

文章编号: 2095-4980(2019)01-0136-05

基于海马纹理特征的阿尔茨海默病早期识别

赵 坤¹, 丁艳辉^{*1}, 张增强^{2a}, 周 波^{2a}, 姚洪祥^{2b}, 王 盼^{2a},
冯 枫^{2a}, 郑元杰¹, 刘 勇³, 张 熙^{*2a}

(1. 山东师范大学 信息科学与工程学院, 山东 济南 250014; 2. 解放军总医院 a. 南楼神经内科;
b. 南楼放射科, 北京 100853; 3. 中国科学院 自动化研究所, 北京 100190)

摘 要: 阿尔茨海默病(AD)是一种神经退行性疾病。随着脑医学影像的发展, 对AD诊断的精确度也在进一步提高, 但对AD的诊断, 客观上仍缺少好的生物标记。为寻找到AD的更稳定的生物标记, 利用海马的影像组学特征对海马的信号强度、形状、灰度阶梯分布等特征进行刻画, 通过方差分析(ANOVA)和事后检验, 在统计学上寻找出正常对照(NC)、AD、轻度认知损害(MCI)之间存在差异的特征; 通过与被试的简易智能状况检查(MMSE)评分进行相关性分析, 找寻与MMSE评分相关性较高的特征; 利用支持向量机(SVM)构建一个对AD和NC分类的模型, 交叉验证得到的正确率为86%。结果表明, 海马的影像组学特征是一个很好的生物标记, 能对AD进行有效的早期识别。

关键词: 阿尔茨海默病; 海马; 影像组学特征; 支持向量机

中图分类号: TN911.7; R455

文献标志码: A

doi: 10.11805/TKYDA201901.0136

Early classification of Alzheimer's Disease based on hippocampal texture features

ZHAO Kun¹, DING Yanhui^{*1}, ZHANG Zengqiang^{2a}, ZHOU Bo^{2a}, YAO Hongxiang^{2b}, WANG Pan^{2a},
FENG Feng^{2a}, ZHENG Yuanjie¹, LIU Yong³, ZHANG Xi^{*2a}

(1. School of Information Science and Engineering, Shandong Normal University, Jinan Shandong 250014, China;
2a. Department of Internal Neurology; 2b. Radiology Department, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;
3. Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China)

Abstract: Alzheimer's Disease(AD) is a neurodegenerative disease. With the development of brain imaging, the accuracy of AD diagnosis has been well improved. However, there still lack of good markers to early diagnosis of AD. In order to find more stable biomarkers of AD, the hippocampus intensity, shape, grayscale gradient distribution and other characteristics are investigated by an Analysis Of Variance and post-hoc analysis so as to identify the alteration in AD and Mild Cognitive Impairment(MCI) in comparison to Normal Controls(NC). The results show that the Mini-Mental State Examination(MMSE) scores are significantly associated with the radiomic features of the bilateral hippocampus. The classification analysis with the Support Vector Machine(SVM) shows that an accuracy of 86% can be obtained with leaving one out cross validation, which indicates that the hippocampal texture might be taken as one of the potential markers for AD.

Keywords: Alzheimer's Disease; hippocampus; texture feature; Support Vector Machines

阿尔茨海默病(AD)是最常见的痴呆类疾病^[1], 具体表现为认知功能的下降和情景记忆、推理、语言能力、空间注意、运动等功能的减退。AD 对患者本人以及患者的家庭成员造成了极大的经济和精神压力, 对社会造成了很大的负担。到目前为止, 还没有有效的药物治疗这种疾病。轻度认知损害(MCI), 是介于正常人和 AD 之间的一种病态, 每年约有 10%~15%的 MCI 会转化为 AD^[2], 而在正常的老年人中, 每年大约有 1%~2%的老年人转化

收稿日期: 2018-06-27; 修回日期: 2018-10-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81471120); 山东省重点研发计划资助项目(2017GGX10112); 山东省高等学校科技计划资助项目(J15LN24)

