



# 脑影像智能分析

张道强\*, 朱旗, 郝小可, 邵伟, 王明亮, 黄嘉爽, 黄硕

南京航空航天大学计算机科学与技术学院, 南京 211106

\* 通信作者. E-mail: dqzhang@nuaa.edu.cn

收稿日期: 2017-12-19; 接受日期: 2018-04-18; 网络出版日期: 2018-05-14

国家优秀青年科学基金 (批准号: 61422204) 和国家自然科学基金项目 (批准号: 61473149) 资助

**摘要** 近年来,“脑科学计划”吸引了各国政府和公众的广泛关注. 脑影像技术是研究脑科学的重要工具之一,然而由于脑影像数据所固有的高维度、多模态、异构和时变等特性,对其进行快速有效分析是当前研究的热点之一. 在本文中,首先简要介绍脑影像分析的基本方法,接着回顾作者及其团队近几年在多模态影像数据融合、脑网络构建及其分析、脑影像基因关联分析、脑影像校准等方面的工作,并重点介绍在脑疾病早期诊断以及脑解码领域的应用.

**关键词** 脑科学计划, 脑影像, 脑疾病诊断, 脑解码, 多模态

## 1 引言

近年来,随着信息化在医学领域的不断深入,生物医疗行业的大数据急剧膨胀,整合复杂数据、分析生物致病机制并进一步应用于精准医疗已经成为全球科技界、卫生界和工业界关注的热点<sup>1)</sup>. 美国政府先后开展了“脑活动图谱计划”<sup>2)</sup>和“精准医疗计划”<sup>3)</sup>. 我国科技部也即将启动和部署“精准医疗计划”以及“脑科学与类脑研究计划”,并将其列入我国“十三五国家科技创新规划”中. 因此,脑科学的研究已成为未来国家发展的重大需求之一.

“中国脑计划”其中的一个主要研究方向是以探索大脑秘密,攻克大脑疾病为导向的研究. 近年来,脑影像技术在临床广泛应用,医生借助学习得到的知识和实践经验,解读病人脑影像所反映的解剖结构和病理生理信息. 但是,这种传统的人工解读方式,往往依赖于医生个人的经验、知识和情绪,且效率较低. 2016年2月, *Nature Neuroscience* 杂志阐述了“计算机科学为从神经科学到临床应用的桥梁”<sup>[1]</sup>,将基于数据驱动的方法应用于多个级别和类型的脑影像数据,以提高对脑疾病的理解. 随着计算机和人工智能技术的不断发展,利用计算机技术对脑影像进行分析和处理,例如对脑结构的分割、提取、

1) <https://www.cni.org/news/mckinsey-global-institute-big-data-report>.

2) <http://www.whitehouse.gov/share/brain-initiative>.

3) <http://www.nih.gov/precision-medicine-initiative-cohort-program>.

**引用格式:** 张道强, 朱旗, 郝小可, 等. 脑影像智能分析. 中国科学: 信息科学, 2018, 48: 589–602, doi: 10.1360/N112017-00278

Zhang D Q, Zhu Q, Hao X K, et al. Intelligent analysis of brain images (in Chinese). *Sci Sin Inform*, 2018, 48: 589–602, doi: 10.1360/N112017-00278

三维重建和显示<sup>[2,3]</sup>,可以辅助医生对某些发生病变的区域进行定性、定量分析,从而提高诊断的正确率和效率。此外,脑影像技术还被广泛的应用于脑解码领域<sup>[4]</sup>。科学家借助功能性磁共振成像技术(functional magnetic resonance imaging, fMRI)将大脑划分成不同的体素,并通过不同体素的应答强弱来分析不同的脑活动模式。通过影像学方法对大脑进行解码,人们能够感知和探索所处的视觉环境,进而为理解和破译大脑的运作模式带来了便利。

现有的脑影像智能分析方法主要采用的机器学习和数据挖掘算法包括分类<sup>[5]</sup>、回归<sup>[6]</sup>、关联规则挖掘<sup>[7]</sup>、特征分析<sup>[8]</sup>等。在大数据背景下,基于智能方法的脑影像分析技术将面临新的挑战,具体有以下几个方面:不同模态的数据(包括神经影像数据、基因数据和生理行为数据等)往往是异构的,如何综合互补地利用每个模态的信息是一个急需解决的关键问题;疾病相关数据维度极高、结构复杂、具有小样本特性,如何高效地对这些大规模复杂数据进行有效分析,从大量特征中找到与脑疾病相关的特征集合作为生物标志物来指导临床诊断是另一个难题;不同的人脑具有自身独有的脑活动模式,如何设计一种高效的配准方法,将不同个体的功能性磁共振成像技术(fMRI)影像数据映射到一个公共的空间进而探索理解和破译大脑的运作模式是一个急需解决的难题。针对以上挑战,我们围绕脑健康、脑认知问题开展了一系列基础研究,其中主要包括多模态/多任务脑影像分析、脑网络分析、脑影像基因关联分析、脑解码分析等工作。

## 2 多模态/多任务脑影像分析

目前,机器学习中的许多方法如支持向量机(support vector machine, SVM)等已被用于神经影像分析<sup>[9,10]</sup>,但是这些方法都是基于单一模态,例如,功能性磁共振成像技术(fMRI)、正电子发射型断层显像技术(PET)。已有研究表明不同模态的生物标志具有某种程度的互补性。因而,相比传统单模态分析,多模态(multi-modality)分析通过融合不同模态的互补信息,往往可以获得更好的效果。

我们通过对机器学习中多模态/多任务(multi-task)分析方法的研究,实现对脑疾病的分类和预测。本文所涉及分类预测任务主要有3种,即:Alzheimer病患者(Alzheimer's disease, AD)与正常人(normal control, NC)、轻度认知障碍患者(mild cognitive impairment, MCI)与正常人(NC)、轻度认知障碍-转变 Alzheimer病患者(MCI-C)与轻度认知障碍-不转变 Alzheimer病患者(MCI-NC)分类。主要从多模态数据融合<sup>[6,11]</sup>、多模态特征提取/选择<sup>[8,12]</sup>、多模态迁移学习<sup>[13]</sup>,以及多图谱脑影像分类<sup>[14,15]</sup>4个方面进行多模态/多任务脑影像分析的研究工作。

### 2.1 多模态数据融合

由于不同模态的生物标志,例如,功能性磁共振成像技术(fMRI)、正电子发射型断层显像技术(PET)能提供互补的信息,联合这些信息可以提高分类性能。例如, Fan等<sup>[16]</sup>仅仅对多模态数据的简单拼接处理从而进行多模态脑影像分类,然而这种方式忽视了模态与模态之间的关系,因此我们提出了一种基于多核学习的多模态脑影像融合和分类方法<sup>[11]</sup>,其流程如图1所示。

