随机生成1 008个窗口,每个窗口包含数量相同的顶点,且窗口之间存在不同程度的重叠,以确保每个顶点的信息都能在后续被利用到,其中窗口数量(1 008)的确定是沿用了前人的研究结论<sup>[23]</sup>。由于不同核团的大小不同,对不同核团采用同样的顶点数可能导致对较小核团的刻画更加精细,对此本文沿用了前人的方法,即以5为步长,对海马和杏仁核分别尝试了从 $15 \times 15$ 到 $35 \times 35$ 的所有斑块,同时尝试将同样斑块大小的海马和杏仁核所算出的最终特征拼接为新特征、将杏仁核和海马各自分类性能最好的斑块大小的特征拼接成新特征,并记录每个斑块的分类性能,以确定最佳的斑块大小及最优特征。

(2) 稀疏编码和字典学习:采用随机坐标编码算法<sup>[24]</sup>建立一个过完备字典,字典中每一列都是一个基向量,即字典的原子。通过最小化代价函数,即得到斑块的稀疏表示,从而达到进一步降维的目的。

(3) 最大池化:为了使特征维度适用于分类器,同时避免遗漏最有价值的信息,尽可能保留局部区域的纹理特征,采用最大池化(Max-pooling)算法在每4个斑块特征中选择最大值,这样,特征维度就被进一步减少到原来的四分之一。

#### 1.5 分类器集成与分类

考虑到通常情况下集成分类器比单一分类器的分类表现更佳,GentleBoost算法对弱分类器的权重更新方式更温和,且决策树在处理高维特征时无需删除变量或大规模调优,本研究采用GentleBoost算法集成以树为弱学习器的强分类器。执行如下:

首先,给所有样本赋相同权值,然后根据每一轮的最佳弱分类器的表现重新赋权,使得在该样本权重下,分类器加权均方误差最小,然后对权重进行更新,最后将所有轮次的分类器按照式(1)集成,输出强分类器,即

$$H(x) = \text{sign} \left[ \sum_{i=1}^M h_i(x) \right] \quad (11)$$

式中: $H(x)$ 表示最终的假设函数; $\text{sign}(x)$ 指符号函数; $M$ 为训练轮次; $h(x)$ 表示每轮中的最佳弱分类器。

最后,采用十折交叉验证来估计分类性能,即将所有样本分成10组,每次取其中9组训练模型,1组测试分类性能。由于本研究中特征降维过程与分类器训练过程是相互独立的,且训练过程中无需调整学习率之类的人为确定的参数,因此未专门分出验证集调参。本实验纳入的分类性能指标包括准确性(Accuracy, ACC)、敏感性(Sensitivity, SEN)、特异性(Specificity, SPE)、阳性预测率(Positive predictive value, PPV)和阴性预测率(Negative predictive value, NPV)。

## 2 实验结果

### 2.1 组间差异图

HCc和HCnc的杏仁核表面存在显著差异的区域如图2所示。左右侧杏仁核的组间显著差异区域较对称,均主要出现在BLVM(Basolateral ventromedial)子区,另外,在左侧杏仁核的BL(Basolateral)子区和右侧杏仁核的BL、CE(Central)、和LA(Lateral)子区都出现了较小区域的显著差异。但如表2所示,左、右杏仁核的全局 $p$ 值未达到阈值,即未通过多重比较校正,整体来看左右杏仁核的形变并不显著。

海马表面的组间差异如图3所示,左右海马的显著差异区域并不对称。左海马的显著差异区域主要分布在背侧CA 1区、腹侧CA 2-3区和头部腹侧SU(Subiculum)区,而右海马的显著差异区域主要集中在腹侧的SU和CA 2-3,另外尾部背侧CA 1区有小区域存在显著差异。从表2第4行来看,左右海马的全局显著性均大于阈值0.05,即左右海马表面的全局形态学变化未达到显著性水平。

### 2.2 分类性能

分类性能如表3所示。结果显示,杏仁核的最佳斑块大小为 $25 \times 25$ ,此时ACC为72%;