*通信作者: 丁艳辉 email: yanhui@126.com; 张 熙 email: zhangxi@301hospital.com.cn

成 AD。如果对 MCI 进行人为的干预和治疗,可以延缓 MCI 的进程,若是找到若干个稳定的生物标记可以刻画 AD 的病变过程,尽早发现早期 AD 患者,是非常有实际临床意义的研究。

在过去 10 年中,有大量关于 AD 和 MCI 早期生物标记的研究^[3-4]:利用多种模态的磁共振影像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)对 AD 和 NC 进行分类,目前可以得到 80%~90%的准确率^[5-7]。海马是人类大脑中的一个重要组织,与人类的记忆等行为学有很大关系。在 AD 的发展过程中,海马和海马旁回是最早受影响的区域,也是受影响最大的区域^[8-9]。研究表明,内侧颞叶萎缩是 AD 病变过程中一个很好的生物标记,而海马萎缩是鲁棒性最强的特征^[10]。海马的体积是一个很好的生物标记,可以利用海马体积的变化去区分 AD 和正常人^[11-13]。最近几项研究也同时强调了海马结构的改变可以作为早期 AD 的影像学标记^[11-15]。在图像分析中,“纹理”可理解为一组图像属性,涉及图像的粗糙度、平滑度和图像的其他特征等直观概念。影像组学是一类纹理分析方法,可定量描述图像的细微变化特征,目前已成功用于肿瘤的分级等研究中^[16],在 AD 的研究中也有报道^[15,17]。

本文旨在探索脑内海马结构的影像组学特征是否可作为一个潜在的生物标记去刻画 AD 和 MCI 的特征变化,进一步明确是否可以有效区分正常人与 AD。

1 数据

所有受试者均来自解放军总医院门诊就诊患者、社区及网上招募的志愿者。受试者均接受甲状腺功能、叶酸、维生素 B12、同型半胱氨酸、头部常规 MR/CT 等检查。有甲状腺功能低下、叶酸、维生素 B12 缺乏等代谢疾病,MR/CT 证实有脑梗塞或脑出血、抑郁症、癫痫、精神病、帕金森病等神经精神疾病者均排除。纳入研究的受试者分为 AD 组、MCI 组和 NC 组。

AD 组入组标准:符合国际疾病分类第十版(ICD-10)关于 AD 的诊断标准;临床痴呆量表(Clinical Dementia Rating, CDR)检查为 1~2 分;Hachinski 缺血指数 <4 分。NC 组入组标准:无记忆力下降主诉;CDR 评分为 0。入组的受试者均接受简易智能状况检查(MMSE),听觉词语学习测试,并签署知情同意书。100 例被试者包括:32 个正常人,28 个 MCI,40 个 AD,具体的年龄、性别和认知能力评分情况见表 1。

磁共振数据采集:采用 GE Signa 3.0T 超导型磁共振仪,结构成像采集采用 MPRAGE 序列,参数设置:重复时间 2 000 ms,回波时间 2.6 ms,翻转时间 1 100 ms,翻转角 9°,矩阵为 256×256,层厚 1 mm,矢状位扫描 192 层,分辨力 0.94 mm×0.94 mm×1.2 mm。并嘱咐被试者在扫描过程中安静、闭眼、保持身体任何部位不动。

表 1 被试者信息

Table 1 Information of subjects

	NC	MCI	AD	<i>p</i>
male/female	20/12	15/13	14/26	0.057
age	70.0±7.0	75.0±8.3	71.6±9.4	0.059
MMSE	28.0±1.1	27.0±1.8	19.6±4.5	<0.001

2 研究方法

2.1 海马的分割与特征提取

被试的原始数据是 DICOM 数据,利用 Brant 转化为 Nifti 格式数据。为得到个体的海马结构,采用一种基于个体空间的海马自动分割方法^[18]。得到个体海马之后,对海马的影像组学特征进行提取。本文采用的特征包括 4 部分:a) 强度特征;b) 形状特征;c) 纹理特征;d) 对图像进行小波变换,进一步得到的小波特征。在海马的左右两侧分别得到了 504 个特征^[16]。其中海马的形状特征在小波变换的每个频段上一样,为了后续研究,去除重复出现的和高度相关的特征。