从图1中可以看出,该方法在每个模态的特征数据上都构造一个核矩阵,并在核矩阵层面上进行融合,其适用于异构模态数据的融合。我们将该方法用于多模态老年痴呆症(AD)和轻度认知障碍(MCI)的分类中。实验结果表明,相比传统基于单模态的分类方法、模态分类器集成方法(即在每个模态构建个体分类器,然后集成分类结果),我们提出的多核学习方法可以有效融合多模态数据并获得较好分类性能。

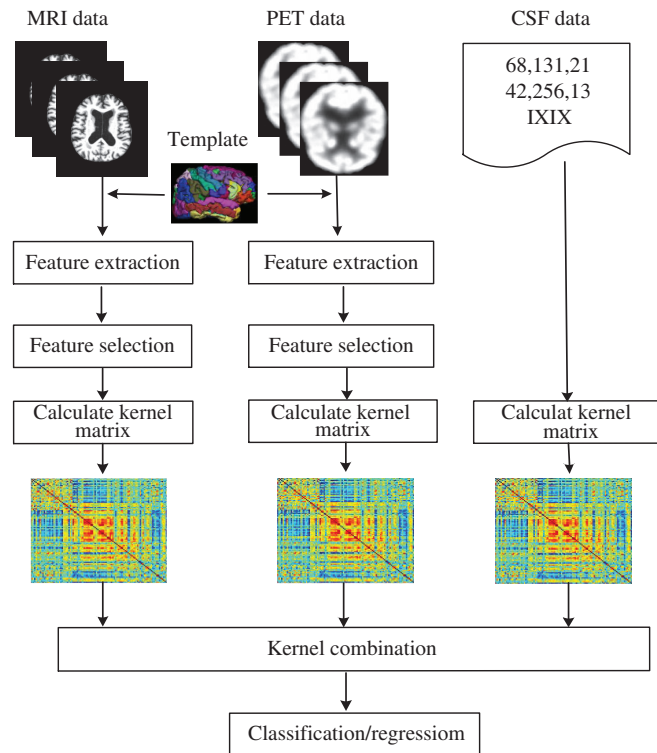


图 1 (网络版彩图) 基于多核的多模态数据融合框架

Figure 1 (Color online) The framework for multi-kernel multi-modality based data fusion

另外, 考虑到疾病诊断中疾病临床变量值 (如: ADAS-Cog, MMSE) 通常也对疾病的进程分析起着重要的作用, 我们也提出了一种基于多模态多任务的回归预测方法<sup>[6]</sup>, 该方法是领域内最早基于多模态数据联合的回归/分类工作, 不仅能获得较好的回归/分类性能, 同时对于未来疾病进程的预测也取得了很好的效果.

## 2.2 脑影像特征提取/选择

由于脑影像数据具有高维小样本特性, 如何从高维脑影像数据中找到与脑疾病相关的特征集合作为生物标志物来指导临床诊断是一个极具挑战性的问题. 例如, Wang 等<sup>[17]</sup> 提出一种线性回归模型用于特征选择, 然而这种方法忽略了模态数据的分布信息. 为此, 我们提出了基于流行正则化的多任务特征选择方法去选择与脑疾病关联最大的脑区<sup>[8]</sup>. 利用该方法对 AD 和 MCI 患者进行分类. 相比传统特征选择方法, 所提出的方法能充分利用脑影像的结构特性筛选出与脑疾病最相关的脑区特征, 进而可以更精准地对脑疾病进行诊断.

虽然多模态多任务特征选择方法和基于流形正则化的多模态特征选择方法均希望通过嵌入多模态数据之间的互补信息来提高选择更具有判别性特征的能力, 但不同模态之间的分布信息仍然没有得到充分利用. 因此我们提出了一种新的标签对齐多模态特征选择方法<sup>[12]</sup>, 用于对 AD 和 MCI 的多模态分类. ADNI (Alzheimer's disease neuroimaging initiative)<sup>4)</sup>是由国家老年研究所 (National Institute on Aging, NIA) 等非盈利性组织开展的合作项目, ADNI 数据集的主要目标是预测能否通过组合 MRI,

4) <http://www.adni-info.org>.

PET 和其他生物标记物, 以及临床和神经心理学评估来测定 MCI 和早期 AD 的进展. 在该数据库的实验结果表明, 我们提出的方法在 AD 与 NC, MCI 与 NC, MCI-C 与 MCI-NC 分类任务中都取得了更好的实验结果.

### 2.3 多模态迁移学习

此外, 在临床上, 除了多模态融合方法能为 AD 的早期诊断提供可靠、敏感的依据之外; 还可以从相关领域 (也称为: 辅助领域) 的学习任务或者数据中, 挖掘一些有用、互补的诊断知识来辅助诊断. 例如: 在对 MCI 患者是否会转换成 AD 患者进行预测时, 由于 MCI-C 患者 (转换组) 与 MCI-NC 患者 (非转换组) 在脑影像上的差别并不大, 故很难区分. 为了获得较满意的诊断性能, 可以从相关的学习任务, 即从分类任务 AD vs. NC 上, 挖掘一些有用的判别信息, 来帮助分类任务 MCI-C (转换组) vs. MCI-NC (非转换组) 的解决.

为此, 我们提出了基于多模态的迁移学习特征选择框架<sup>[13]</sup>, 利用多模态脑图像和相关领域知识, 首先通过领域迁移学习特征选择方法, 同时从多个相关领域中寻找有效特征子集, 从而增强特征的推广性. 然后, 利用多模态领域迁移学习样本选择方法, 同时从多模态的多领域的训练集中, 移除那些含噪声的、不相关的样本, 从而增强训练样本的推广性. 实验结果表明, 该方法可以选择出与分类任务 (MCI-C vs. MCI-NC) 最相关的特征 (脑区).

### 2.4 多图谱脑影像分类

传统的脑图像分析方法中, 由于不同被试者的大脑具有不同的结构, 现有方法通常把不同被试者的脑影像统一配准到一个标准的图谱空间并进行对比和分析<sup>[10]</sup>. 近年来, 基于多图谱的脑图像分析受到日益广泛的关注, 且大量实验表明利用多图谱一般比利用单图谱能取得更好的脑疾病分类结果<sup>[14]</sup>. 如何获取这样的图谱, 以及如何设计一种有效的方法对来自不同视图 (即不同图谱空间) 的特征表示进行融合, 是目前基于多图谱的脑影像分类中的关键研究问题.