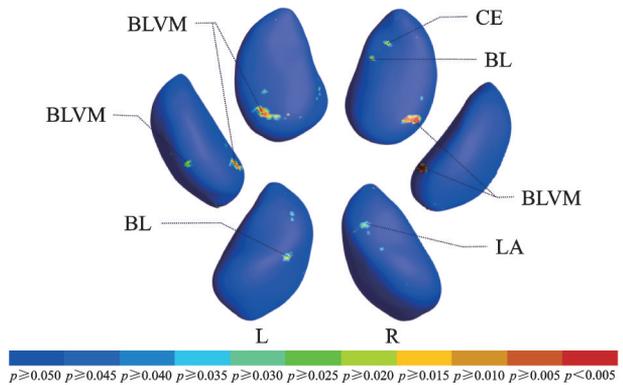


图2 杏仁核表面组间差异

Fig.2 Differences between groups on the surface of amygdala

表2 全局 $p$ 值  
Table 2 Global  $p$  value

结构	$p$ 值	
	左	右
杏仁核	0.730 3	0.562 2
海马	0.140 7	0.140 1

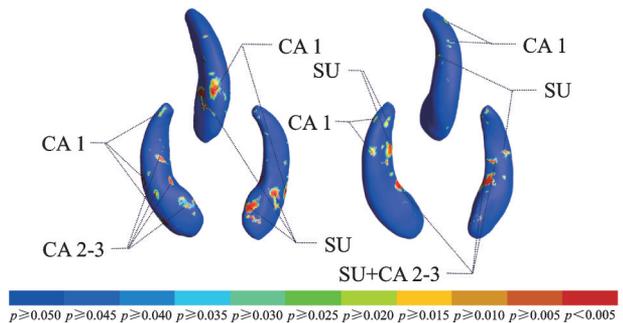


图3 海马表面组间差异

Fig.3 Differences between groups on the surface of hippocampus

海马的 ACC 达到最高时的斑块大小为  $30 \times 30$ , 此时 ACC 为 84%, PPV 和 NPV 也达到所有特征中最高值, 分别为 87% 和 84%; 当将二者的同样斑块大小的特征结合时, ACC 最高为 75%, 最佳斑块大小为  $25 \times 25$ ; 而当  $25 \times 25$  的杏仁核斑块特征结合了  $30 \times 30$  的斑块特征时, ACC 最高, 达到 85%, 且除 NPV 外, 其余指标均为所有特征指标的最大值, 整体分类性能最佳。

图 4 给出了各特征的分类准确率, 其中柱高表示十折分类的平均值, 误差条表示标准差, 小三角记号表示每折的 ACC。从图 4 可知, 当斑块大于  $15 \times 15$  时, 海马的分类准确率均高于杏仁核的准确率, 且二者结合的准确率不高于海马的准确率, 但当将  $25 \times 25$  的杏仁核斑块特征与  $30 \times 30$  的海马斑块特征结合时, 准确率达到最高, 且其标准差最小, 十折准确率值最集中。

表 3 分类性能

Table 3 Classification performance

斑块大小/ (顶点 $\times$ 顶点)	结构	ACC	SEN	SPE	PPV	NPV
$15 \times 15$	杏仁核	0.66	0.63	0.75	0.75	0.62
	海马	0.55	0.51	0.58	0.57	0.50
	结合	0.58	0.57	0.63	0.59	0.57
$20 \times 20$	杏仁核	0.66	0.75	0.64	0.68	0.68
	海马	0.685	0.67	0.7	0.73	0.71
	结合	0.61	0.69	0.58	0.64	0.64
$25 \times 25$	杏仁核	0.72	0.79	0.69	0.73	0.73
	海马	0.75	0.76	0.73	0.81	0.81
	结合	0.75	0.81	0.77	0.79	0.80
$30 \times 30$	杏仁核	0.63	0.73	0.58	0.68	0.71
	海马	0.84	0.83	0.88	0.87	0.84
	结合	0.68	0.70	0.76	0.73	0.75
$35 \times 35$	杏仁核	0.66	0.76	0.63	0.69	0.67
	海马	0.75	0.79	0.76	0.76	0.75
	结合	0.66	0.61	0.59	0.61	0.73
$25+30$		0.85	0.86	0.89	0.87	0.82

