

Сравнение методов оценивания функциональной коннективности при решении задачи классификации фенотипов на основе сетевых структур головного мозга

Маргарита Бурова¹, Юлия Додонова² и Юрий Селивёрстов³

¹ Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»

² Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН

³ Научный центр неврологии (ФГБНУ НЦН)
mbburova@gmail.com, dodonova@iitp.ru

Аннотация Данная работа посвящена изучению эффективности различных методов построения функциональных сетей покоя для классификации фМРТ-снимков головного мозга здоровых людей и людей с болезнью Гентингтона. Мы использовали два атласа для выделения временных рядов для регионов мозга и семь методов для оценки функциональной коннективности. Далее с помощью трех классификаторов была произведена классификация для каждого из методов оценки коннективности. Качество классификации оценивалось с помощью параметра классификационной точности. Было выявлено, что метод касательных пространств, частичная корреляция и взаимная информация являются наиболее эффективными методами при решении задачи классификации.

Ключевые слова: фМРТ, функциональная коннективность, классификация

1 Введение

С момента своего появления метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) занял важное место в визуализации активности головного мозга человека как в фундаментальных исследованиях, так и в клинической практике. Метод фМРТ является одним из лидирующих и наиболее активно развивающихся в нейровизуализации, что объясняется его неинвазивностью и сравнительной доступностью. В результате проведения фМРТ получаются четырехмерные изображения временных рядов (три измерения в пространстве и одно измерение во времени) с относительно низким временным разрешением и высоким пространственным разрешением.

С помощью фМРТ можно оценивать колебания BOLD-ответа (blood oxygen level-dependent contrast - сигнала, зависящего от насыщенности крови кислородом) как при выполнении определенных тестов (парадигм), так и в состоянии покоя. Данные колебания, в свою очередь, выступают в качестве индикатора нейрональной активности. По данным ряда исследований,

BOLD-ответ лучше отражает нейронную активность, чем сигналы потенциалов поля, регистрируемые при электроэнцефалографии и магнитоэнцефалографии [8].

В результате проведения фМРТ генерируется большой массив данных. Для интерпретации этих данных используются различные подходы к анализу изображений. Большинство исследований, касающихся фМРТ, сфокусировано на обнаружении активации в различных регионах головного мозга. Но кроме активации в регионах интерес представляет и то, как эти регионы взаимодействуют между собой. Основным понятием, используемым в данной работе, будет функциональная связность, которая характеризует функциональные взаимодействия и скоординированную активацию различных участков головного мозга. С ее помощью возможно оценивать течение различных заболеваний нервной системы [3]. Так, результаты некоторых исследований показывают, что изменения в функциональных связях головного мозга отмечаются при болезни Альцгеймера [6], шизофрении [4], аутизма [9] и многих других.

Существует несколько подходов к оценке функциональной связности. Все они дают различные результаты, так как основаны на разных математических методах измерения взаимосвязей [11]. Отсюда вытекает проблема выбора наилучшего подхода в контексте решения той или иной задачи.

Настоящее исследование посвящено изучению выбора наилучшего метода для использования при решении задачи классификации. Основной целью явилось определить классификационную точность при решении задачи на данных, полученных с помощью различных подходов анализа функциональной связности.

На данный момент в нескольких исследованиях уже было проведено сравнение таких методов как корреляция, частичная корреляция и метод касательных пространств. Было выявлено, что частичная корреляция является наименее эффективным методом. А метод касательных пространств, напротив, оказался наиболее удачным для решения задачи классификации.[1]

В целом, на данную тему практически отсутствуют исследования: в большинстве работ, касающихся функциональной связности, используется заранее выбранный метод или сравнивается 2-3 близких метода (например, корреляция и частичная корреляция).

2 Методы

2.1 Данные

В качестве используемых данных были взяты результаты обследования 32 человек. Из них 15 человек были здоровыми добровольцами (контрольная группа), а 17 — симптомными носителями мутации болезни Гентингтона, при этом у носителей мутации не было структурных изменений головного мозга, не связанных с этим заболеванием.

Болезнь Гентингтона характеризуется неуклонно прогрессирующими двигательными расстройствами, а также нарушениями в когнитивной и поведен-

ческой сферах.

В контрольную группу вошли клинически здоровые люди, у которых отсутствовали проявления болезни Гентингтона в семейном анамнезе.