为此, 我们提出了一种视图中心化的多图谱脑影像分类框架<sup>[14]</sup> (图 2), 并将其用于对 AD 患者和 MCI 患者进行分类. 具体地, 在特征提取阶段, 首先将多个图谱图像配准到被试者的脑影像上, 并将配准后得到的灰质图像体素特征作为脑图像的特征. 在特征选择阶段, 利用提出的基于视图中心化的多图谱特征选择方法对来自多个图谱空间的特征表示进行联合特征选择. 随后, 在每个视图空间利用选到的特征构建一个 SVM 分类器. 最后, 对多个 SVM 分类器的输出进行集成, 从而得到最终的分类结果.

另外, 为了更好地利用多模板数据之间的结构信息, 我们提出一种基于关系诱导的多模板学习方法, 并将其用于 AD 及其早期阶段<sup>[15]</sup> (即, MCI) 的自动诊断. 其中多模板数据是指将脑影像数据配准到多个模板中生成的数据, 其可以看成是一种特殊的多模态数据. 具体而言, 我们首先配准每个被试的到预先选择好的模板空间, 随后, 通过引入两个正则化项, 建模多个模板之间的关系以及被试之间的关系, 并选出具有判别性的特征子集, 然后在每个模板空间利用选到的特征构建一个 SVM 分类器. 最后, 对多个 SVM 分类器的输出进行集成, 从而得到最终的分类结果. 实验结果表明, 该方法在脑疾病分类问题上能取得较高的精度.

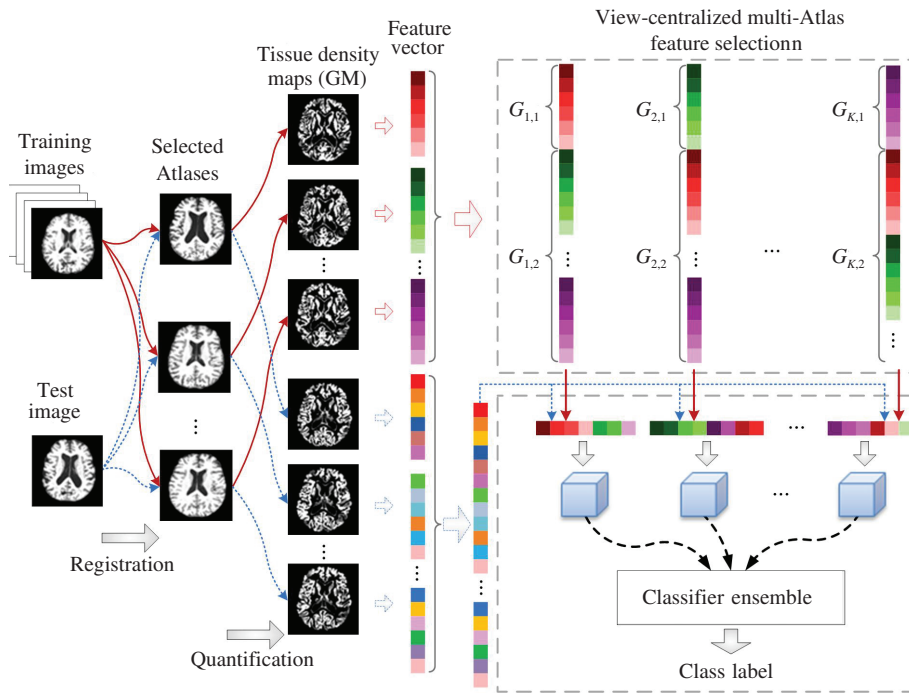


图 2 (网络版彩图) 视图中心化的多 Atlas 脑影像分类流程图  
 Figure 2 (Color online) The framework of view-centered multi-Atlas classification method

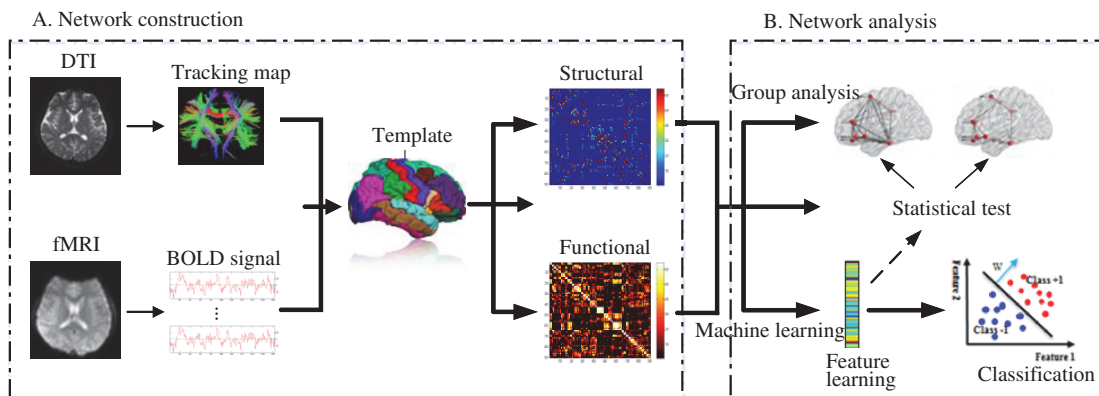


图 3 (网络版彩图) 脑网络分析的典型框架  
 Figure 3 (Color online) The general framework for brain network analysis

### 3 脑网络分析

在过去的数 10 年间, 网络分析方法在生物及物理领域被广泛使用. 自 Friston<sup>[18]</sup> 于 2002 年首次提出脑网络的概念, 并将大脑的结构和活动信息抽象成网络数据后, 研究者通过对脑网络的分析发表了一系列极具价值的研究成果<sup>[19,20]</sup>.

