

Различение больных шизофренией и здоровых испытуемых на основе морфометрических показателей коры головного мозга методами машинного обучения

Николай Луцяк^{1,2}, Александр Томышев⁴, Михаил Беляев^{3,2},
Юлия Додонова², Василий Каледа⁴ и Ирина Лебедева⁴

¹ МФТИ (ГУ)

² ИПИ РАН

³ Сколтех

⁴ ФГБНУ НЦПЗ

nikolay.lutsyak@phystech.edu

Аннотация В настоящее время классификация психиатрических заболеваний, в том числе шизофрении, на основе данных нейровизуализации практически не производится. В тех случаях, когда для такой классификации всё же используются МРТ-изображения, анализироваться могут как отдельные воксели, так и целые регионы мозга, выделенные на основе стандартных атласов. В данном исследовании мы провели сравнение качества классификации шизофрении и нормального развития на основе четырех атласов: двух анатомических и двух функциональных. Сравнительный анализ показал, что признаки, выделенные на основе функциональных атласов, не превосходят по информативности для задачи классификации наборы признаков на основе анатомических атласов. Для анатомических атласов было выявлено, что детализация зонирования повышает качество классификации. Более того, данный результат был подтвержден при оценке качества классификации на независимом наборе данных. Кроме того, мы подтвердили гипотезу о том, что наиболее значимыми являются толщины зон коры головного мозга.

1 Введение

Шизофрения – это сложное психиатрическое заболевание. Несмотря на то, что оно имеет под собой биологическую основу, в настоящее время диагностика опирается в основном на клинические проявления. В связи с этим, дополнительные объективные измерения, биомаркеры [1], могли бы служить неплохой основой для уточнения диагнозов и дальнейшего контроля протекания болезни.

Так как речь идет о заболеваниях мозга, то логично в качестве биомаркеров использовать информацию о структурных изменениях мозга, выявляемых по данным нейровизуализации. В исследовании [2] приведен срав-

нительный анализ различных подходов к генерации признаков, используемых при различении психиатрических групп. Для большинства заболеваний преимущественно используются структурные МРТ снимки, однако анализируются и другие модальности (диффузионно-тензорная и функциональная МРТ). При этом единицей анализа могут быть отдельные воксели или целые регионы мозга (морфометрический подход).

При различении групп с различными заболеваниями большинство современных исследований использует статистический подход [3], базируясь при этом либо на повоксельном анализе, либо на морфометрических признаках, выделенных на основе только одного атласа [2]. Работы, в которых для различения психиатрических групп использовались методы предсказательного моделирования, немногочисленны.

В рамках группового анализа крупнейшее на сегодняшний день исследование нейровизуализационных данных при шизофрении [4] использует структурные МРТ-изображения для порядка 2000 больных шизофренией и 2500 здоровых контрольных испытуемых. Статистическое сравнение этих двух групп показало, что наиболее значимыми являются различия между больными шизофренией и здоровыми испытуемыми в толщинах зон, расположенных во фронтальной, затылочной и височной областях коры головного мозга. При этом статистически значимыми оказались различия практически во всех зонах, а информация о толщинах зон оказалась полезней, чем о площадях поверхности и объемах тех же регионов.

В настоящей работе с использованием методов машинного обучения исследуется и сравнивается качество классификации больных шизофренией и здоровых испытуемых на основе морфометрических признаков, полученных с помощью различных атласов (*Desikan* [5], *Destrieux* [6], *Yeo* [7]). Важно, что модель, построенная и обученная на одном наборе данных, была протестирована на независимых данных из открытых источников [8].

2 Постановка задачи

В данной работе мы решаем две задачи. Во-первых, используя различные методы классификации и наборы морфометрических признаков, мы сравниваем стандартные атласы мозга с точки зрения их информативности в задаче различения групп здоровых испытуемых и больных шизофренией. Во-вторых, мы тестируем построенную и обученную на одном наборе данных модель на независимом наборе данных из международного исследования.

3 Описание данных

3.1 Данные Научного центра психического здоровья

Выборка. Выборку составили 46 мужчин, больных юношеской приступообразной шизофренией (код диагноза F20 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра; средний возраст 22.2 ± 3.2 года) и 54

психически здоровых мужчин (средний возраст 22.4 ± 2.9 года). В исследование вошли пациенты с длительностью болезненного процесса не более 5 лет, перенесшие первый или повторный психотический приступ.

