



基于三维深度神经网络的大规模神经元形态表征与检索方法

常令琛¹, 李钟毓^{1*}, 樊夏玥², 商增谊¹, 景海婷¹

1. 西安交通大学软件学院, 西安 710049

2. 西安交通大学第一附属医院 Med-X 研究院, 西安 710061

* 通信作者. E-mail: zhongyuli@xjtu.edu.cn

收稿日期: 2020-12-21; 修回日期: 2021-03-21; 接受日期: 2021-05-07; 网络出版日期: 2021-12-16

国家自然科学基金 (批准号: 61902310) 资助项目

摘要 高效准确的相似神经元检索方法是神经元形态分析的重要支撑. 随着高精度显微成像、神经元示踪、人工智能等技术的发展, 近些年出现了若干基于机器学习的神经元形态计算与分析方法, 这些研究主要包括对传统神经元形态度量指标的统计分析, 以及将神经元形态二维投影与深度学习结合的神经元量化表征方法, 在神经元的特征提取、分类、相似检索等任务中均取得了不错的效果. 不过随着越来越多的三维神经元数据被重建出来, 以上方法都无法满足当前背景下对大规模神经元形态数据的细粒度表征、检索与分类需求. 为此, 本文提出了基于三维深度神经网络的大规模神经元形态表征与检索方法. 首先, 为了将神经元的三维空间拓扑结构转换成适用于深度神经网络的形式, 我们设计了神经元空间形态的体素转换方法, 将原始的神经元重构文件转换成三维体素的形式, 极大地保留了神经元的三维空间拓扑结构. 随后, 考虑到当前神经元数据缺乏精细的分类标准, 本文设计了基于三维卷积自动编码器的神经元形态表征算法, 应用深度神经网络无监督地学习神经元体素数据的结构特点, 得到神经元形态的量化表征, 并以此设计端到端的相似神经元快速检索算法. 最后通过实验验证本文所提出的方法, 在 9 万余神经元数据中检索形态相似的神经元, 实验结果显著优于其他基于神经元量化表征的检索方法. 实验表明, 本文方法可以更高效准确地检索相似神经元, 为神经元的形态学分析、神经元单细胞分类等相关研究的关键问题提供支持.

关键词 神经元形态学, 深度神经网络, 三维体素, 特征表达

1 引言

神经元形态学的分类与检索研究是近些年来现代神经科学的一个热点方向, 精准的形态学分类和检索有着重要的意义. NeuroMorpho¹⁾ 是应用最广泛的公开神经元数字重建数据库, 提供了大量的重

1) <http://neuromorpho.org/>. 2020.

引用格式: 常令琛, 李钟毓, 樊夏玥, 等. 基于三维深度神经网络的大规模神经元形态表征与检索方法. 中国科学: 信息科学, 2021, 51: 2089–2101, doi: 10.1360/SSI-2020-0393
Chang L C, Li Z Y, Fan X Y, et al. Large-scale neuron morphological representation and retrieval based on a three-dimensional deep neural network (in Chinese). Sci Sin Inform, 2021, 51: 2089–2101, doi: 10.1360/SSI-2020-0393

建神经元实验数据, 被国内外研究人员广泛应用于神经元形态学的研究中, 包括神经元形态检索、神经元归类与神经元功能的研究等方面. 图 1 显示 NeuroMorpho 提供了 10 万余数量不断增长的三维重建神经元, 数据不断更新发布; 图 2 对数字重建的神经元进行可视化展示, 与之前传统的二维图像数据不同, 三维神经元数据更完整地保留了神经元的复杂结构, 便于后续的分析计算.

Ascoli 等^[1]于 2002 年提出一种随机建模算法, 用数字结构拟合真实神经元的形态. 2016 年 Conjeti 等^[2]提出了 Neuron-Miner 这一神经元检索工具, 利用二进制编码提高检索相似神经元的效率. 2017 年 Li 等^[3]提出一个大规模神经元数据库检索框架, 利用二进制编码方法实现对神经元形态特征的压缩, 基于汉明距离计算神经元之间的相似度, 并实现了在线更新. 2018 年 Li 等^[4]提出将三维形式的神经元转换为正侧俯 3 个方向投影的方法进行特征提取, 并取得了不错的相似检索准确率, 融合了传统特征后特征表达能力得到较大的提升. 虽然上述方法都在神经元的检索和分析上取得了较好的效果, 但是其方法过程仍存在不足之处. 随着近些年来高分辨率显微成像、光遗传以及神经元示踪技术的快速发展, NeuroMorpho 得以提供大量 SWC 格式三维重建的神经元数据, 在此背景下, 这些方法分类检索的精度难以满足形态学分析的需求, 在大规模数据上完成检测的效率也较差; 而使用投影技术获取特征的深度学习方式虽然在检索精度上有了极大的提升并且满足了大规模无标签数据要求, 但考虑到其使用的是非端到端方式, 直接将三维的形态压缩至正侧俯方向的投影图像, 会产生一定的信息丢失, 检索神经元的精度同样较低.

因此本文引入三维体素 (voxel) 和自动编码器 (AutoEncoder)^[5] 结合的方法来实现神经元特征的提取, 使用三维的体素模型作为数据输入, 减少人为干预的数据处理过程, 尽量保留三维空间形态信息, 选择无监督学习方式不受神经元数据缺少标签的限制, 取代过去传统的手工度量特征方法以及投影形态特征方法. 本文结合深度学习和三维体素来研究神经元形态特征提取, 通过格式转换将原始数据格式转换为用于输入深度学习网络的三维体素格式数据集. 引入三维的卷积 AutoEncoder^[5] 来训练, 从输入集中无监督地学习深度特征, 用训练好的编码器来提取特征, 再将提取的特征降维处理, 作为每个神经元的特征表示. 使用 NeuroMorpho 的 9 万余个神经元作为数据集, 并标记其中 233 个已实现细粒度分类的果蝇部分触角叶神经元, 对这 233 个神经元进行相似检索来测试验证本文方法的准确性. 与当前最新神经元形态检索相关研究比较, 本文的方法可以在大规模数据上应用并实现更高准确率的相似检索, 并引入图模型大规模检索算法提高检索效率, 能满足更大数据量的需求, 且不受缺少标签的限制, 为神经元形态的定量表示与结构分类相关工作提供了支撑.