目前脑网络分析大致可以分为网络构建和网络分析两部分 (如图 3). 其中网络构建包括定义节点和定义连接边两个步骤. 在定义节点时, 通常可以根据医学先验模板将大脑分为若干功能区, 并将每

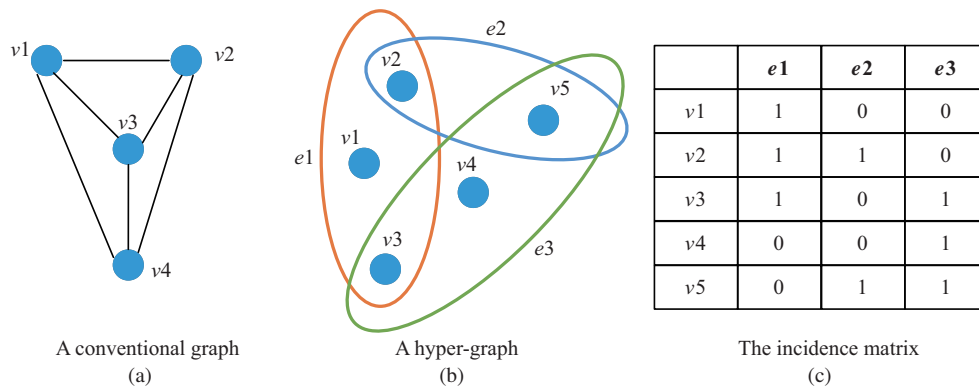


图 4 (网络版彩图) 超图示意图

**Figure 4** (Color online) The illustration of hyper-graph. (a) A conventional graph in which two nodes are connected together by an edge; (b) a hyper-graph in which each hyper-edge can connect more than two nodes. We denote  $v$  as a set of nodes,  $e$  as a set of edges; (c) the incidence matrix for the hyper-graph

个独立功能区作为网络中的节点. 而连接边的定义通常根据不同影像模态分别定义, 例如功能磁共振图像定义的功能连接反映的是脑部活动的一致性, 而弥散张量图像定义的连接主要指两个脑区间白质纤维的连接个数. 同时, 在网络分析中目前有两类主要的研究, 第 1 类研究主要集中在利用图理论的方法寻找神经退化性疾病在网络功能上的障碍, 从而揭示患者和正常人之间大脑网络的差异<sup>[19,20]</sup>. 然而这一类研究的主要缺点在于一般只适用于单变量分析方法 (例如假设检验等). 在第 2 类研究中, 机器学习方法被用来构建脑网络以及训练分类模型, 从而能够精确地完成对个体的分类<sup>[21]</sup>. 我们的工作主要集中在利用机器学习对脑网络进行分析, 并在脑网络构建、网络特征表示、网络特征选择、网络相似性度量等研究上做出了一系列的工作.

### 3.1 脑网络构建及特征表示

脑功能网络的构建是网络分析的基础. 目前, 传统的脑功能网络构建主要依照 Pearson 相关系数, 即计算脑区时间序列的成对相似性<sup>[19]</sup>. 研究证明基于相关性的方法能较好地刻画脑区或神经元之间的关联. 但基于相关性的网络仅考虑了脑区之间的二阶交互信息, 而忽略它们之间更高阶的关系 (也就是多个脑区间交互). 基于此, 我们开展高阶脑连接构建的研究, 提出一种基于超图的脑网络构建方法<sup>[22]</sup>, 用来刻画脑区间高阶交互信息. 如图 4 所示, 超网络也是一种网络, 其中边表示多个脑区间的交互 (即一个边可以包括多个脑区). 基于构建的超网络, 提取出 3 种不同的聚类系数作为特征用于脑疾病分类, 实验结果表明利用超图构建脑网络可以有效提升疾病诊断的精度.

脑网络一般表示为矩阵形式, 如何有效地抽取网络特征, 并利用其对不同被试进行比较一直是脑网络分析的热点问题. 在以往的研究中, 研究者多使用网络连接边权重、频繁模式, 以及一些图论中的经典度量方法<sup>[23,24]</sup>, 但是这些方法并不能完整反映网络的整体特性. 因此在网络的特征表示问题上, 我们提出了一种使用有序子图模式来表示脑网络的方法<sup>[25]</sup>, 其中有序子图模式是由一系列成对的由权值边组成的序关系构成, 具体如图 5 所示. 与其他方法相比, 使用有序模式可以直接在权重网络上抽取特征, 无需对网络进行阈值化操作, 可以很好地保留网络连接边的权重信息及局部拓扑结构, 这使得有序模式能够有效反映脑网络中的局部子结构异常.



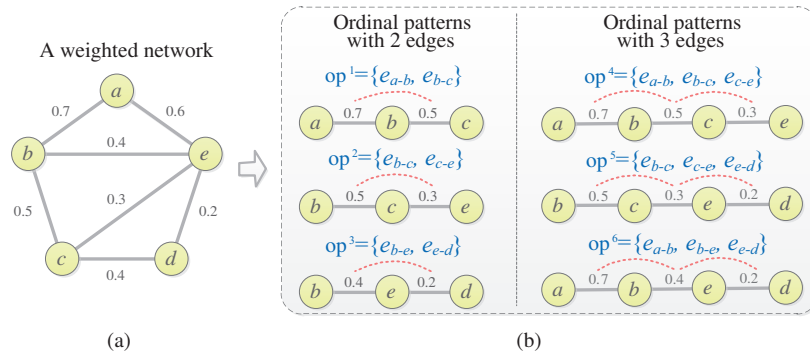


图 5 (网络版彩图) 基于有序模式的脑网络分析方法

Figure 5 (Color online) The illustration of ordinal pattern. (a) A weight network; (b) ordinal patterns that contain two and three edges, respectively

### 3.2 脑网络特征选择及相似性度量

在脑网络的分析任务中, 一般会面临“高维小样本问题”. 因此需要利用特征选择算法对高维数据进行降维. 在以往的研究中, 研究者仅仅使用 Lasso 或者 T-test 等特征选择方法<sup>[19, 26]</sup>, 而忽略了脑网络本身的结构信息. 为此我们提出了一种基于拓扑结构的特征选择方法, 并用于对 MCI 病人进行诊断<sup>[27]</sup>. 所提方法的关键是使用了一个新的工具即图核来测量两个功能连接网络之间的相似性. 具体而言, 首先, 利用多个阈值来阈值化功能性连接网络. 其次, 对每个阈值化网络, 先过滤掉一些不相关的节点, 并利用保留的节点来构建一个子网, 紧接着利用新提出的基于图核的递归特征消除算法 (recursive feature elimination method based on graph kernel, RFE-GK) 进一步对特征进行筛选. 最后, 利用多核 SVM 技术融合来自于多个阈值化网络的特征, 进而完成对 MCI 病人的分类. 此外, 在衡量脑网络相似性时, 我们提出了一种面向脑网络的新型图核. 具体而言, 首先以脑网络中每一个节点为中心, 构建一组子网络来反映网络多层次局部拓扑特性. 而后利用节点的唯一性和不同网络之间节点的一一对应性, 构建每对子网络之间的相似性函数, 最终获得用于衡量一对连接网络相似性的图核. 相比已有的图核, 提出的图核不仅考虑到脑网络节点的内在特性, 而且能捕获脑网络的局部拓扑结构特性<sup>[28]</sup>, 故在脑疾病分类问题上能取得更高的精度.