Сбор данных. МРТ исследования проводились на МР томографе Achieva Philips (Голландия), с напряженностью магнитного поля 3.0 Тесла, оснащенном градиентной системой DualQuasar и 8-ми канальной приемной радиочастотной катушкой для головы в НИИНДХиТ согласно договору между ФГБНУ НЦПЗ и НИИНДХиТ (отдел лучевых методов диагностики, руководитель – д.м.н., профессор Ахадов Т.А.).

Для получения структурных изображений было проведено изотропное T1-взвешенное сканирование с покрытием всей головы. Использовалась последовательность турбо-полевого эхо (TR = 8.2 мс, TE = 3.7 мс, угол поворота = 80, поле обзора (FOV) 240 мм, размер воксела $0.83 \times 0.83 \times 1.0$ мм, межсрезовое расстояние 0).

Обработка данных. T1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer 5.3.0 для получения детальных анатомических реконструкций каждого испытуемого. Для каждого испытуемого были получены:

1. показатели толщины, площади и объема серого вещества для сегментов коры больших полушарий согласно атласам *Desikan*, *Destrieux*, *Yeo*, краткая информация представлена в **Таблице 1**;
2. показатели объема серого вещества для 7 подкорковых образований (таламус, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, гиппокамп и миндалина).

Таблица 1: Описание атласов

Тип	Атлас	Сегментация коры, зон(ы)	Общее число признаков
Анатомический	Desikan	34	269
	Destrieux	74	509
Функциональные сети	Yeo7Networks	7	113
	Yeo17Networks	17	173

3.2 Независимые валидационные данные

В качестве данных для валидации модели мы используем данные из открытых источников [8], более подробное описание данных можно найти в исследовании [9].

Выборка. Выборку составили 19 мужчин и 4 женщины больных шизофренией (диагноз поставлен по DSM-IV; средний возраст 24.2 ± 3.7), а также по 10 психически здоровых мужчин и женщин (средний возраст 20.7 ± 5.1). Длительность болезненного процесса пациентов составляет 4.79 ± 2.98 .

Сбор данных. МРТ исследование проводилось на МР томографе Siemens 3T TIM Trio, с напряженностью магнитного поля 3.0 Тесла в Медицинской школе Вашингтонского университета.

Для получения структурных изображений было проведено T1-взвешенное сканирование с покрытием всей головы (TR = 2400 мс, TE = 3.16 мс, $flip = 8^\circ$, размер воксела $1.0 \times 1.0 \times 1.0$ мм).

Обработка данных. T1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer 4.1.0 для получения детальных анатомических реконструкций каждого испытуемого. Для каждого испытуемого были получены показатели толщины серого вещества для сегментов коры больших полушарий согласно атласам *Desikan* и *Destrieux*.

4 Методы

4.1 Метрики качества

Мы решаем задачу классификации для двух классов. Пусть y_i – истинная метка класса i -го объекта, а \tilde{y}_i – метка, предсказанная классификатором.

$$y_i = \begin{cases} 1, & \text{для больных шизофренией} \\ 0, & \text{для группы контроля.} \end{cases}$$

Тогда для выборки из n объектов определяются следующие метрики:

Точность	Чувствительность	Специфичность
$\frac{\sum_{i=1}^n \mathbf{I}(y_i = \tilde{y}_i)}{n}$	$\frac{\sum_{i=1}^n \mathbf{I}(y_i = \tilde{y}_i y_i = 1)}{\sum_{i=1}^n \mathbf{I}(y_i = 1)}$	$\frac{\sum_{i=1}^n \mathbf{I}(y_i = \tilde{y}_i y_i = 0)}{\sum_{i=1}^n \mathbf{I}(y_i = 0)}$

Все метрики принимают значения от 0 до 1, где 1 – наилучшее значение.

4.2 Кросс-валидация

Для разбиения данных на обучающую и тестовую выборки мы используем кросс-валидацию на 5 частей с сохранением баланса классов.

4.3 Классификаторы

Предварительный анализ выявил, что логистическая регрессия показывает лучшее качество по сравнению с методом опорных векторов с радиальным ядром, случайным лесом и градиентным бустингом. Поэтому при проведении экспериментов мы использовали **логистическую регрессию с l_2 регуляризацией**. Параметр регуляризации выбирается в логарифмическом масштабе на отрезке $[10^{-4}, 10^4]$ с помощью описанной выше кросс-валидации, оптимизируемая метрика – точность.