Субъектам из обеих групп было проведено фМРТ-исследование без предъявления парадигм (фМРТ покоя) на аппарате Magnetom Avanto (Siemens, Германия) в ФГБНУ "Научный центр неврологии". Полученные снимки обладали следующими характеристиками:

- Размер полученной матрицы 64×64 ;
- $TR = 3750$ мс;
- Толщина среза 3 мм;
- Угол наклона 90 градусов;
- Всего было сделано 100 снимков для каждого человека.

2.2 Выделение временных рядов

В целях снижения размерности данных и улучшения интерпретации полученных результатов, функциональные связи оценивались не между отдельными вокселями, а между целыми регионами головного мозга (ROIs -Regions of Interest). Интересующие регионы головного мозга можно выделить с использованием стандартных атласов или с помощью анализа структуры исходных данных. В нашем исследовании использовалось два метода. Во-первых, был использован структурный атлас "Harvard-Oxford разработанный на основе снимков головного мозга 36 людей. Во-вторых, был использован вероятностный атлас MSDL. MSDL выделяет атлас на основе межсубъектного моделирования и использует пространственную пенализацию для определения смежных регионов [1]. Для выделения временных рядов идентифицировалось среднее значение сигнала для каждого вокселя (для неперекрывающихся карт головного мозга) или средневзвешенного значения для непересекающихся областей (для нечетких карт) [2].

2.3 Оценивание функциональной коннективности

Корреляция. Корреляция — простейший метод для оценки связи. Основная проблема полной корреляции заключается в том, что она показывает лишь маргинальную связь между областями, поэтому не может быть использована для получения истинной прямой связи между ними. При использовании данного метода, исследователи часто идентифицируют значительные связи между большим числом пар узлов в сетях головного мозга. Однако трудно понять, какая из этих значительных корреляций отражает истинные функциональные связи, а какие вызваны посторонними факторами [11].

Частичная корреляция. Преимущество частичной корреляции заключается в том, что она измеряет прямую связь между двумя регионами путем

оценки их корреляции после регрессирования эффектов со всех других регионов в сети. Значение частичной корреляции, равное нулю, означает отсутствие прямых связей между двумя областями, учитывая все остальные [11].

Обратная ковариационная матрица. В обычной матрице ковариаций отражаются как прямые, так и косвенные связи, что является несомненной проблемой. Ковариационные матрицы демонстрируют очень сильные связи между регионами, из которых тяжело выделить по-настоящему существующие прямые связи. Преимущество обратной ковариационной матрицы состоит в том, что она дает только прямые связи между регионами, поскольку содержит частичные ковариации, являющиеся ковариациями между двумя регионами, обусловленными всеми остальными. По сути, в данном методе, как и в предыдущем, основной идеей является нахождение частичных корреляций, однако здесь вычисления значений происходят другим образом: не с помощью рекурсивной формулы, а с помощью обращения матрицы ковариаций.[11].

Когерентность. Принцип данного метода исходит из анализа Фурье для временных рядов [12]. Для временного ряда $X(t)$ получается частота с помощью преобразования Фурье:

$$x(\lambda) = \sum_{t=1}^T x(t)e^{2\pi i\lambda(t-1)/T} \quad (1)$$

Здесь λ соответствует набору дискретных частот $[-\frac{T}{2} \dots \frac{T}{2}]$. Это преобразование приводит к ряду синусоидальных волн, которые характеризуются как амплитудой, так и фазой, в отличие от временных точек, которые характеризуются различными амплитудами. Спектр когерентности R_{xy} между двумя временными рядами $x(t)$ и $y(t)$ вычисляется путем попарного произведения их преобразований Фурье $x(\lambda)$ и $y(\lambda)$, нормированного на их соответствующие спектры мощности:

$$R_{xy}(\lambda) = \frac{x(\lambda)y(\lambda)^*}{\sqrt{x(\lambda)^2}\sqrt{y(\lambda)^2}} \quad (2)$$

Когерентность $C_{xy}(\lambda)$ использует амплитудную составляющую спектра когерентности для вычисления аналога ковариации для Фурье:

$$C_{xy}(\lambda) = |R_{xy}(\lambda)|^2 \quad (3)$$

Тест Гранджера. Основной идеей теста причинности Гранджера является предсказание будущих точек временного ряда по предыдущим [7]. Для