## 4 脑影像基因关联分析

近年来, 研究者们已经在基于脑影像的疾病诊断研究中取得了较大进展. 随着分子生物技术的发展, 一些学者也开始结合基因检测特征, 如单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) (指在基因组水平上由单个核苷酸变异所引起的 DNA 序列多态性), 对脑疾病进行诊断预测与关联分析. Hariri 与 Weinberger<sup>[29]</sup> 早在 2003 年就基于神经影像学和分子遗传学提出了影像遗传学 (imaging genetics 或 imaging genomics) 这一概念, 即运用脑影像技术将脑的结构与功能作为表型来评价基因对个体的影响, 探讨基因是如何影响大脑的以及由此导致的神经系统病理<sup>[30]</sup>.

影像遗传学研究即对基因与脑影像进行关联分析. 因此, 该问题可以抽象为一个形式化表达, 如图 6 所示. 例如给定  $n$  个样本, 基因型 (genotype) SNP 的特征维数为  $p$ , 表现型 (phenotype) 脑影像等其他生物标记的特征维数为  $q$  (通过大脑区域模板提取出  $q$  个感兴趣区), 关联分析的目标为检测出对具有高度相关性的风险基因 SNP 位点与大脑表型特征. 其所得到的结果可以解释为,  $p$  个基因位点

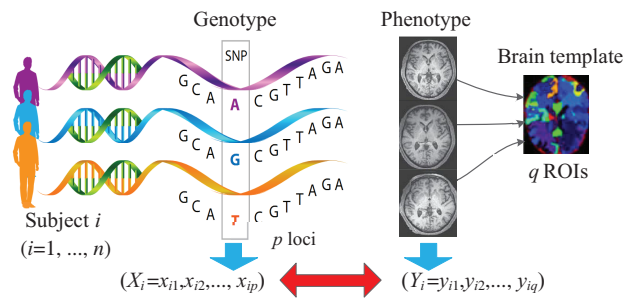


图6 (网络版彩图) 脑影像基因关联分析一般框架, 基因型 (genotype) SNP 的特征维数为  $p$ , 表现型 (phenotype) 脑影像等其他生物标记的特征维数为  $q$ , 关联分析的目标为检测出对脑区表型具有高预测能力或者强相关的那些基因 SNP 位点

**Figure 6** (Color online) The general framework for brain imaging genetics association analysis. The dimensionality of genotype (i.e., SNP) and phenotype (i.e., neuroimage) equal to  $p$  and  $q$ , respectively. The goal of association analysis is to detect the SNP loci that can predict the phenotype of brain regions

中的某  $p^s$  ( $p^s < p$ ) 个特征影响着  $q$  个大脑感兴趣区中的某  $q^s$  ( $q^s < q$ ) 个特征.

早期的影像遗传学是单变量成对的统计分析方法, 即通过多次检验, 发现 SNP 与数量性状的关联. 全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 作为全基因组水平上的对照分析或相关性分析策略在影响遗传学应用研究中发挥了重要的作用, 但是也存在一些不足, 比如, 严格的多重校正, 使得许多微小效应的变异无法通过校正水平<sup>[31, 32]</sup>. 其次, GWAS 仅仅能得到遗传变异跟性状之间的单个关联程度, 并不能很好地解释其中的复杂机制.

近年来, 随着人工智能及数据分析技术的发展, 基于机器学习方法的影像遗传学研究备受研究者关注<sup>[33]</sup>. 而多变量统计机器学习方法作为基于数据驱动的关联分析强有力工具<sup>[34]</sup>, 能够充分利用生物标志数据内在的结构信息构建模型来分析易感基因与大脑结构或者功能的相关性, 从而更好地揭示脑认知行为和相关疾病的产生机制. 我们采用机器学习方法, 围绕影像遗传学分析中的 4 个方面开展研究工作: (1) 多个基因位点变异对单个脑区的影响<sup>[35]</sup>; (2) 单个基因位点变异对多个脑区的影响<sup>[36]</sup>; (3) 多个基因位点变异与多个脑区性状的关联<sup>[37]</sup>; (4) 多个基因位点变异与多个脑区性状的动态关联<sup>[30]</sup>. 主要工作和创新点如下.

#### 4.1 多基因位点对单脑区

为充分利用单核苷酸多态性 SNP 特征之间层次关系等结构信息, 我们提出了一种基于树型结构诱导的稀疏学习方法来检测与神经影像某候选脑区数量性状相关联的基因 SNP 位点<sup>[35]</sup>. 具体而言, 首先, 通过先验知识建立树型结构, 即将每个 SNP 位点作为树的叶子节点, 将若干 SNP 位点连锁不平衡形成的 LD 组块以及基因组作为中间节点, 进而引入特征的层次关系. 进一步, 对多位点 SNP 回归候选脑区数量性状这一问题采用基于树型结构诱导的稀疏学习方法进行特征选择. 最终, 采用特征选择中具有辨识度的 SNP 进行脑区数量性状的预测. 在 ADNI 数据集上, 实验结果表明, 提出的方法不仅能显著提高回归性能, 而且检测出具有空间聚类特性和功能解释意义的风险基因 SNP 位点.

#### 4.2 单基因位点变异对多脑区的影响

为充分利用样本的诊断判别标记与多模态脑影像数据表型的互补信息, 以提高检测风险基因位点 SNP 与多脑区数量性状关联的性能, 我们提出一种基于诊断信息诱导的多模态神经影像生物标志与风



险基因的关联分析方法<sup>[36]</sup>. 具体而言, 首先考虑到特定疾病 (例如, AD) 的风险基因型 (例如, APOE e4) 应该与该疾病的表型数量性状高度相关, 引入类别相似性度量约束来帮助诱导出更具判别力的脑影像标志特征作为基因型与疾病状态之间桥梁. 其次, 考虑到多模态的影像技术能够更好地刻画相同脑区的不同结构和功能特性, 因此利用组稀疏正则化约束选择具有与风险基因型和疾病状态同时相关的鲁棒的一致性脑区特征. 在 ADNI 数据集上, 实验结果表明, 相比传统的单模态遗传影像关联方法, 所提出模型能够获得更好的关联性能, 并且实现了从基因型到表型再到诊断链式关联的多模态一致性脑区特征选择.