5 Эксперименты

5.1 Сравнительный анализ атласов

Генерация признаков. Исследование проводилось для 4 атласов: *Desikan*, *Destrieux*, *Yeo7Networks*, *Yeo17Networks*. В каждом атласе рассматриваются следующие наборы признаков:

- Все признаки
- Толщины зон коры
- Объемы зон коры
- Площади поверхности зон коры

При этом дополнительно было исследовано качество классификации только на основе толщин зон из префронтальной коры для атласов *Desikan* и *Destrieux*.

Оценка качества. Для описанной в разделе 4.3 модели мы оцениваем качество классификации по описанным метрикам качества. Результаты оказались чувствительны к разбиению выборки на обучающую и тестовую из-за малого числа объектов. Для корректной оценки использовалось усреднение по различным разбиениям.

5.2 Валидация на внешних данных

Генерация признаков. В данной части исследования в качестве признаков мы использовали толщины зон коры для атласов *Desikan* и *Destrieux*.

Оценка качества. Для классификатора (4.3) с оптимальными параметрами, найденными для данных из НЦПЗ, мы оценивали значение метрик качества на внешних валидационных данных. При этом для оценивания стабильности результатов обучение классификатора проводилось на различных подвыборках первого датасета.

6 Результаты

6.1 Сравнительный анализ информативности атласов мозга

Результаты оценки качества предсказания (в терминах различных метрик) представлены на **Рис. 1** для различных атласов и наборов признаков. Исходя из данного графика, можно сделать следующие выводы:

1. Для анатомических атласов детализация зонирования повышает точность и чувствительность классификации.
2. Атласы на основе функциональных сетей показывают качество, сопоставимое с анатомическими атласами независимо от количества зон.
3. Классификация по толщинам зон дает результаты заметно лучшие, чем классификация по объемам и площадям зон коры.

- Для менее подробного атласа толщины зон из префронтальной коры дают небольшой выигрыш в качестве, хотя для более подробного ситуация противоположна. Поэтому сложно сделать вывод, имеет ли место значительное превосходство префронтальных зон с точки зрения качества классификации шизофрении и нормального развития.

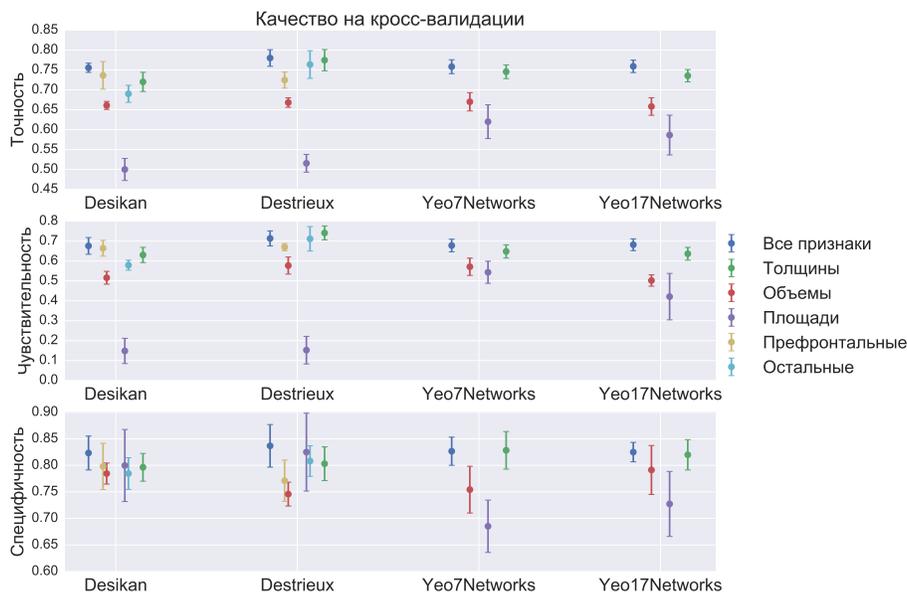


Рис. 1: Результаты оценки качества классификации по выбранным метрикам

Как мы видим, точность классификации оказывается порядка 75 – 80%, то есть в среднем около 20 – 25 объектов из 100 оказываются классифицированы неверно. Так как качество сильно зависит от разбиения на обучающую и тестовую выборки, то по запросу специалистов был проведен качественный анализ. Мы выявили по 4 объекта в каждом классе, которые почти при всех разбиениях были отнесены к противоположному классу. Эта информация представляет интерес для предметной области и будет изучена дополнительно.