本文结构如下: 第 2 节简要介绍神经元形态学与深度学习提取特征的背景. 第 3 节说明数据转换等数据处理工作和模型训练、特征提取及降维的细节内容. 第 4 节介绍本文基于图模型的大规模检索算法. 第 5 节是实验配置与结果评测比较的相关讨论. 最后, 第 6 节对本文进行总结并对未来工作进行了展望.

2 相关工作

本文提出了一种基于三维体素和深度学习的神经元形态分析方法, 因此首先叙述神经元形态研究的历史发展及相关方法与工具, 再介绍相关深度学习技术.

2.1 神经形态学计算

神经元的三维形态研究是神经学家极为重视的研究领域, 随着过去十年研究投入的增加, 神经学数据集, 尤其是 3D 数字重建的神经元库得到了大量的扩充, 给予了神经元形态学研究领域极大的帮

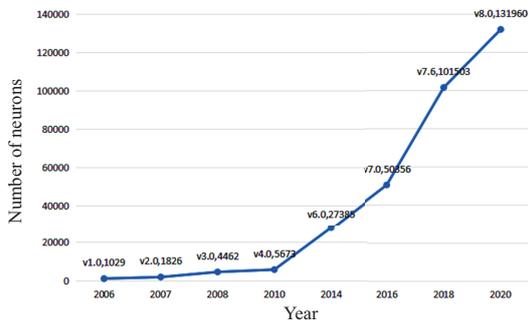


图 1 (网络版彩图) NeuroMorpho 提供的神经元数据数量近些年来随时间变化图

Figure 1 (Color online) Increased number of neuron data provided by the NeuroMorpho dataset in recent years

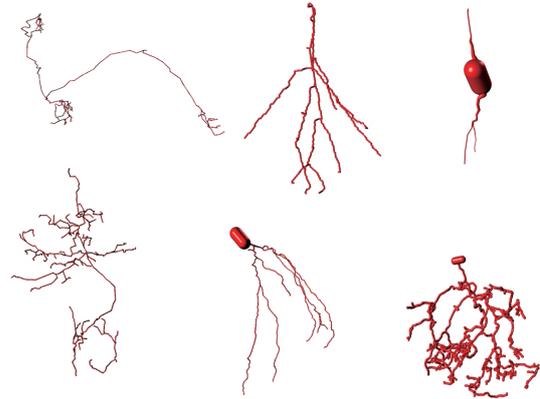


图 2 (网络版彩图) NeuroMorpho 提供的不同形状的三维数据

Figure 2 (Color online) Three-dimensional neuron data with different shapes provided by NeuroMorpho

助. Ascoli 等^[6]于 1997 年定义了神经元的树突结构位置与分叉树,用编码标记树的分支产生的矩阵来唯一表示脊柱,引入向量空间的方法处理神经元形态. Shepherd 等^[7]于 1998 年首次使用一种新的方式存储神经元三维结构信息,将神经元分解为多个部分,每个部分用一行数据表示,包括三维空间中的位置坐标、半径等,保存为 SWC 格式. 2008 年 Scorcioni 等^[8]开发了一种名为 L-Measure 的软件并免费共享,软件实现对 3D 数字重建神经元文件的计算,计算神经元基本的信息参数,作为一种特征提取方式. 2015 年 Wan 等^[9]设计了一种名为 BlastNeuron 的神经元比较和聚类软件,根据神经元全局形态和树形拓扑完成比较和聚类. 2018 年 Li 等^[4]将三维神经元投影至正侧俯 3 个面,形成 3 张二维图,使用 SCAE^[10]训练后截取编码器部分的输出作为神经元的特征,进行相似神经元匹配,得到较高准确率,但是由于采用了三维投影方式,在这一过程中存在着数据信息损失的问题. 以上都是对神经元重建与检索、形态对比等方面的研究,神经元形态学发展越来越多地与新技术相结合产生更优秀的研究成果,所以本文在以上工作基础上,将三维体素训练卷积自动编码器技术应用于神经元形态的相似检索,并进行成果验证,取得了不错的效果.

2.2 无监督深度学习网络

无监督学习的概念是区别于有监督学习产生的,无监督学习的初始数据没有分类标签,仅需要给网络输入样本,网络就能自动从样本中学习内含的潜在规律,学习完成即可应用在新的实际场景中,主要应用于分类和回归任务. 经典的无监督算法有主成分分析 PCA^[11]、生成对抗网络 GAN^[12]、自动编码器 AutoEncoder 等及其变种.

本文使用的是基于三维卷积的 AutoEncoder,接下来简要介绍这一技术主要发展历程. 2006 年 Hinton 等^[5]提出了 AutoEncoder 这一神经网络,可以通过建立多层神经网络来训练数据,将高维的输入张量转换为低维编码,网络由编码器和解码器两部分组合构成,这种神经网络得到的中间层低维特征比直接用 PCA 算法降维的特征效果更好. 2011 年 Coates 等^[13]建立了一种名为 Sparse AutoEncoder 的网络,引入稀疏性约束,计算稀疏度并加惩罚因子到损失函数中改进之前 AutoEncoder 网络对变化的不敏感问题,放大了对边缘特征的提取效果. 2011 年 Masci 等^[14]又在 AutoEncoder 网络的基础上将 CNN 卷积的思路应用到训练中,新建立了 Convolutional AutoEncoder 卷积自动编码器. 传