#### 4.3 多基因位点变异对多脑区的影响

为充分利用样本数据的临床评估等辅助信息 (例如, 认知得分量表或者诊断标记) 来诱导多基因位点 SNP 与多脑区数量性状关联分析, 我们提出了一种基于临床评估诱导的三路多变量稀疏典型相关分析模型, 用于计算并挖掘输出相关的基因与影像关联<sup>[37]</sup>. 具体而言, 将传统的双模态多变量稀疏典型相关分析模型扩展到多路之间两两关联, 即通过增加引入临床评估信息分别诱导约束其与基因位点和脑区数量性状之间的关联. 在 ADNI 数据集上, 实验结果表明, 相比较传统的双模态多变量稀疏典型相关模型, 所提出的三路稀疏典型相关分析方法能提高多基因位点 SNP 与多脑区数量性状的关联性能, 并且有效地检测出与临床评估相关的基因位点和脑区生物标志特征.

#### 4.4 多基因位点变异与多脑区性状的动态关联

为充分利用脑影像表型数量性状的纵向数据来挖掘在神经退行性疾病中基因对随时间变化的脑结构的影响, 我们提出了一种基于时间约束诱导的组稀疏典型相关分析模型<sup>[38]</sup>. 具体而言, 首先考虑到受致病基因 SNP 影响的脑区数量性状在疾病整个发展过程中会发生变化, 因此利用组稀疏约束在多个时间点的脑影像中进行联合特征选择, 即检测出受多基因 SNP 位点影响的随时间变化的脑区. 其次, 考虑到同一脑区在不同时间点的性状特征能够反映疾病的严重程度, 而相邻时间点的脑区结构变化应该具有连续性, 因此引入时间约束实现对脑区数量性状非连续型变化等噪声的抵抗, 从而选择出鲁棒的渐变特征. 在 ADNI 数据集上, 实验结果表明, 基于时间约束的组稀疏典型相关分析方法能够获得更好的关联性能, 以及检测到受多个基因 SNP 位点影响的且与疾病发展相关的多个脑区标志特征.

### 5 脑解码的分析与研究

一直以来, “解读” 大脑对于神经系统科学领域来说是一个重大的挑战<sup>[39~41]</sup>. 为此, 人们提出了一种被称作脑编码和脑解码的算法, 脑编码用于将信息编码为神经活动, 而脑解码从神经活动中提取信息. 该方法可以帮助理解信息和神经活动之间的表示关系. 功能核磁共振影像 (fMRI) 是研究脑解码的重要手段, 通过对被试者施加某种刺激, 可以从 fMRI 影像中观测到这些外界刺激可以激活的大脑区域 (体素模式), 进而可以对大脑体素模式进行提取和解码.

在脑解码领域, 有两类问题受到了研究者的广泛关注. 即考虑到不同个体由于生活环境等诸多因素而导致脑结构之间存在的差异性, 如何设计一种高效的校准算法把不同个体的 fMRI 影像映射到一个公共空间 (common space) 中进行校准, 以及如何公共空间对不同的脑模式进行解码.

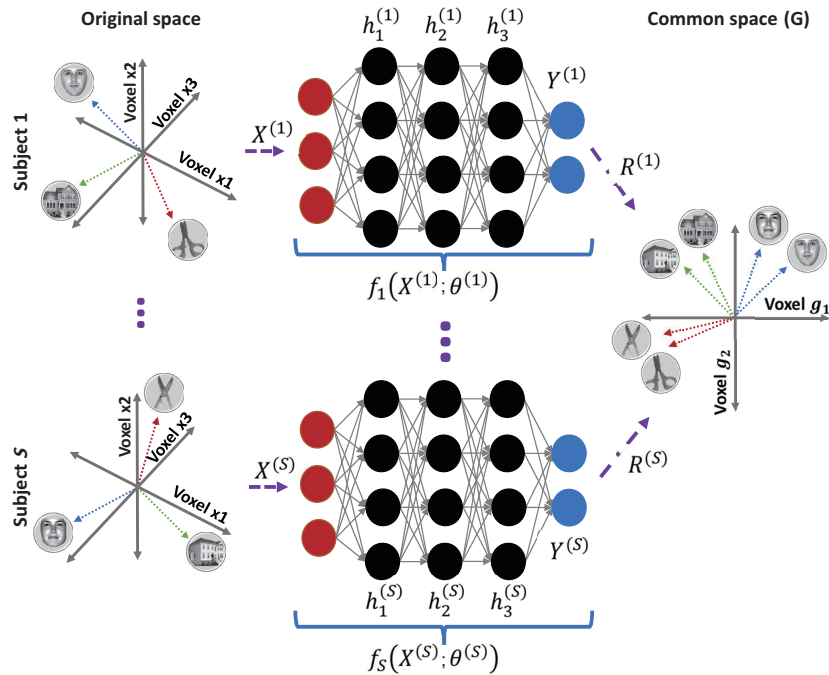


图 7 (网络版彩图) 基于深度网络的校准方法, 通过深度神经网络构造从原始空间到公共空间的映射, 并利用秩为  $m$  的奇异值分解 (SVD) 和随机梯度下降法 (SGD) 来优化神经网络参数

**Figure 7** (Color online) Deep hyper-alignment. Construct the mapping from the original space to the common space by applying deep neural network, and use the rank- $m$  SVD and SGD algorithms to optimize the parameters in the deep neural network

## 5.1 脑影像校准

如前所述, 对于不同被试的 fMRI 图像, 需要通过校准算法将各被试所在的表示空间映射到一个公共空间中. 已有方法在解决该类问题时往往与训练场景独立<sup>[42]</sup>, 故其很难取得满意的脑解码精度. 基于此, 本小节将介绍我们提出的局部判别校准<sup>[43]</sup>和深度校准<sup>[44]</sup>这两种方法.

(1) 局部判别校准. 局部判别校准 (local discriminant hyper-alignment, LDHA) 将局部判别分析 (local discriminate analysis, LDA) 与典型相关分析 (CCA) 结合在一起, 以提高校准的准确性. 这里所提出的“局部性”的概念, 是基于训练集中的场景 (类别标签) 来定义的, 不同的类别标签表示不同种类的场景. 通过该校准方式, 可以最大化属于同类场景的样本之间的相关性以及最小化属于不同场景的样本之间的相关性, 进而可以提升后续脑解码任务的精度.

(2) 深度校准. 我们还提出了一种基于深度网络的配准方法 (deep hyper-alignment, DHA), 与传统线性配准方法不同, 该方法可以通过非线性的方式将不同被试的 fMRI 脑影像映射到公共空间中. 如图 7 所示, 通过多层神经网络去构造从原始空间到公共空间的映射, 并利用秩为  $m$  的奇异值分解 (singular value decomposition, SVD) 和随机梯度下降法 (stochastic gradient descent, SGD) 优化神经网络参数. 与传统方法相比, 该配准方法可以使用更短的时间对海量 fMRI 影像进行配准, 并取得更好的配准效果.