2.2 差异性分析和相关性分析

采用方差分析,对提取的海马特征在 NC,AD,MCI 上分析计算统计学上的差异。由于年龄和性别会导致海马特征发生一些变化,在分析之前,需要利用线性回归模型去除这些影响因素。方差分析之后,为了避免犯统计学上的第一类错误,采取 Bofferroni 校正, p 值小于 $0.01/N$ (N 为特征数目)。在方差分析的基础上,对在统计学上存在差异的特征进一步做事后(post-hoc)检验,本文选用的 post-hoc 方法为双样本 t 检验,可以得到特征在任意两类之间的差异性情况。对于以上 3 组存在差异的特征,计算 MCI 和 AD 组患者的特征与 MMSE 的 Pearson 相关系数($p<0.01$)。

2.3 分类分析

利用支持向量机(SVM),对 AD 和 NC 进行分类,SVM 是一个广泛用于医学图像分类的算法,对小样本分类有非常好的性能。但 SVM 有一个明显的缺点,如果特征数目过度高于样本数,可能发生拟合,即在训练集上准确度非常高,但在测试集上的准确度却非常低,所以需要有一个特征选择算法用于降低特征的维数。本文采用基于 t 检验的特征选择算法,通过计算每一个特征的统计 T 值,对特征进行排序,能够有效提高分类准确度。同时利用留一法进行交叉验证,统计分类器的准确度。该分类器分为两层循环,外层循环将数据分为训练集和测试集,测试集用于计算分类器的准确度。内层循环将训练集进一步分为训练集和测试集,利用交叉验证和网格搜索选择 SVM 的参数^[5]。

分类器评价指标为准确度(Accuracy, ACC),特异性(Specificity, SPE),敏感性(Sensitive, SEN),定义如下:

$$ACC = \frac{P_T + N_T}{P_T + N_T + P_F + N_F} \quad (1)$$

$$SPE = \frac{N_T}{N_T + P_F} \quad (2)$$

$$SEN = \frac{P_T}{P_T + N_F} \quad (3)$$

式(1)~(3)中: P_T 表示将病人正确地判断为病人; N_T 表示将正常人正确地判断为正常人; N_F 表示将病人错误地判断为正常人; P_F 表示将正常人错误地判断为病人。数据分析流程如图 1 所示。

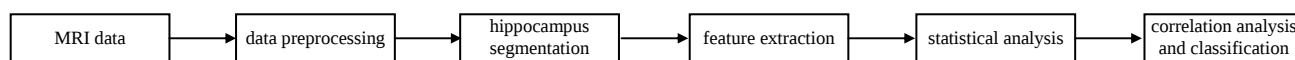


Fig.1 Process of data analysis

图 1 数据分析流程图

3 结果及讨论

通过差异性分析,发现在左侧海马有 25 个特征在 3 组之间有显著差异,在右侧海马有 21 个特征在 3 组间存在差异,同时,有 15 个特征,在左右两侧海马均有差异($p < 0.01/N$)。这些特征大部分属于海马的纹理特征,主要反映海马的灰度分布情况发生了很明显的变化。同时有少数的形状特征在 3 组之间存在差异,包括体积、表面积、体积和表面积的比值。这说明在不同组的被试之间,海马在萎缩过程中,体积和形状都发生了比较显著的变化,见图 2(前四列为左侧,后四列为右侧,取 $-\lg(p)$,从左到右分别是方差分析值、NC-MC 的差异、AD-NC 的差异、AD-MC 的差异)。对于上述存在差异的特征,通过相关性分析,发现左侧有 23 个特征与 MMSE 相关,右侧有 16 个特征与 MMSE 相关,并且 1 个特征在两侧海马均与 MMSE 相关($p < 0.01$),具体情况见图 3。

MMSE 评分,是一个衡量人的认知能力的量表,与 MMSE 相关的一些特征,可能是患者在病变过程中发生变化最明显的特征。这些特征可以更好地帮助研究海马和认知的关系,尤其是海马形态学和认知的关系。