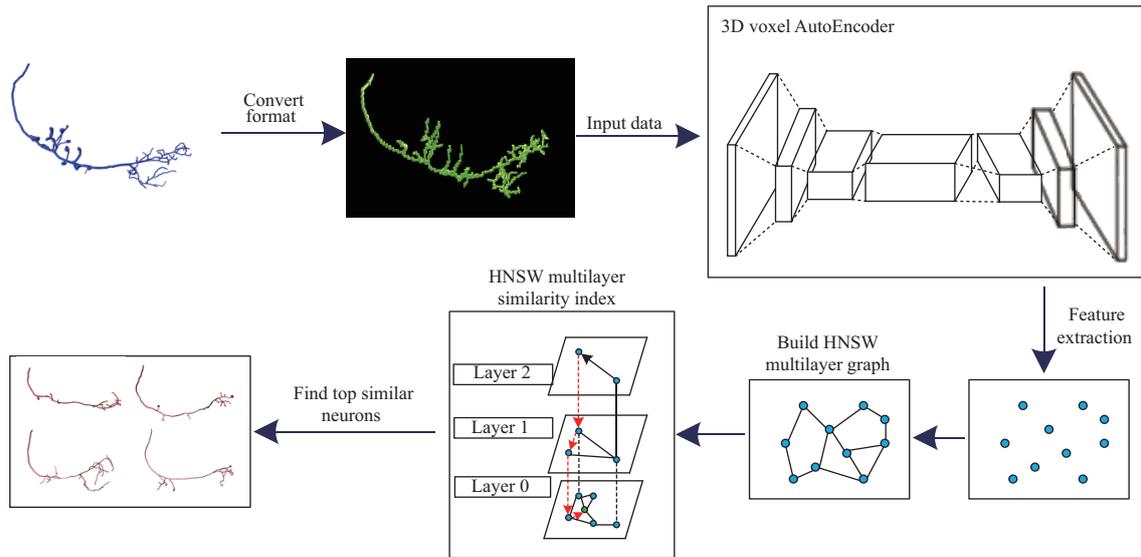


图 3 (网络版彩图) 基于体素的三维神经网络的神经元量化和检索框架

Figure 3 (Color online) Neuron quantification and retrieval framework based on the voxel-based three-dimensional neural network

统 AutoEncoder 网络结构采用全连接层, 如果输入数据较大, 网络的层数和每层的参数都必须随之增加, 势必造成计算量的增加和存储空间的消耗, 而 CNN 网络通过使用卷积和池化极大减少了数据运算成本. 2018 年 Ranjan 等^[15] 将卷积自动编码器 Convolutional AutoEncoders 应用在人脸重建上, 将 AutoEncoder 首次与 3D 技术结合, 相比于传统的人脸重建网络可以学习到更多非线性特征. 目前缺少用神经元的三维体素来训练三维卷积 AutoEncoder 的工作和研究, 并且考虑到三维体素会保留之前投影方式丢失的特征, 是减少人工干预的端到端方法, 所以本文尝试整合以上思路, 将 3D 技术与 CNN 卷积结合, 用神经元的三维体素形式训练三维卷积 AutoEncoder, 以期得到更完整的特征表达, 更好地实现神经元的相似检索.

3 基于三维深度神经网络的神经元形态表征

三维深度神经网络的表征包括 3 个部分, 即数据格式转换, 基于三维卷积 AutoEncoder 训练, 特征提取和降维. 如图 3 所示, 本文先设计一种方法将初始三维重建神经元从 SWC^[7] 格式转换为体素格式, 以便于输入网络训练, 并于此过程中尽量减少人为干预造成的特征损失. 接着将 9 万余体素数据集输入三维卷积 AutoEncoder 中完成神经网络的训练, 接着将其编码器部分取出用于提取数据集的特征. 再基于图模型算法构建用于检索特定神经元的相似神经元列表, 按照列表到神经元数据库中取出对应神经元进行对比, 根据 233 个标记神经元的相似神经元的精度评测本文框架的准确性.

本节介绍神经元存储格式、处理数据建立三维体素、三维体素训练神经网络和神经元特征提取的方法, 以及通过特征压缩优化特征用于提高相似检索精度的工作.

3.1 神经元存储格式简介

NeuroMorpho 提供了大量的 3D 可重建神经元数据, 主要使用 SWC 格式, 单个文件提供单个神经元的信息, 具体结构如表 1 所示. 其中第 1 列记录神经元每一节点的编号, 作为当前神经元每个点

表 1 SWC 文件格式

Table 1 SWC fileformat

The 1st column	The 2nd column	The 4th column	The 5th column	The 6th column	The 7th column	The 8th column
Sample number	Structure identifier	x position	y position	z position	Radius	Parent sample

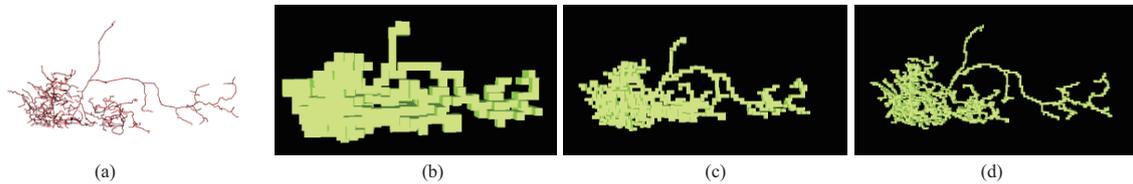


图 4 (网络版彩图) 神经元在不同体素分辨率下的比较, 其中 128 分辨率可较好地保持原有的神经元三维形态结构。(a) 原神经元 SWC 文件; (b) 32 大小体素; (c) 64 大小体素; (d) 128 大小体素

Figure 4 (Color online) Comparison of neurons under different sized voxels, where 128-sized voxel can well preserve the 3D spatial structure of original neurons. (a) Original neuron in SWC format file; (b) 32-sized voxel; (c) 64-sized voxel; (d) 128-sized voxel

的唯一标识; 第 2 列记录当前神经元节点属于何种结构, 如树突、轴突、胞体等; 第 4~6 列分别记录神经元在三维坐标系中的 x, y, z 空间坐标; 第 7 列记录当前点所在神经元位置的节点半径信息; 第 8 列记录当前点的父亲节点编号, 以便于确定神经元点间关系, 使其能相互连接形成 3D 结构。

3.2 网络输入三维体素的构建

数据库通过 SWC 格式存储三维神经元形态, 但这种格式不适合作为深度学习模型训练的输入, 因此需要通过相应方法将 SWC 文件转换为体素格式, 由于缺少直接转换的手段, 所以先将 SWC 文件转换为 OBJ 格式, 再转换为体素格式。OBJ 按行记录点和面的信息, 写 OBJ 文件时直接将 SWC 中每行代表点的 x, y, z 坐标的信息写入, 再通过 SWC 每行最后一位记录的父节点编号将父子节点结合形成一个三维空间中的面或者线, 比较完整地保留了神经元空间结构; 得到的 OBJ 文件通过体素工具实现转换为神经网络可以输入训练的体素格式, 而该工具允许通过调整各类参数获得体素的结构细节, 本文选择设置物体居中和调整分辨率即三维空间大小两个参数。在分辨率选择问题上, 图 4 显示了从 32 到 128 大小体素的神经元形态结构, 其中 128 分辨率的体素可较好地保持原神经元的三维形态结构。由于 64 甚至更小的分辨率会导致三维神经元形态不明显、表达效果差等问题, 而过高的分辨率则会导致整个神经网络训练阶段的空间和时间开销极其巨大, 所以本文设定分辨率为 128 大小, 以同时保证神经元形态的清晰和时间空间开销的平衡可控。