данного метода временные ряды моделируются как процесс линейной многовариантной векторной авторегрессии (MVAR):

$$x(t) = \sum_{i=1}^p A(i)x(t-i) + e(t) \quad (4)$$

При оценке связи между двумя вокселями получаются два уравнения следующего вида:

$$x(t) = \sum_{i=1}^p A(i)x(t-i) + e(t) + e_x(t), \text{cov}(e_x(t)) = \Sigma_x \quad (5)$$

$$y(t) = \sum_{i=1}^p A(i)y(t-i) + e(t) + e_y(t), \text{cov}(e_y(t)) = \Lambda_y \quad (6)$$

Затем мы принимаем $z(t) = [x(t) \ y(t)]$ и переходим к следующей модели:

$$z(t) = \sum_{i=1}^p A(i)z(t-i) + e(t) + e_z(t), \text{cov}(e_z(t)) = \Omega = \begin{bmatrix} \Sigma_z & C \\ C^T & \Lambda_z \end{bmatrix} \quad (7)$$

Отсюда мы получаем две меры, которые описывают, насколько хорошо временной ряд в одном регионе описывает временной ряд в другом регионе:

$$F_{x \rightarrow y} = \ln \left(\frac{|\Lambda_y|}{|\Lambda_z|} \right) \quad (8)$$

$$F_{y \rightarrow x} = \ln \left(\frac{|\Sigma_x|}{|\Sigma_z|} \right) \quad (9)$$

Взаимная информация. Взаимная информация между двумя временными рядами описывает количество информации, содержащееся в одной случайной величине относительно другой [10]. С ее помощью возможно определять как линейные, так и нелинейные зависимости [5]. В контексте данного метода связь между двумя рядами X и Y определяется следующим образом:

$$I(X; Y) = H(X) - H(X|Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y) \quad (10)$$

В данной формуле $H(X) = -E[\ln(p(x))]$ является энтропией X и $H(X|Y)$ - условной энтропией.

Касательные пространства. Данный метод построения матрицы связей базируется на принципе максимальной энтропии. Рассматривается, что ковариационные матрицы $(C_s)_{s=1}^n$ получаются из обобщенного матрично-гауссовского распределения со средней ковариационной матрицей C^* . Отклонение каждого C_s от C^* измеряется вложением касательного пространства к множеству несингулярных ковариаций в симметричные матрицы [13].

2.4 Классификаторы и валидация

Для решения задачи классификации использовался вектор признаков, построенный на основе матрицы коннективности. Он был получен путем разворачивания в вектор нижней треугольной части матрицы.

Были использованы следующие методы обучения: логистическая регрессия с l_2 регуляризацией, линейный метод опорных векторов и нелинейный метод опорных векторов. Выбор данных методов обусловлен тем, что они считаются наиболее эффективными для классификации на основании анализа функциональных сетей.[1]

Для оценки качества моделей использовалась 5-фолдовая кросс-валидация. То есть, данные разбивались на пять частей; на четырех проводилось обучение, а предсказание проводилось на пятой. Воспроизводимость результатов была обеспечена путем фиксации разбиений. Для оценки качества классификации использовали коэффициент классификационной точности.

2.5 Программная реализация

При анализе использовались Python 2.7.13, NumPy 1.11.3, Scikit-learn 0.18.1, Matplotlib 2.0.0, Nilearn 0.3.0, Nitime 0.7.

3 Результаты

Результаты применения алгоритма классификации фенотипов на основе сетевых структур головного мозга представлены в Таблицах 1 и 2.

Для атласа "Harvard-Oxford" лучший результат классификационной точности был достигнут при классификации линейным методом опорных векторов для вектора признаков, полученного с помощью частичной корреляции – 0.87. Также высокие результаты можно наблюдать у взаимной информации 0.84 и метода касательных пространств – 0.79.

Для вероятностного атласа MSDL лучший результат демонстрирует метод касательных пространств – 0.79 для всех классификаторов. Как и для предыдущего атласа, можно отметить высокие коэффициенты для взаимной информации и частичной корреляции.

Таблица 1. Классификационная точность для атласа "Harvard-Oxford". FC — полная корреляция, PC — частичная корреляция, Precision — обратная ковариация, Coherence — когерентность, GT — тест Гранджера, MI — взаимная информация, Tangent — касательные пространства.