为了验证这些影像组学特征是否可作为 AD 的生物标记,本文利用支持向量机对 NC 和 AD 进行分类,采用留一法对分类器的准确度进行验证,在选择 131 个特征时,得到准确率 $ACC=0.86$; 特异性 $SPE=0.84$; 敏感性 $SEN=0.88$; 受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线下面积(Area Under Curve, AUC)为 0.89(见图 4)。值得注意的是,虽然本文提出的方法,在 AD 和 NC 分类上有较高的准确率,但本文的研究受限于所采用的自动分割方法的准确率;本文采用的分类器验证方法为 LOOCV,该方法可能会导致一定程度的过拟合,这是未来研究需要注意的问题。另外本研究的结果是基于单个中心的样本,方法和特征的有效性也需要未来多中心大样本的纵向数据来验证。

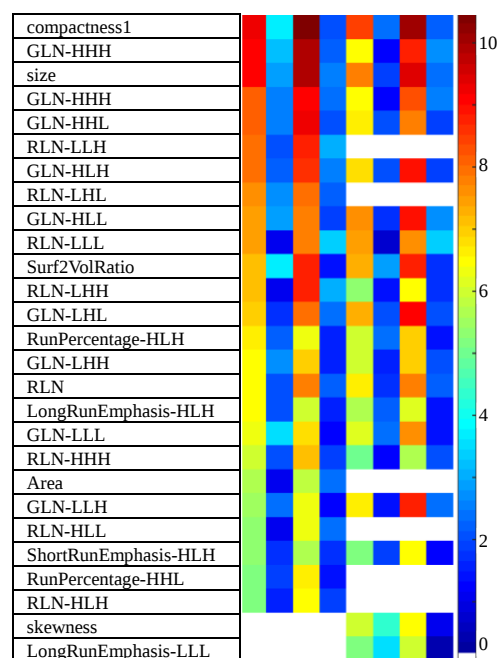


Fig.2 Results about difference analysis

图 2 差异性分析结果

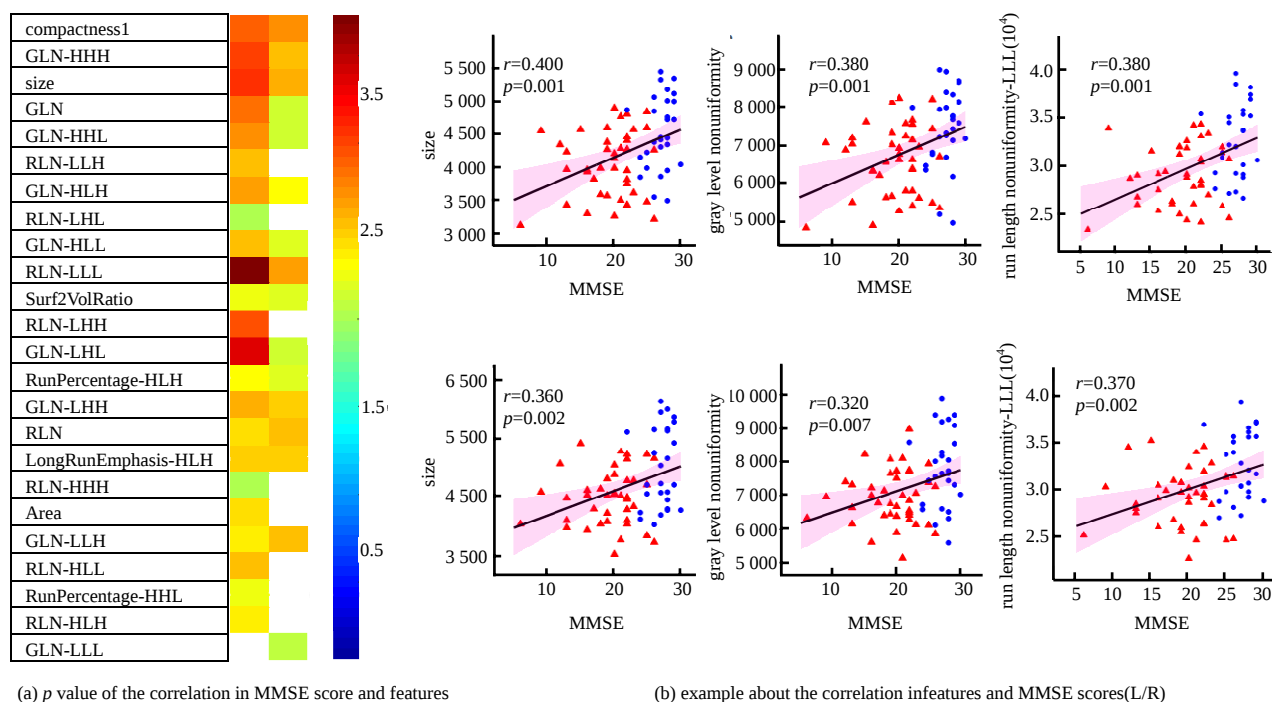


Fig.3 Correlation about features and MMSE
图 3 影像组学特征与 MMSE 相关性示意图

4 结论

本文通过特征的差异性分析、特征与认知的相关性分析及利用特征进行分类分析三个层面验证了影像组学特征对研究 AD 的疾病严重程度与早期识别的有效性。实验结果表明: AD 和正常人具有差异的影像组学特征基本上都与 MMSE 存在相关性,并且利用这些特征对 NC 和 AD 进行分类,可以得到 86% 的准确率,ROC 曲线的 AUC 为 0.89。这些结果表明,海马的纹理特征可以作为一种很好的生物标记去刻画海马的特性,并且可以帮助人们跟踪海马在 AD 中的异常变化。因此,可以推断研究选用的纹理特征对于海马来说可能是一个很好的生物标记,对以后 AD 的早期诊断有一定的借鉴性。本研究为 AD 的早期识别提供了新思路,其所代表的生物学意义、与认知功能的关系,以及在 AD 发展中的变化鲁棒性也值得进一步探讨。

参考文献:

- [1] QUERFURTH H W, LAFERLA F M. Alzheimer's disease[J]. The New England Journal of Medicine, 2010(362):329-344.
- [2] PETERSEN R C, KNOPMAN D S, BOEVE B F, et al. Mild cognitive impairment: ten years later[J]. Archives of Neurology, 2009, 66(12):1447-1455.
- [3] GUO Y, ZHANG Z Q, ZHOU B, et al. Grey-matter volume as a potential feature for the classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: an exploratory study[J]. Neurosci Bull, 2014, 30(3):477-489. doi:10.1007/s12264-013-1432-x.
- [4] HAMPEL H, BURGER K, TEIPEL S J, et al. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association, 2008, 4(1):38-48. doi:10.1016/j.jalz.2007.08.006.
- [5] BEHESHTI I, DEMIREL H. Feature-ranking-based Alzheimer's disease classification from structural MRI[J]. Magnetic Resonance Imaging, 2016, 34(3):252-263. doi:10.1016/j.mri.2015.11.009.
- [6] JIE B, ZHANG D, CHENG B, et al. Manifold regularized multitask feature learning for multimodality disease classification[J]. Human Brain Mapping, 2015, 36(2):489-507. doi:10.1002/hbm.22642.