3.3 神经网络的设计与训练

现存的神经元数据分类并不精细, 仅粗略地按生物类别和部位类别划分, 而神经元的形态树形拓扑结构与其所属类别关系十分紧密, 所以需要挖掘同一类型神经元及其形态间的相似关系。

由于所用数据集为三维体素, 相比于投影更全面地保留了神经元形态, 同时神经元数据属于缺少足够标识标签的状态, 所以选择三维无监督神经网络训练三维高分辨率体素数据来提取特征。

本文将三维神经元以体素的形式表示, 则将神经元空间形态的特征提取问题, 转化为三维体素的深度编码解码问题。神经网络结构选择基于框架 Keras 和 TensorFlow 的三维卷积自动编码器, 该网络结构相较于普通二维自动编码器, 更多地使用三维卷积来迅速压缩输入的张量, 解码器使用反卷积来扩张编码器的输出特征, 最终输出与原输入样本尽可能一致的神经元体素。深度学习网络模型结构如

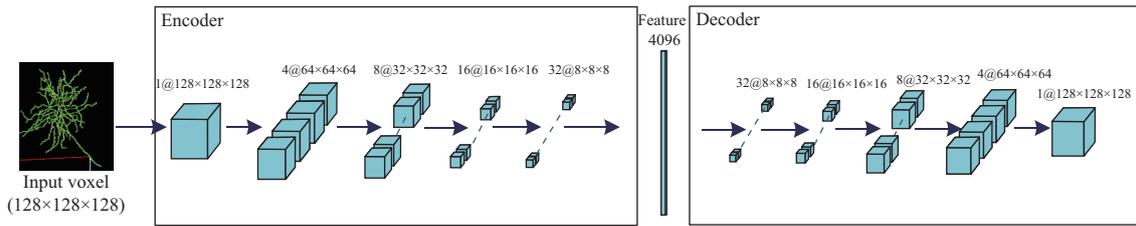


图 5 (网络版彩图) 三维体素卷积自动编码器模型结构, 包括了编码器和解码器部分

Figure 5 (Color online) Three-dimensional voxel convolutional AutoEncoder model structure, including an encoder and a decoder

图 5 所示.

网络前半部分为编码器 Encoder, 后半部分为解码器 Decoder, 损失函数用 MSE (mean square error) 均方误差, 优化算法用 Adam. 编码器部分共 5 层 3D 卷积层, 步长为 2, 编码器的输出得到 $4 \times 4 \times 4 \times 64$ 即 4096 维压缩特征; 解码器部分 5 层反卷积层, 步长为 2 进行扩张, 解码器的输出恢复到与输入一致的 $128 \times 128 \times 128 \times 1$ 的大小. MSE 作为 AutoEncoder 的损失函数, 在神经元素样本作为训练数据输入网络后, MSE 计算神经元经过 AutoEncoder 得到的输出数据与对应输入数据之间的差异, 损失函数 MSE 可表示为

$$MSE(n, y, x) = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - x_i)^2}{n}, \tag{1}$$

其中 n 为样本数量, y_i 为输出, x_i 为对应的输入数据. Adam 优化算法使用动量和自适应学习率加快收敛速度, 可适用于本文面向神经元形态表征的三维体素卷积自动编码器. 编码器实现对输入的压缩学习, 无监督地学习输入存在的深度隐藏特征, 而解码器通过学习将编码器输出的深度特征恢复成原本输入的大小, 且要尽可能地接近网络的输入, 损失函数作为评价网络回归程度的标准, 差别越小则损失函数就越小. 网络的激活函数都是 Relu. 网络经过大量训练后收敛, 作为最终模型保存.

3.4 特征降维调整

网络 Encoder 的输出就是神经元形态的特征表达, 由于得到的特征维度较大, 为了取得理想效果, 本文使用降维算法来调整特征维度以最大化特征对原神经元数据的表达能力. 本文选择的降维算法是 PCA 算法, 先将特征按列读取, 即依次读取每个样本的第一维到最后一维特征, 接着计算协方差矩阵再奇异值分解, 得到新的坐标系和特征及每个新特征在表达能力中所占比重, 将新的特征中比重小的舍弃, 达到在尽量少的特征损失情况下降维的目的. 2018 年 Li 等^[4] 验证将手工特征和深度学习得到的特征进行融合能有效提高特征度量神经元形态相似程度的准确率, 所使用的手工特征有 38 个维度, 而深度学习特征有 3072 维, 通过 PCA 降至与手工特征一个数量级别的 40 维, 再归一化融合为 78 维, 能产生更好的效果.

所以本文选择将神经网络的编码器输出的 4096 维特征用 PCA 降维, 发现对特征降维之后提高了特征的形态表达能力, 多次尝试不同数量的降维维度, 直到获得表达神经元最好效果的维度. 实验最终将特征降至 200 维, 并测定了其在 top- N (最相似的 N 个神经元) 上的精度, 与现存主流方法作比较证明了降维是显著有效的.

4 基于图模型的三维神经元大规模检索

以上基于三维深度神经网络与手工提取特征融合的方法可有效地进行神经元的量化表征,然而在神经元的相似性检索中,需要对高维度的特征在海量神经元数据中逐一进行相似度的计算,这个过程对检索效率提出了较高的要求. Li 等^[16]通过引入基于最大内积搜索 (maximum inner product search, MIPS) 的非对称二进制编码策略强化大规模数据下的检索效率,在 30000 多神经元上验证了其高效性. 但是该方法在转换为二进制编码时存在一定的特征丢失,缺少鲁棒性. 此处,本文使用更高效鲁棒的检索算法 HNSW (hierarchical navigable small world)^[17]来提高大规模神经元库中基于特征的检索效率.

传统的朴素方法将每个信息看作投影于空间中的点,点间的连接关系为点与点的距离,将距离最近的邻点作为最相似的检索结果,但其存在所需计算量大、鲁棒性差等问题. NSW^[18]则引入建表和建图的方式提供相似检索,利用建图早期的高速公路特性提高检索效率. 基于 NSW^[18]作出改进的 HNSW^[17]是一种建立于图层次结构的最近邻相似检索算法,在 NSW^[18]的基础上使用多层图结构,利用多层索引提高检索效率和质量,从最上索引层到最下全节点层逐层索引每个点的邻点的空间位置信息.