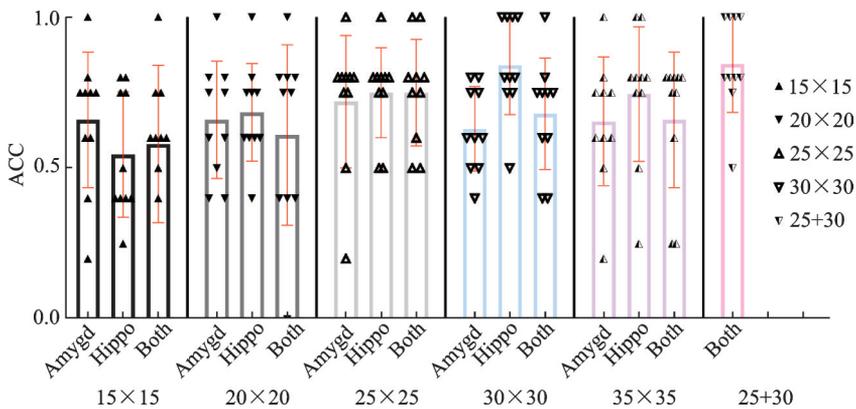


图 4 各特征的分类准确率

Fig.4 Classification accuracy of each feature

### 2.3 分类特征性能比较

为了验证 MMS 特征的敏感性, 本文又提取一些常用的传统指标进行了对比实验。由于提取的是海马和杏仁核顶点级的形态学特征, 为了对标特征精细程度和脑结构, 首先使用 SPM12 软件 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) 中内嵌的 CAT12 工具包 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) 对所有被试作了统一的标准化 VBM 分析, 提取出双侧海马共 4 473 个体素和双侧杏仁核共 1 073 个体素的值作为特征, 并将海马和杏仁核的特征拼接, 分别将 3 个特征集输入本文提出的分类框架进行分类, 分类结果如表 4 所示。结果显示, 在同样使用本文分类框架的情况下, MMS 特征的分类性能远远优于 VBM 特征的分类性能。

表4 VBM特征分类结果

Table 4 VBM feature classification results

特征	分类器	ACC	SEN	SPE	PPV	NPV
MMS	本文方法	0.85	0.86	0.89	0.87	0.82
海马 vol	本文方法	0.46	0.46	0.44	0.37	0.47
杏仁核 vol	本文方法	0.39	0.38	0.53	0.48	0.44
海马+杏仁核 vol	本文方法	0.45	0.53	0.44	0.49	0.42

同时,本文还使用FreeSurfer软件(<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)的统一标准化流程,使用Desikan-killiany模板作表面特征提取,提取出了左右脑各74个脑区,共148个脑区(含皮层下结构)各自的表面积、灰质体积、平均皮层厚度、综合矫正平均曲率、综合矫正高斯曲率、折叠指数和内在曲率指数等7个指标作为特征,分别输入本文提出的分类框架进行分类,结果如表5所示。结果显示,MMS特征的分类性不仅远优于精细的VBM特征,也远优于传统指标特征。

表5 传统特征分类结果

Table 5 Traditional feature classification results

特征	分类器	ACC	SEN	SPE	PPV	NPV
MMS	本文方法	0.85	0.86	0.89	0.87	0.82
表面积	本文方法	0.51	0.49	0.63	0.62	0.56
灰质体积	本文方法	0.46	0.54	0.41	0.49	0.40
皮层厚度	本文方法	0.47	0.42	0.63	0.53	0.49
平均曲率	本文方法	0.46	0.57	0.39	0.51	0.46
综合矫正高斯曲率	本文方法	0.48	0.57	0.48	0.51	0.48
综合矫正折叠指数	本文方法	0.61	0.67	0.62	0.62	0.69
内在曲率指数	本文方法	0.42	0.45	0.49	0.39	0.44

最后,又将7个传统特征集分别作为输入,使用常用的经典分类器支持向量机(Support vector machine, SVM)中进行分类性能测试,结果如表6所示。从分类性能来看,本文所提出的实验框架的结果远远优于传统指标用SVM作分类的结果,对比表5,本文分类器性能也普遍优于SVM的性能。