6.2 Валидация на внешних данных

Результаты оценки качества модели на независимых внешних данных представлены на **Рис. 2**. Результаты подтверждают, что детализация зонирования в случае анатомических атласов повышает качество классификации.

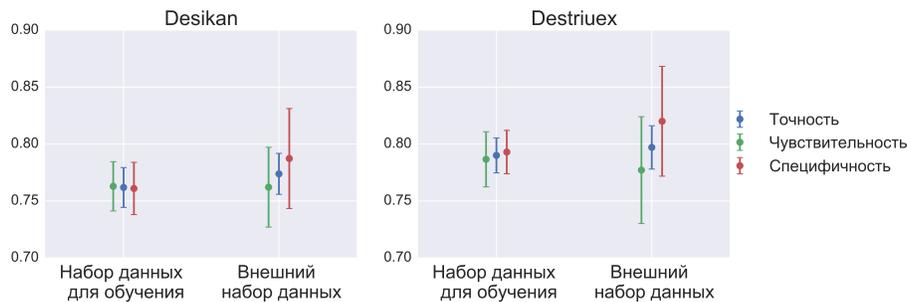


Рис. 2: Результаты оценки качества с помощью кросс-валидации при оптимальных параметрах классификатора

7 Выводы

В данной работе проведено сравнение различных наборов морфометрических признаков, выделенных на основе данных нейровизуализации, с точки зрения их информативности для задачи классификации больных шизофренией и здоровых добровольцев. В качестве признаков мы рассматривали толщину, объемы и площади поверхности зон коры, выделенных с использованием стандартных атласов: анатомических и функциональных.

Результаты показывают, что признаки, выделенные на основе функциональных атласов, не позволяют получить качество классификации, лучшее, чем для признаков на основе анатомических атласов. Для всех атласов толщины зон коры оказываются более информативными, чем их объемы и площади поверхности.

В целом построенные нами модели позволили получить достаточно высокое качество классификации (точность 0.75–0.80). Важно, что обученная на данных Научного центра психического здоровья модель была протестирована на независимом внешнем наборе данных и показала вполне сопоставимое качество классификации.

Благодарности

Исследование Н. Луцяка и Ю. Додоновой выполнено за счет гранта 17-11-01390 Российского научного фонда в ИППИ РАН.

Список литературы

1. Kyle Strimbu and Jorge A Tavel. What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(6):463, 2010.
2. Thomas Wolfers, Jan K Buitelaar, Christian F Beckmann, Barbara Franke, and Andre F Marquand. From estimating activation locality to predicting disorder: a review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57:328–349, 2015.

3. Sven Haller, Karl-Olof Lovblad, Panteleimon Giannakopoulos, and Dimitri Van De Ville. Multivariate pattern recognition for diagnosis and prognosis in clinical neuroimaging: state of the art, current challenges and future trends. *Brain topography*, 27(3):329–337, 2014.
4. Theo GM van Erp, Derrek P Hibar, Jerod M Rasmussen, David C Glahn, Godfrey D Pearlson, Ole A Andreassen, Ingrid Agartz, Lars T Westlye, Unn K Haukvik, Anders M Dale, et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the enigma consortium. *Molecular psychiatry*, 21(4):547–553, 2016.
5. Rahul S Desikan, Florent Ségonne, Bruce Fischl, Brian T Quinn, Bradford C Dickerson, Deborah Blacker, Randy L Buckner, Anders M Dale, R Paul Maguire, Bradley T Hyman, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on mri scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3):968–980, 2006.
6. Christophe Destrieux, Bruce Fischl, Anders Dale, and Eric Halgren. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*, 53(1):1–15, 2010.
7. BT Thomas Yeo, Fenna M Krienen, Jorge Sepulcre, Mert R Sabuncu, Danial Lashkari, Marisa Hollinshead, Joshua L Roffman, Jordan W Smoller, Lilla Zöllei, Jonathan R Polimeni, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology*, 106(3):1125–1165, 2011.
8. *Openfmri data*. <https://openfmri.org/dataset/ds000115/>.
9. Grega Repovš and Deanna M Barch. Working memory related brain network connectivity in individuals with schizophrenia and their siblings. *Frontiers in human neuroscience*, 6, 2012.