本文在第 3 节三维深度神经网络完成对神经元的训练和特征提取后,将 9 万多神经元数据按照特征映射到图空间中,使用 HNSW 的方法建立多层图结构. 在查找相似神经元时,从最上层待检索神经元出发,找到当前神经元的邻点,计算邻点与原神经元的距离并保留最近的 K 个点,到下一层再找这 K 个点的邻点,计算并保留最近 K 个点,再向下传递,直至最下包含全节点的层,最终找到与原神经元最近的 K 个点,这 K 个点对应的神经元则是原神经元的最相似的 K 个神经元.

5 实验结果与分析

本节通过实验验证本文方法的准确性和高效性,包括实验配置和硬件环境,评估本文三维神经元形态表征方法相较于其他主要方法的优势,以及使用图模型检索算法的有效性.

5.1 实验配置与环境安排

实验中,本文使用的原始数据是目前最大的神经元形态公开数据集 NeuroMorpho. 我们于 2019 年采集了其所有共享的 99294 个神经元作为实验样本并开始实验,该样本数据由世界各地的 500 多个实验室提交,分为 77 个物种和 63 个大脑区域.

本文将三维的神经元数据通过格式转换保存为分辨率大小为 $128 \times 128 \times 128$ 的体素格式. 对于 AutoEncoder,以三维卷积层堆叠形式组织了编码器,三维反卷积层堆叠的形式组织了解码器,激活函数全部为 Relu,以网络输出和原样本的均方误差作为损失函数,使用 Adam 算法进行优化,共训练 20 轮,编码器的输出特征采用 4096 维. 实验基于 Python3.6, TensorFlow 与 Keras 框架,在 2080Ti GPU 硬件上完成训练.

5.2 无监督深度学习效果评估

为了评估神经元在检索上的准确性,使用 uPNs^[9]作为标记神经元,以便于与大量相关研究作出公正的横向对比. uPNs 是数据集中人为选择的 233 个标记神经元的统称,由于在共享的神经元数据中缺少系统明确的神经元分类手段,而 uPNs 在 NeuroMorpho 中有最好的细粒度表达,所以同类研究皆选择 uPNs 作为所提出方法精度的评价标准. uPNs 满足了量化评估相似神经元检索准确率这

表 2 4 种量化表征方法在神经元检索中的平均准确率

Table 2 The average retrieval precision of four quantitative representation methods in neuron retrieval

Method	Top-1	Top-10	Top-20	Top-30	Top-50
Deep-SCAE	0.890	0.595	0.507	0.452	0.380
L-Measure38	<u>0.954</u>	0.772	0.680	0.622	0.539
SCAE-Fuse	0.952	0.792	0.690	0.619	0.516
Deep-3DVCAE	0.935	0.875	0.826	0.782	0.696

一需求, 通过深度学习和降维方法在总体 99294 个神经元中提取特征后, 首先为每个标记神经元计算检索到的 top- N 中 uPNs 所占比例, 即与样本最相似的 N 个神经元中属于 233 个标记神经元的比例, 然后将 233 个标记神经元的比例取平均值作为该方法的检索精度. 表 2 列出了本文方法与其他几种主要的方法在 uPNs 上的 top- N 平均精度, 以验证本文方法在三维神经元数据相似检索上的准确性. 已有主要方法分为 3 组特征计算方式: 仅通过无监督深度学习网络如 Deep-SCAE^[4] 提取的特征; 仅通过 L-Measure^[8] 得到的神经元手工特征如 L-Measure38^[8]; 将无监督深度学习网络的特征和手工 L-Measure38 特征归一化后融合的特征 SCAE-Fuse^[4]. 本文的方法基于三维体素卷积自动编码解码器 (Deep-3DVCAE), 获取到神经元的深度学习表达特征, 将深度学习的特征通过 PCA 方法降维到 200 维, 测定 top-1~top-50 的神经元检测精度, 并同以上 3 种方法进行比较, 发现本文方法的准确率普遍高于以上方法, 证明了本文方法的准确性.

本文对比的主要方法有: (1) Deep-SCAE, 堆叠卷积自动编码器. 2018 年 Li 等^[4,19] 建立了第 1 个基于深度神经网络的神经元形态学量化表征方法, 用于将神经元形态三维数据投影为 3 个平面上的图像数据, 并与 SCAE^[10] 结合训练获得神经元深度特征, 但是其与 38 维的 L-Measure 手工特征相比, 利用 uPNs 测定 top-1, top-10, top-20~top-50 上的表现均差于手工特征.

(2) L-Measure38, L-Measure 软件提供的手工特征. L-Measure 是应用最广泛的神经元特征测量软件, 可以从神经元长宽高及轴突、树突数量等不同方面测定神经元三维形态及其特征. 2016 年 Conjeti 等^[2,20] 将 38 维测量方式应用于复杂神经元分析工作, 取得了一定进展, 其 38 维手工特征表现明显优于 Deep-SCAE.

(3) SCAE-Fuse^[19], 即通过特征层面的归一化融合方式将 Deep-SCAE 与 L-Measure38 融合为新的更有表达力的特征. 该特征可以更好地检索 uPNs 的标记神经元, 证明了 Deep-SCAE 与 L-Measure38 特征存在的互相弥补缺陷的性质, 更有益于神经元形态检索精度的提高.

本文计算每个神经元与其他神经元余弦相似度的值, 并将其作为特征相似计算的度量, 余弦值越接近 1, 则两个特征越相似, 根据余弦相似度的计算结果降序排序, 则排名在前的神经元即为与样本神经元最相似的神经元, 取出前 10 个计算 uPNs 所占比例即为 top-10 准确率. 从表 2 来看, 本文的方法相比于其他 3 种方法, 在 top-1~top-50 上的检索精度均有提升, 提取的特征更能体现神经元形态特点, 证明了基于体素的三维神经元经过三维卷积 AutoEncoder 提取的特征相比于 Deep-SCAE^[4,19] 的投影方法减少了神经元形态表达的信息损失, 相比于手工特征减少了非端到端性, 并且检索效果也优于两者的融合表现.