	Linear SVM	Non-linear SVM	Log. Regression
FC	0.76 ± 0.15	0.76 ± 0.15	0.73 ± 0.17
PC	0.87 ± 0.12	0.84 ± 0.12	0.77 ± 0.12
Precision	0.79 ± 0.04	0.66 ± 0.14	0.81 ± 0.04
Coherence	0.69 ± 0.08	0.66 ± 0.08	0.75 ± 0.11
GT	0.5 ± 0.03	0.53 ± 0.03	0.44 ± 0.05
MI	0.84 ± 0.11	0.78 ± 0.14	0.82 ± 0.11
Tangent	0.79 ± 0.13	0.79 ± 0.13	0.79 ± 0.13

Таблица 2. Классификационная точность для атласа MSDL. FC — полная корреляция, PC — частичная корреляция, Precision — обратная ковариация, Coherence — когерентность, GT — тест Гранджера, MI — взаимная информация, Tangent — касательные пространства.

	Linear SVM	Non-linear SVM	Log. Regression
FC	0.69 ± 0.06	0.71 ± 0.06	0.72 ± 0.01
PC	0.78 ± 0.07	0.78 ± 0.07	0.75 ± 0.07
Precision	0.56 ± 0.11	0.34 ± 0.12	0.50 ± 0.04
Coherence	0.65 ± 0.12	0.59 ± 0.07	0.55 ± 0.07
GT	0.59 ± 0.06	0.56 ± 0.09	0.55 ± 0.03
MI	0.78 ± 0.07	0.78 ± 0.07	0.75 ± 0.08
Tangent	0.81 ± 0.11	0.81 ± 0.11	0.81 ± 0.11

4 Заключение

Метод фМРТ позволяет получить данные о функциональных связях головного мозга. На основе фМРТ-снимков возможно оценить функциональную коннективность и с ее помощью классифицировать людей с заболеваниями головного мозга.

В нашей работе были рассмотрены наиболее популярные методы оценки функциональной коннективности. Они были воспроизведены для фМРТ-снимков головного мозга людей с болезнью Гентингтона и для здоровых добровольцев. Для векторов признаков, полученных на основе матриц функциональной коннективности, мы решали задачу классификации с помощью трех классификаторов: линейного и нелинейного метода опорных векторов, а также с использованием логистической регрессии.

Анализ результатов показал, что в контексте классификации можно выделить следующие наиболее эффективные методы: метод касательных пространств, частичная корреляция и взаимная информация. Такие методы, как тест Гранджера и когерентность, не показали хороших результатов.

Следует отметить, что относительно эффективности метода касательных

пространств результаты подтверждают ранее проведенные исследования [1]. Кроме того, разброс результатов при использовании вероятностного атласа меньше, чем при использовании атласа "Harvard-Oxford".

В качестве возможного продолжения работы может быть расширение количества рассматриваемых методов, использование больших наборов данных, а также анализ эффективности методов для классификации других патологий.

Благодарности

Исследование проведено в Институте проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН (секции 2-4) при поддержке Российского научного фонда, проект 17-11-01390.

Список литературы

1. Abraham A., Milham M., Di Martino A., et al.: Deriving reproducible biomarkers from multi-site resting-state data: An Autism-based example. *NeuroImage* (2017)
2. Desikan R., Ségonne F., Fischl B., et al.: An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 968-980 (2006)
3. Fox M., Greicius M.: Clinical applications of resting state functional connectivity. *Frontiers in systems neuroscience*, 4-19(2010)
4. Garrity A., Pearlson G., McKiernan K., et al.: Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 450-457 (2007)
5. Gomez-Verdejo V., Martinez-Ramon M., Florensa-Vila J., et al.: Analysis of fMRI time series with mutual information. *Medical Image Analise*, 451-458(2012)
6. Greicius M.: Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *PNAS* (2004)
7. Kayser A., Sun F., D'Esposito M.: A comparison of Granger causality and coherency in fMRI-based analysis of the motor system. *Human Brain Mapping*, 3475-3494(2009)
8. Logothetis N., Pauls J., Augath M., et al.: Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 869-878 (2001)
9. Plitt M., Barnes K., Martin A.: Functional connectivity classification of autism identifies highly predictive brain features but falls short of biomarker standards. *NeuroImage: Clinical*, 359-366 (2015)
10. Shannon C.E: A mathematical theory of communication. (1948)
11. Smith S., Miller K., Salimi-Khorshidi G., et al.: Network modelling methods for FMRI. *NeuroImage*, 875-891 (2010)
12. Sun F., Miller, Esposito M., et al.: Measuring interregional functional connectivity using coherence and partial coherence analyses of fMRI data. *NeuroImage*, 647-658(2004)
13. Varoquaux G., Baronnet F., Kleinschmidt A., et al.: Detection of brain functional-connectivity difference in post-stroke patients using group-level covariance modeling. *Lecture Notes in Computer Science*, 647-658(2010)