表6 传统指标的SVM分类结果

Table 6 SVM classification results of traditional indicators

特征	分类器	ACC	SEN	SPE	PPV	NPV
MMS	本文方法	0.85	0.86	0.89	0.87	0.82
表面积	SVM	0.30	0.48	0.50	0.42	0.42
灰质体积	SVM	0.30	0.48	0.47	0.40	0.40
皮层厚度	SVM	0.33	0.40	0.56	0.46	0.46
综合矫正平均曲率	SVM	0.32	0.48	0.47	0.49	0.49
综合矫正高斯曲率	SVM	0.32	0.42	0.59	0.49	0.49
折叠指数	SVM	0.26	0.45	0.44	0.27	0.27
内在曲率指数	SVM	0.26	0.45	0.44	0.27	0.27

### 3 讨 论

即使杏仁核的全局 $p$ 值未达到显著性,但在BLVM子区仍存在左右较为对称的小面积显著差异区域,这与前人的研究是一致的。先前已有研究表明,即使杏仁核不是 $\beta$ 淀粉样蛋白沉积量最大的区域,但它仍然会受到AD的严重影响,且可能是 $\beta$ 淀粉样蛋白最早沉积的区域之一<sup>[25]</sup>。与杏仁核相比,海马的局部形态学变化面积更大,当斑块面积大于等于20时,其对HCc和HCnc的区分能力也更强。海马作为受AD有关疾病影响最大的区域之一,其CA1子区被广泛认为与认知过程高度相关,其异常可能导致工作记忆、空间记忆和决策功能的衰退<sup>[26]</sup>,本研究的结果也支撑了这一观点:双侧海马的背侧CA1区存在较大面积的显著差异;同时,双侧海马的SU子区和CA2-3子区也存在不同程度的显著形态学变化。从神经病理学的角度来看,这可能与神经元丢失和缠结有关<sup>[27]</sup>。这就说明,即使当前的认知水平尚在正常范围内、无明显发病症状,但最终转化为MCI或AD的老年人群的皮层下子结构的某些区域已经发生了显著的形态学改变,换句话说,与AD有关疾病的病理变化远早于疾病症状出现的时间,这就给症状前干预提供了机会。

有趣的是,左右杏仁核的组间差异区域相对而言比较对称,而左右海马的组间差异区域并不对称。事实上,这种左右海马的不对称性普遍存在于健康成人<sup>[28]</sup>和正常老化过程中<sup>[29]</sup>,且大脑的左右不对称性被广泛认为是人类行为和认知的基础,促成了大脑专门化模块的发展<sup>[30]</sup>。MCI患者和AD患者的海马萎缩也呈现出左右不对称性<sup>[12]</sup>,左海马比右海马受影响更明显,甚至有观点认为左海马的CA1区是MCI到AD转化的唯一预测子<sup>[31]</sup>。这一现象可能的解释是,左海马的形变主要体现在表面而右海马的形变侧重于内部<sup>[26]</sup>。

从杏仁核的 $p$ 值图来看,左右杏仁核的显著区域都不大,且其全局 $p$ 值也都大于0.05(左侧0.730 3,右侧0.562 2),但杏仁核的形态学特征确实对HCc和HCnc有一定的区分能力,在最佳斑块下能达到72%的准确率,且与海马结合后,能改善分类性能。这说明两点:一是即使局部发生形态学的显著变化,全局变化可能并不显著,因此要充分认识皮层下结构的准确变化情况,应该使用更精细的特征而非只关注整体的体积变化情况;二是MMS特征确实具有很强的形变信息统计能力,且本文所采用的降维管道能够充分保留MMS特征中的重要信息。