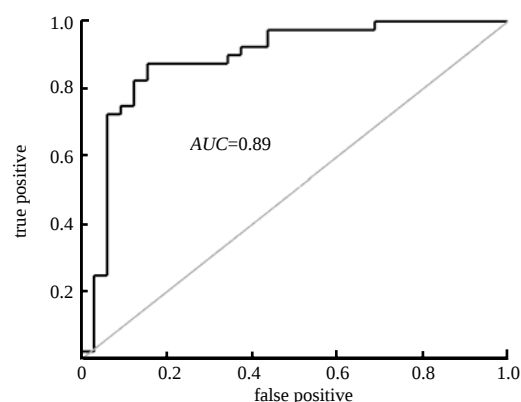


Fig.4 ROC curve about classification analysis
图 4 ROC 曲线

- [7] RITTER K,SCHUMACHER J,WEYGANDT M,et al. Multimodal prediction of conversion to Alzheimer's disease based on incomplete biomarkers[J]. Alzheimer's & Aementia, 2015,1(2):206–215. doi:10.1016/j.dadm.2015.01.006.
- [8] BRAAK H,BRAAK E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes[J]. Neurobiology of Aging, 1995,16(3):271–278. doi:10.1016/0197-4580(95)00021-6.
- [9] PASQUINI L,SCHERR M,TAHMASIAN M,et al. Link between hippocampus' raised local and eased global intrinsic connectivity in AD[J]. Alzheimer's & Dementia:the Journal of the Alzheimer's Association, 2015,11(15):475–484. doi:10.1016/j.jalz.2014.02.007.
- [10] EZZATI A,KATZ M J,ZAMMIT A R,et al. Differential association of left and right hippocampal volumes with verbal episodic and spatial memory in older adults[J]. Neuropsychologia, 2016,93(Pt B):380–385. doi:10.1016/j.neuropsychologia. 2016.08.016.
- [11] BAI F,ZHANG Z,WASTON D R,et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment[J]. Biol Psychiatry, 2009,65(11):951–958. doi:10.1016/j. biopsych. 2008.10.017.
- [12] GUO X,WANG Z,LI K,et al. Voxel-based assessment of gray and white matter volumes in Alzheimer's disease[J]. Neuroscience Letters, 2010,468(2):146–150. doi:10.1016/j.neulet.2009.10.086.
- [13] YE B S,SEO S W,KIM C H,et al. Hippocampal and cortical atrophy in amyloid-negative mild cognitive impairments: comparison with amyloid-positive mild cognitive impairment[J]. Neurobiology of Aging, 2014,35(2):291–300. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.017.
- [14] SORENSEN L,LGEL 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. doi:10.1002/hbm.23091.
- [15] ORENSEN L,LGEL C,PAI A,et al. Differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using structural MRI cortical thickness,hippocampal shape,hippocampal texture,and volumetry[J]. Neuroimage Clinical, 2017, (13):470–482. doi:10.1016/j.nicl.2016.11.025.
- [16] AERTS H J,VELAZQUEZ E R,LEIJENAR R T,et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J]. Nature Communications, 2014,5(1):4006. doi:10.1038/ncomms5006.
- [17] FENG F,WANG P,ZHAO K,et al. Radiomic features of hippocampal subregions in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2018(10):290. doi:10.3389/fnagi.2018.00290.
- [18] HAO Y F,WANG T Y,ZHANG X Q,et al. Local Label Learning (LLL) for subcortical structure segmentation:application to hippocampus segmentation[J]. Human Brain Mapping, 2014,35(6):2674–2697. doi:10.1002/hbm.22359.

作者简介:



赵 坤(1994–), 男, 山东省德州市人, 在读硕士研究生, 主要研究方向为医学影像分析。
email:kunzhao2017@hotmail.com.

周 波(1978–), 男, 山西省大同市人, 博士, 副主任医师, 主要研究方向为老年期认知障碍疾病的临床和神经影像。

王 盼(1985–), 女, 天津市人, 博士, 主治医师, 主要研究方向为认知障碍相关退行性疾病的基础及临床研究。

郑元杰(1976–), 男, 山东省德州市人, 博士, 教授, 主要研究方向为医学影像分析及应用。

刘 勇(1981–), 男, 山东省枣庄市人, 研究员, 主要研究方向为医学影像分析及临床应用。

丁艳辉(1981–), 男, 山东省枣庄市人, 副教授, 主要研究方向为医学影像分析。

张增强(1975–), 男, 湖北省随州市人, 博士, 副主任医师, 主要研究方向为认知障碍性疾病的诊治。

姚洪祥(1978–), 男, 河南省南皮县人, 博士, 副主任医师, 主要研究方向为神经影像学。

冯 枫(1981–), 女, 河北省衡水市人, 博士, 主治医师, 主要研究方向为认知障碍疾病的诊治。

张 熙(1960–), 男, 山西省大同市人, 博士, 主任医师, 主要从事神经系统疾病的诊疗, 睡眠障碍及睡眠相关病患的临床诊疗, 针对阿尔茨海默病发病前期临床特点的脑结构和脑功能影像学特点及早期干预的临床研究。