## 5.2 脑模式解码

在以往的研究中,脑模式解码面临着两个挑战.其中一个挑战是如何有效减少预处理体素中所包含的噪声<sup>[45]</sup>.另一个挑战是脑解码场景下的分类任务常常会带来类别不平衡问题<sup>[46]</sup>,进而影响分类的精度.

针对上述问题,我们提出基于结构模式分析的方法(anatomical pattern analysis, APA)对人类大脑中的视觉刺激进行解码<sup>[47]</sup>.该方法采用了一种全新的特征提取框架,即基于大脑生理分区结构的特征提取框架.在该框架下,我们能够自动检测每一类视觉刺激所产生的活跃区域.此外,我们还改进了AdaBoost算法,并通过有监督的随机采样以及惩罚项的添加来解决不平衡分类问题.实验结果表明,该方法能够减少噪声,并同时提升脑模式解码的精度.

## 6 总结

脑影像智能分析作为新兴的前沿交叉研究方向,涉及到影像学、神经科学、医学、机器学习、统计学习等多种科学和研究技术.而多模态影像数据,基因数据也为脑影像智能分析提供了丰富的数据实验平台.本文回顾了作者及其团队近年来在脑影像分析方面所开展的相关工作.然而上述工作只是对基于机器学习的智能脑影像分析方法进行了初步探索,由于大脑结构和功能的复杂性,智能脑影像分析仍旧面临诸多挑战,主要包括:

(1) 目前绝大多数研究主要针对同源数据集(在相同环境下采集的数据),这可能会影响到分类器的推广性,从而影响到诊断结果.而实际中,存在大量的异源异构数据,即在不同的时间、地点和环境采集的数据.因此,考虑在将来引入新的机器学习技术如迁移学习、多视图学习等,从而辅助脑疾病的诊断.

(2) 在脑网络分析中,网络构建是基础性步骤.目前,大部分研究主要集中在边的构建.但节点的定义(也就是大脑区域的划分)也是非常重要的一步.已有研究表明,网络节点的定义不同,构造的网络会出现不同的拓扑特性.因此,探索这种不同划分对最终分类性能的影响也是非常重要的研究课题.

(3) 目前已有的影像遗传学研究均采用多个脑区 ROIs 的特征作为大脑结构和功能的度量.而在神经影像分析中还可以通过获得脑连接特性(例如采用 fMRI 的时间序列建立脑网络)来对大脑的拓扑结构进行刻画.因此,探索 SNPs 与脑网络连接关联分析的研究也是后续需要关注的方向.

(4) 目前脑解码研究工作主要是对被试所处的视觉环境进行解读,而对触觉以及听觉刺激进行脑解码可以对精神疾病和大脑疾病的治愈产生积极的影响,具有极大的应用价值.

## 参考文献

- 1 Huys Q J M, Maia T V, Frank M J. Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 404–413
- 2 Dodt H U, Leischner U, Schierloh A, et al. Ultramicroscopy: three-dimensional visualization of neuronal networks in the whole mouse brain. *Nat Method*, 2007, 4: 331–336
- 3 Hama H, Kurokawa H, Kawano H, et al. Scale: a chemical approach for fluorescence imaging and reconstruction of transparent mouse brain. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 1481–1488
- 4 Kamitani Y, Tong F. Decoding the visual and subjective contents of the human brain. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 679–685
- 5 de Vos F, Schouten T M, Hafkemeijer A, et al. Combining multiple anatomical MRI measures improves Alzheimer's disease classification. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37: 1920–1929

- 6 Zhang D Q, Shen D G. Multi-modal multi-task learning for joint prediction of multiple regression and classification variables in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 2012, 59: 895–907
- 7 Rubin T N, Koyejo O, Gorgolewski K J, et al. Decoding brain activity using a large-scale probabilistic functional-anatomical atlas of human cognition. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13: 1005649
- 8 Jie B, Zhang D Q, Cheng B, et al. Manifold regularized multitask feature learning for multimodality disease classification. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36: 489–507
- 9 Kong Y Y, Deng Y, Dai Q H. Discriminative clustering and feature selection for brain MRI segmentation. *IEEE Signal Process Lett*, 2015, 22: 573–577
- 10 Klöppel S, Stonnington C M, Chu C, et al. Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain*, 2008, 131: 681–689
- 11 Zhang D Q, Wang Y P, Zhou L P, et al. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 2011, 55: 856–867
- 12 Zu C, Jie B, Liu M X, et al. Label-aligned multi-task feature learning for multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Imag Behav*, 2016, 10: 1148–1159
- 13 Cheng B, Liu M X, Suk H I, et al. Multimodal manifold-regularized transfer learning for MCI conversion prediction. *Brain Imag Behav*, 2015, 9: 913–926
- 14 Liu M X, Zhang D Q, Shen D G. View-centralized multi-atlas classification for Alzheimer's disease diagnosis. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36: 1847–1865
- 15 Liu M X, Zhang D Q, Shen D G. Relationship induced multi-template learning for diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *IEEE Trans Med Imag*, 2016, 35: 1463–1474
- 16 Fan Y, Resnick S M, Wu X Y, et al. Structural and functional biomarkers of prodromal Alzheimer's disease: a high-dimensional pattern classification study. *NeuroImage*, 2008, 41: 277–285
- 17 Wang Y, Fan Y, Bhatt P, et al. High-dimensional pattern regression using machine learning: from medical images to continuous clinical variables. *NeuroImage*, 2010, 50: 1519–1535
- 18 Friston K. Learning and inference in the brain. *Neural Networks*, 2003, 16: 1325–1352
- 19 He Y, Evans A C. Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23: 341–350
- 20 Xie T, He Y. Mapping the Alzheimer's brain with connectomics. *Front Psychiat*, 2011, 2: 77–88
- 21 Guo H, Cao X H, Liu Z F, et al. Machine learning classifier using abnormal brain network topological metrics in major depressive disorder. *NeuroReport*, 2012, 23: 1006–1011
- 22 Jie B, Wee C Y, Shen D G, et al. Hyper-connectivity of functional networks for brain disease diagnosis. *Med Image Anal*, 2016, 32: 84–100
- 23 Wee C Y, Yang S, Yap P T, et al. Sparse temporally dynamic resting-state functional connectivity networks for early MCI identification. *Brain Imag Behav*, 2016, 10: 342–356
- 24 Fei F, Jie B, Zhang D Q. Frequent and discriminative subnetwork mining for mild cognitive impairment classification. *Brain Connectivity*, 2014, 4: 347–360
- 25 Liu M X, Du J Q, Jie B, et al. Ordinal patterns for connectivity networks in brain disease diagnosis. In: *Proceedings of International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Athens, 2016
- 26 Leroux E, Delcroix N, Dollfus S. Left fronto-temporal dysconnectivity within the language network in schizophrenia: an fMRI and DTI study. *Psychiat Res NeuroImag*, 2014, 223: 261–267
- 27 Jie B, Zhang D Q, Wee C Y, et al. Topological graph kernel on multiple thresholded functional connectivity networks for mild cognitive impairment classification. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35: 2876–2897
- 28 Jie B, Jiang X, Zu C, et al. The new graph kernels on connectivity networks for identification of MCI. In: *Proceedings of International Workshop on Machine Learning and Interpretation in Neuroimaging*, Montreal, 2014
- 29 Hariri A R, Weinberger D R. Imaging genomics. *British Med Bull*, 2003, 65: 259–270
- 30 Glahn D C, Thompson P M, Blangero J. Neuroimaging endophenotypes: strategies for finding genes influencing brain structure and function. *Hum Brain Mapp*, 2007, 28: 488–501
- 31 Esslinger C, Walter H, Kirsch P, et al. Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant. *Science*, 2009, 324: 605
- 32 Shen L, Kim S, Risacher S L, et al. Whole genome association study of brain-wide imaging phenotypes for identifying