虽然本研究取得了一定成果,但仍存在一些不足,有待今后改善。首先,由于在纳入被试时严格要求其MMSE量表分数大于24、CDR为0,且CDR中记忆分数一项严格为0,因此被试量较小,如果能够纳入更多被试,则分类器性能有望得到进一步提升;其次,本次实验仅纳入了海马和杏仁核,对于HCc和HCnc的分类而言,皮层的形态学信息也至关重要,如何将皮层和皮层下信息有效融合,将会是以后的重点工作之一;另外,本研究所发现的显著差异仅作为病理结果呈现,如何将精细特征检测到的病理生理基础(显著差异区域)应用到预测任务是未来要解决的问题之一;最后,本文的HCc中同时包含了MCI和AD,而这些MCI中有一部分保持稳定,而另一部分最终转化为了AD,由于被试量的原因,本文并未细分研究,这也将是未来要深入细化研究的重要方向。

### 4 结束语

本文主要围绕从T1加权MRI中获取的MMS特征信息展开研究。一方面,通过对这一新颖的形态学指标的统计分析,确定了HCc和HCnc两组人海马和杏仁核显著组间差异区域,为与AD有关疾病的初期病理学提供了独特的研究视角;另一方面,通过本文提出的新颖的特征降维管道的处理,MMS特征在后续集成分类器中发挥出了强大的分类能力,这可能为未来AD重点人群的初期干预和减轻公共卫生负担提供了新的思路。

## 参考文献:

- [1] VELDSMAN M, TAI X, NICHOLS T, et al. Cerebrovascular risk factors impact frontoparietal network integrity and executive function in healthy ageing[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 4340.
- [2] WU Xia, LI Qing, YU Xinyu, et al. A triple network connectivity study of large-scale brain systems in cognitively normal APOE4 carriers[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2016, 8: 231.
- [3] BOYLE P A, WANG T, YU L, et al. To what degree is late life cognitive decline driven by age-related neuropathologies[J]. *Brain*, 2021, 144 (7): 2166-2175.
- [4] BOYLE P A, WILSON R S, YU L, et al. Much of late life cognitive decline is not due to common neurodegenerative pathologies[J]. *Annals of Neurology*, 2013, 74 (3): 478-489.
- [5] WANG Mingliang, ZHANG Daoqiang, SHEN Dinggang, et al. Multi-task exclusive relationship learning for Alzheimer's disease progression prediction with longitudinal data[J]. *Medical Image Analysis*, 2019, 53: 111-122.
- [6] NELSON P T, ABNER E L, SCHMITT F A, et al. Modeling the association between 43 different clinical and pathological variables and the severity of cognitive impairment in a large autopsy cohort of elderly persons[J]. *Brain Pathology*, 2010, 20 (1): 66-79.
- [7] SPINELLI M, FUSCO S, MAINARDI M, et al. Brain insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and memory by increasing GluA1 palmitoylation through FoxO3a[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 2009.
- [8] DE ANDA F C, ROSARIO A L, DURAK O, et al. Autism spectrum disorder susceptibility gene TAOK2 affects basal dendrite formation in the neocortex[J]. *Nature Neuroscience*, 2012, 15 (7): 1022-1031.
- [9] CHANDRA A, DERVENOULAS G, POLITIS M. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Journal of Neurology*, 2019, 266: 1293-1302.
- [10] THOMPSON P, TOGA A W. A surface-based technique for warping three-dimensional images of the brain[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 1996, 15 (4): 402-417.
- [11] THOMPSON P M, HAYASHI K M, DE ZUBICARAY G I, et al. Mapping hippocampal and ventricular change in Alzheimer disease[J]. *Neuroimage*, 2004, 22 (4): 1754-1766.
- [12] ZHANG Lingyu, FU Yu, ZHAO Ziyang, et al. Analysis of hippocampus evolution patterns and prediction of conversion in mild cognitive impairment using multivariate morphometry statistics[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2022, 86 (4): 1-16.
- [13] HAN X, XU C, PRINCE J L. A topology preserving level set method for geometric deformable models[J]. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 2003, 25 (6): 755-768.
- [14] LORENSEN W E, CLINE H E. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm[J]. *ACM SIGGRAPH Computer Graphics*, 1987, 21 (4): 163-169.
- [15] HOPPE H. Progressive meshes[C]//*Proceedings of the 23rd Annual Conference on Computer Graphics and Interactive Techniques*. New York, United States: ACM, 1996: 99-108.
- [16] LOOP C. Smooth subdivision surfaces based on triangles[D]. Utah, USA: University of Utah, 1987.
- [17] SHI J, THOMPSON P M, GUTMAN B, et al. Surface fluid registration of conformal representation: Application to detect disease burden and genetic influence on hippocampus[J]. *Neuroimage*, 2013, 78: 111-134.
- [18] LEOW A, HUANG S C, GENG A, et al. Inverse consistent mapping in 3D deformable image registration: Its construction and statistical properties[C]//*Proceedings of Biennial International Conference on Information Processing in Medical Imaging*. USA: Glenwood Springs, 2005: 493-503.
- [19] CHUNG M K, DALTON K M, DAVIDSON R J. Tensor-based cortical surface morphometry via weighted spherical harmonic representation[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2008, 27 (8): 1143-1151.
- [20] FU Yu, ZHANG Jie, LI Yuan, et al. A novel pipeline leveraging surface-based features of small subcortical structures to classify individuals with autism spectrum disorder[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2020, 104: 109989.
- [21] YAO Zhijun, FU Yu, WU Jianfeng, et al. Morphological changes in subregions of hippocampus and amygdala in major depressive disorder patients[J]. *Brain Imaging and Behavior*, 2020, 14 (3): 653-667.