表 3 展示了 3.2 小节在深度特征降维至 200 维时不同体素的分辨率对实验结果的影响, 32 和 64 分辨率体素的情况下虽然训练时间更短, 但 top-10, top-20, top-30 准确率均远低于 128 分辨率的体素, 所以本文选择使用 128 分辨率作为数据集, 能更准确地表征神经元特征. 此外, 本文也尝试使用 256 分辨率的体素进行神经元的量化表征, 但在使用单个 2080Ti GPU 时需耗费 2~3 周的训练时间, 因而本

表 3 不同体素分辨率下神经元相似性检索的准确率

Table 3 The precision of neuron similarity retrieval under different voxel resolutions

Voxel size	Accuracy top-10	Accuracy top-20	Accuracy top-30
32	0.314	0.263	0.233
64	0.560	0.466	0.407
128	0.875	0.826	0.782

表 4 神经元特征降维至不同维度时 top-10 检索准确率^{a)}

Table 4 Top-10 neuron retrieval precision under different dimensional features

	Dim. 50	Dim. 100	Dim. 150	Dim. 190	Dim. 200	Dim. 210	Dim. 250	Dim. 300	Dim. 400	Dim. 1000
Accuracy	0.8695	0.8716	0.8715	0.8708	0.8759	0.8733	0.8755	0.8729	0.8648	0.8227

a) Dim. denotes dimension.

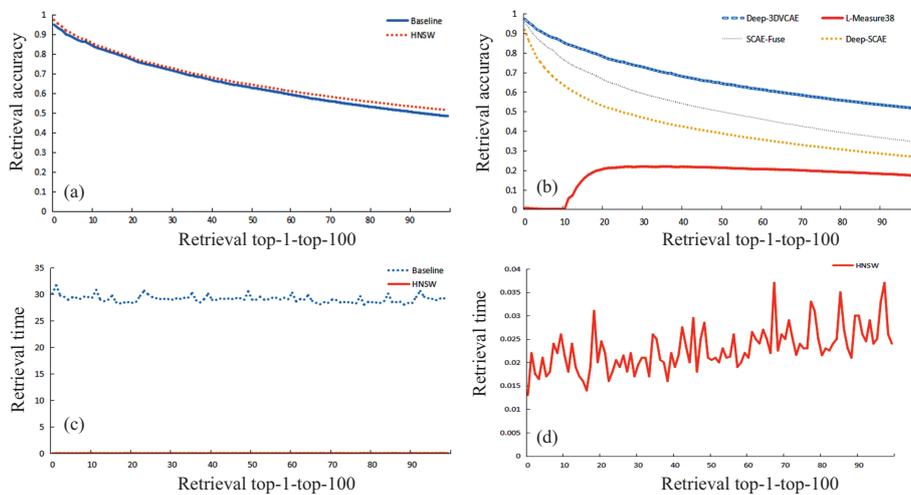


图 6 (网络版彩图) HNSW 检索方法性能评估. (a) HNSW 与 Baseline 两种检索方法的准确率对比; (b) 不同量化表征方法与 HNSW 结合的准确率对比; (c) HNSW 和 Baseline 两种检索方法的时间对比; (d) 图 (c) 中的检索时间放大图

Figure 6 (Color online) Performance evaluation of the HNSW retrieval method. (a) Comparison of retrieval precision between HNSW and Baseline retrieval methods; (b) retrieval precision of different methods combined with HNSW; (c) comparison of retrieval time between HNSW and Baseline retrieval methods; (d) the enlarged retrieval time subplot (c) of the HNSW method

文最终在权衡神经元表征精度与计算复杂度后, 选择 128 分辨率的体素进行神经元的量化表征. 表 4 展示了 3.4 小节在保持 128 分辨率体素前提下, 对不同降维维度进行实验, 结果表明降维至 200 维时神经元检索的准确率最高. 因而, 本文最终选择将深度特征降维至 200 维进行神经元的量化表征. 以上实验表明, 本文方法能够从大规模高维特征数据中识别出形态相似的神经元, 为神经元形态的定量表示与结构分类相关工作提供了支撑.

5.3 HNSW 检索效率评估

图 6 展示了使用 HNSW 方法与普通的检索方法 Baseline 的准确率和所用时间对比, Baseline 方法在降维特征上使用穷举一对一计算的检索方式, 效率较差. 实验结果表明, 使用 HNSW 的方法

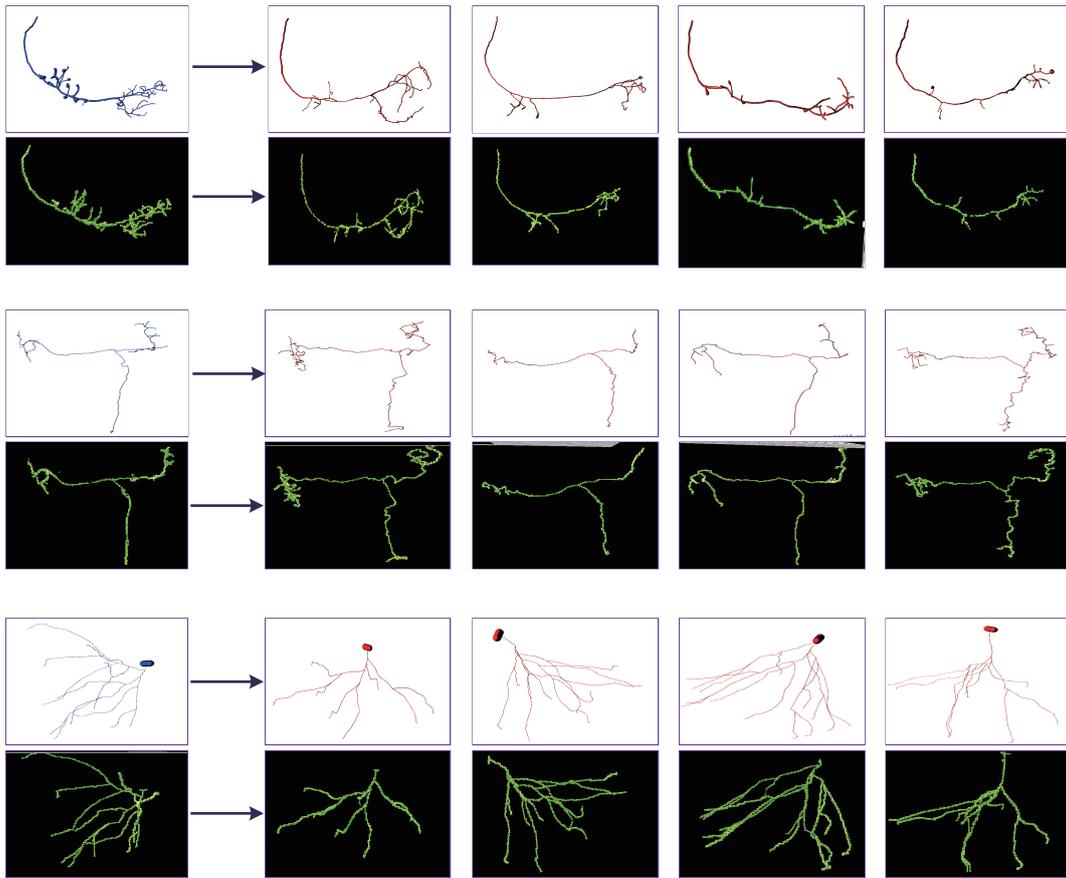


图 7 (网络版彩图) 对于 3 个随机选择的神经元, 使用本文方法获得对应 top-4 的检索结果, 分别展示了它们的三维形态以及体素数据

Figure 7 (Color online) The corresponding top-4 retrieved neurons of 3 randomly selected neurons using our proposed method, demonstrating both their 3D morphology and voxel data