- quantitative trait loci in MCI and AD: a study of the ADNI cohort. *NeuroImage*, 2010, 53: 1051–1063
- 33 Yan J, Du L, Yao X, et al. Machine learning in brain imaging genomics. In: *Machine Learning and Medical Imaging*. Cambridge: Academic Press, 2016. 411–434
- 34 Liu J Y, Calhoun V D. A review of multivariate analyses in imaging genetics. *Front Neuroinform*, 2014, 8: 29–39
- 35 Hao X K, Yu J Y, Zhang D Q. Identifying genetic associations with MRI-derived measures via tree-guided sparse learning. In: *Proceedings of International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, Boston, 2014. 757–764
- 36 Hao X K, Yao X H, Yan J W, et al. Identifying multimodal intermediate phenotypes between genetic risk factors and disease status in Alzheimer's disease. *Neuroinform*, 2016, 14: 439–452
- 37 Hao X K, Li C X, Du L, et al. Mining outcome-relevant brain imaging genetic associations via three-way sparse canonical correlation analysis in Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2017, 7: 44272
- 38 Hao X K, Li C X, Yan J W, et al. Identification of associations between genotypes and longitudinal phenotypes via temporally-constrained group sparse canonical correlation analysis. *Bioinformatics*, 2017, 33: 341–349
- 39 Smith K. Brain decoding: reading minds. *Nature*, 2013, 502: 428–430
- 40 Mitchell T M, Shinkareva S V, Carlson A, et al. Predicting human brain activity associated with the meanings of nouns. *Science*, 2008, 320: 1191–1195
- 41 Haxby J V, Gobbini M I, Furey M L, et al. Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science*, 2001, 293: 2425–2430
- 42 Chen P H, Chen J, Yeshurun Y, et al. A reduced-dimension fMRI shared response model. In: *Proceedings of International Conference on Advances in Neural Information Processing Systems*, Montreal, 2015. 460–468
- 43 Yousefnezhad M, Zhang D Q. Local discriminant hyperalignment for multi-subject fMRI data alignment. In: *Proceedings of International Conference on American Association for Artificial Intelligence*, San Francisco, 2017. 59–65
- 44 Yousefnezhad M, Zhang D Q. Deep hyperalignment. In: *Proceedings of the 25th Annual Conference on Neural Information Processing Systems*, Granada, 2017
- 45 Richiardi J, Eryilmaz H, Schwartz S, et al. Decoding brain states from fMRI connectivity graphs. *NeuroImage*, 2011, 56: 616–626
- 46 Olivetti E, Veeramachaneni S, Nowakowska E. Bayesian hypothesis testing for pattern discrimination in brain decoding. *Pattern Recogn*, 2012, 45: 2075–2084
- 47 Yousefnezhad M, Zhang D Q. Anatomical pattern analysis for decoding visual stimuli in human brains. *Cogn Comput*, 2018, 10: 284–295

## Intelligent analysis of brain images

Daoqiang ZHANG\*, Qi ZHU, Xiaoke HAO, Wei SHAO, Mingliang WANG,  
Jiashuang HUANG & Shuo HUANG

*School of Computer Science and Technology, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 211106, China*

\* Corresponding author. E-mail: dqzhang@nuaa.edu.cn

**Abstract** In recent years, the brain research project has aroused considerable public and governmental attention. Brain imaging technique is an important tool for brain science research, and determining an efficient and effective way to analyze the high-dimensional, multi-modality, heterogenous, and time-variant brain images has become a new hotspot in brain science. In this paper, we first introduce some fundamental methods of brain image analysis, and thereafter review some of our proposed methods in the fields of multi-modal image fusion, brain network construction and analysis, image genomic association analysis, and brain image registration by applying machine learning techniques, especially in the fields of early diagnosis of brain disease and brain decoding.

**Keywords** brain research project, brain image, brain disease diagnose, brain decoding, multi-modality





**Daoqiang ZHANG** was born in 1978. He received Ph.D. degree in Computer Science from Nanjing University of Aeronautics and Astronautics (NUAA), China, in 2004. He joined the Department of Computer Science and Engineering of NUAA as a lecturer in 2004, and is a professor at present. His research interests include machine learning, pattern recognition, data mining, and medical image analysis.



**Qi ZHU** received his B.S. degree, M.S. degree, and Ph.D. degree from Harbin Institute of Technology in 2007, 2010, and 2014, respectively. Currently, he is an associate professor at College of Computer Science and Technology, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics. His interests include pattern recognition, feature extraction, and medical image analysis.



**Xiaohe HAO** is a lecturer at School of Computer Science and Engineering, Hebei University of Technology. He received his Ph.D. degree from School of Computer Science and Technology, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics in 2017. He received his bachelor's degree and master's degree from School of Computer and Software, Nanjing University of Information Science and Technology in 2009 and 2012, respectively. His research interests include machine learning, medical image analysis, and imaging genetics.



**Wei SHAO** received his B.S. degree and M.S. degree from Nanjing University of Technology in 2009 and 2012, respectively. Currently, he is pursuing his Ph.D. degree from Nanjing University of Aeronautics and Astronautics. His interests include pattern recognition and bioinformatics.