- [22] HOTELLING H. The generalization of student's ratio[M]. New York: Springer, 1992: 54-65.
- [23] WU Jianfeng, ZHANG Jie, SHI Jie, et al. [C]//Proceedings of 2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018). Washington, USA: IEEE, 2018: 1555-1559.
- [24] LIN Binbin, LI Qingyang, SUN Qian, et al. Stochastic coordinate coding and its application for drosophila gene expression pattern annotation[EB/OL]. (2014-12-09). <https://doi.org/10.48550/arXiv.1407.8147>.
- [25] SEPULCRE J, SABUNCU M R, BECKER A, et al. In vivo characterization of the early states of the amyloid-beta network [J]. *Brain*, 2013, 136 (7): 2239-2252.
- [26] CHANDRASEKARAN K, CHOI J, ARVAS M I, et al. Nicotinamide mononucleotide administration prevents experimental diabetes-induced cognitive impairment and loss of hippocampal neurons[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21 (11): 3756.
- [27] HYMAN B T, VAN HOESEN G W, DAMASIO A R, et al. Alzheimer's disease: Cell-specific pathology isolates the hippocampal formation[J]. *Science*, 1984, 225 (4667): 1168-1170.
- [28] SHI Feng, LIU Bing, ZHOU Yuan, et al. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies[J]. *Hippocampus*, 2009, 19 (11): 1055-1064.
- [29] TOSUN D, SCHUFF N, MATHIS CA, et al. Spatial patterns of brain amyloid- $\beta$  burden and atrophy rate associations in mild cognitive impairment[J]. *Brain*, 2011, 134 (4): 1077-1088.
- [30] POSTEMA M C, VAN ROOIJ D, ANAGNOSTOU E, et al. Altered structural brain asymmetry in autism spectrum disorder in a study of 54 datasets[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 4958.
- [31] CSERNANSKY J G, WANG L, SWANK J, et al. Preclinical detection of Alzheimer's disease: Hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly[J]. *NeuroImage*, 2005, 25 (3): 783-792.

#### 作者简介:



张玲玉(1996-),女,硕士研究生,研究方向:医学图像分析, E-mail: lyzhang21@lzu.edu.cn。



王雅琳(1972-),男,教授,研究方向:脑成像、计算机视觉、机器学习和统计模式识别。



赵子阳(1996-),男,博士研究生,研究方向:情感计算、医学影像分析。



黄文静(1993-),女,博士研究生,研究方向:脑外伤。



郑炜豪(1989-),男,研究员,研究方向:人脑早期发育轨迹建模。



姚志军(1977-),男,教授,研究方向:生物医学影像数据处理、普适情感计算、计算机应用技术、人工智能、机器学习。



胡斌(1965-),通信作者,男,教授,研究方向:情感计算、普适计算、心理生理计算、人工智能, E-mail: bh@lzu.edu.cn。

(编辑:王静)