与 Baseline 方法相比, 在检索与某一神经元最相似的 top-1 ~ top-100 个神经元准确率上两者相差不大, 而使用了 HNSW 的方法在效率上明显优于 Baseline 方法. HNSW 方法可以将检索最相似的 top-1 ~ top-100 个神经元的时间消耗保持在 1 s 以内, 而传统方式的检索耗时却普遍达到 30 s. 这证明检索相似神经元更准确的前提下, 该方法能极大地减少检索时间, 为大规模的神经元检索工作提供极大帮助. 不同方法与 HNSW 结合后的检索效果存在差异, 本文方法与 HNSW 结合后取得了最佳检索精度, 其他方法同 HNSW 结合后的检索精度均明显低于本文方法, 特别是 L-Measure38 传统方法同 HNSW 结合后, 检索精度有了较大幅度的降低, 这是由于 L-Measure38 传统特征难以有效地表征大规模的神经元形态学数据, 在 HNSW 建图过程中存在节点相似度度量误差较大的情况. 因而, 与同类方法相比, 本文方法与 HNSW 结合后, 可有效地处理面向大规模神经元三维形态数据的检索问题.

除此之外, 本文随机选择了 3 个神经元样本对所用方法的效果进行了可视化, 通过使用本文的特征提取方法并将特征建立为 HNSW 图, 利用 HNSW 图快速检索到除了样本本身外与样本最相似的 4 个神经元. 图 7 展示了本文方法对这 3 个神经元的相似检索结果, 每个神经元在大量不同种类的神经元数据中的查找结果都与自身形态相似. 图 8 展示了不同方法对于同一神经元检索的最相似结果, 从图中可以看出, L-Measure 方法及 Deep-SCAE 方法对输入的待检索神经元, 无法在包含 9 万余神经元

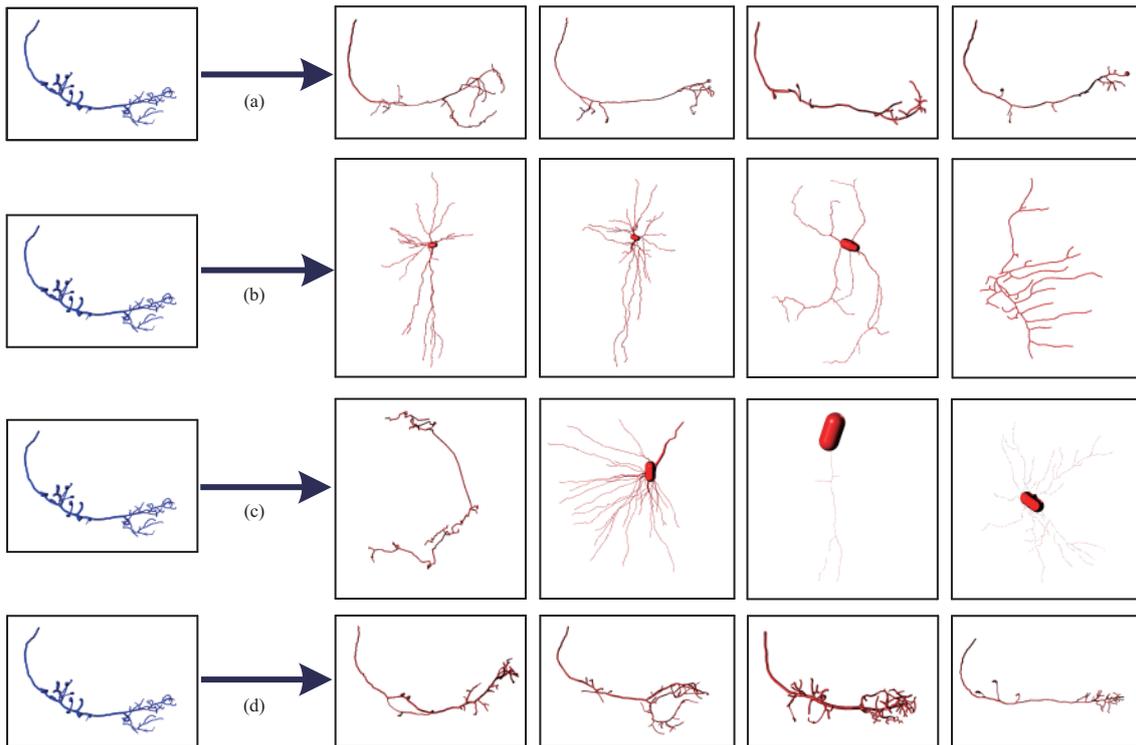


图 8 (网络版彩图) 对于一个 uPN 神经元, 使用不同方法获得对应 top-4 的检索结果. (a) 本文方法; (b) L-Measure38; (c) Deep-SCAE; (d) SCAE-Fuse

Figure 8 (Color online) The corresponding top-4 retrieved neurons of a uPN neuron using different methods. (a) Our method; (b) L-Measure38; (c) Deep-SCAE; (d) SCAE-Fuse

数据集中检索出形态相似的神经元, 而本文方法与 SCAE-Fuse 方法可有效地检索出 top-4 形态相似的神经元. 另外从表 2 与图 6(b) 可知, 尽管两种方法在 top-4 上准确率相近, 但在 top-10~top-100 的检索结果中, 本文方法的检索精度更优于 SCAE-Fuse 方法. 通过检索一个未知神经元, 得到与其最为相似的神经元集合, 在一定程度上就可根据这些神经元推断出该未知神经元的特性, 促进了神经形态学以及神经科学其他问题的研究.

6 总结与未来展望

本文简要介绍了神经元形态学以及无监督学习 AutoEncoder 相关方法的发展历史, 并提出了基于三维体素无监督的神经元形态特征提取方法, 通过在已有方法上的改进与创新完成神经元形态的相似性检索. 本文将 NeuroMorpho 数据集中的原始神经元数据经过格式转换从 SWC 文件的存储格式转换为体素格式, 并输入网络中训练, 取出训练完成的编码器部分对输入数据提取特征, 将特征使用 PCA 方法降维到 200 维形成更有效的神经元形态特征表达, 再将特征用 HNSW 方法建图, 在保证准确率的前提下提高检索效率. 本文将所用方法与相关同类工作比较, 证明了本文方法的准确性和高效性, 可以更好地对神经元结构进行表征并完成快速检索, 为神经学的相似性搜索与形态学分析提供了支撑. 在未来的工作中, 我们将借助更多的三维数据处理方法, 设计针对神经元三维拓扑结构的深度神经网络模型, 实现更为精确的神经元量化表征与细粒度检索.

参考文献

- 1 Ascoli G A. Neuroanatomical algorithms for dendritic modelling. *Network-Comput Neural Syst*, 2002, 13: 247–260
- 2 Conjeti S, Mesbah S, Negahdar M, et al. Neuron-miner: an advanced tool for morphological search and retrieval in neuroscientific image databases. *Neuroinform*, 2016, 14: 369–385
- 3 Li Z, Metaxas D N, Lu A, et al. Interactive exploration for continuously expanding neuron databases. *Methods*, 2017, 115: 100–109
- 4 Li Z, Butler E, Li K, et al. Large-scale exploration of neuronal morphologies using deep learning and augmented reality. *Neuroinform*, 2018, 16: 339–349
- 5 Hinton G E, Salakhutdinov R R. Reducing the dimensionality of data with neural networks. *Science*, 2006, 313: 504–507
- 6 Ascoli G A, Goldin R F. Coordinate systems for dendritic spines: a somatocentric approach. *Complexity*, 1997, 2: 40–48
- 7 Shepherd G M G, Harris K M. Three-dimensional structure and composition of CA3→CA1 axons in rat hippocampal slices: implications for presynaptic connectivity and compartmentalization. *J Neurosci*, 1998, 18: 8300–8310
- 8 Scorcioni R, Polavaram S, Ascoli G A. L-Measure: a web-accessible tool for the analysis, comparison and search of digital reconstructions of neuronal morphologies. *Nat Protoc*, 2008, 3: 866–876
- 9 Wan Y, Long F, Qu L, et al. Blastneuron for automated comparison, retrieval and clustering of 3D neuron morphologies. *Neuroinform*, 2015, 13: 487–499
- 10 Masci J, Meier U, Cirean D, et al. Stacked convolutional auto-encoders for hierarchical feature extraction. In: *Proceedings of International Conference on Artificial Neural Networks*, 2011
- 11 Yang J, Zhang D, Frangi A F, et al. Two-dimensional PCA: a new approach to appearance-based face representation and recognition. *IEEE Trans Pattern Anal Machine Intell*, 2004, 26: 131–137
- 12 Goodfellow I, Pouget-Abadie J, Mirza M, et al. Generative adversarial networks. *Commun ACM*, 2020, 63: 139–144
- 13 Coates A, Lee H, Ng A Y, et al. An analysis of single-layer networks in unsupervised feature learning. In: *Proceedings of the 14th International Conference on Artificial Intelligence and Statistics (AISTATS)*, 2011
- 14 Masci J, Meier U, Cirean D, et al. Stacked convolutional auto-encoders for hierarchical feature extraction. In: *Proceedings of the 21st International Conference on Artificial Neural Networks*, 2011. 52–59
- 15 Ranjan A, Bolkart T, Sanyal S, et al. Generating 3D faces using convolutional mesh AutoEncoders. In: *Proceedings of European Conference on Computer Vision*, 2018
- 16 Li Z, Fang R, Shen F, et al. Indexing and mining large-scale neuron databases using maximum inner product search. *Pattern Recogn*, 2017, 63: 680–688
- 17 Malkov Y A, Yashunin D A. Efficient and robust approximate nearest neighbor search using hierarchical navigable small world graphs. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2020, 42: 824–836
- 18 Boguñá M, Krioukov D, Claffy K C. Navigability of complex networks. *Nat Phys*, 2009, 5: 74–80
- 19 Li Z, Fang C, Zhang S. Deep feature representation for the computational analytics of 3D neuronal morphology. In: *Proceedings of IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018)*, 2018
- 20 Conjeti S, Katouzian A, Kazi A, et al. Metric hashing forests. *Med Image Anal*, 2016, 34: 13–29

Large-scale neuron morphological representation and retrieval based on a three-dimensional deep neural network

Lingchen CHANG¹, Zhongyu LI^{1*}, Xiayue FAN², Zengyi SHANG¹ & Haiting JING¹

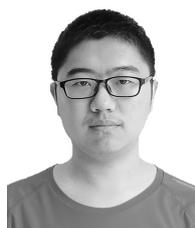
1. School of Software Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;

2. Med-X Institute, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

* Corresponding author. E-mail: zhongyuli@xjtu.edu.cn

Abstract Efficient and accurate retrieval of similar neurons is an important support for morphological analytics of neurons. With the development of high-resolution microscopy imaging, neuron tracing, artificial intelligence, etc., several methods for computing and analyzing neuron morphology based on machine learning have been proposed in recent years. These studies mainly include the statistical analysis of traditional measurement of 3D neuron morphology, as well as the quantitative representation of neurons by combining the two-dimensional projection of neuron morphology with deep learning. However, as more and more 3D neuron data being reconstructed, the above methods can no longer meet the current needs of fine-grained representation, retrieval, and classification of large-scale neuro-morphological datasets. Therefore, this paper develops a large-scale neuron morphology representation and retrieval method based on a 3D deep neural network. First of all, to transform the three-dimensional topology of neurons into a suitable format for the training of deep neural networks, we design a voxel transformation method for neuron spatial format, which can transform the original neuron reconstruction file into three-dimensional voxels. Then, because of the lack of detailed taxonomy for neuron data, we design a neuron morphology representation algorithm based on a 3D convolutional auto-encoder, which employs deep neural networks to learn the structural representation of neuron voxels in an unsupervised manner. Subsequently, given the learned neural quantitative representation of 3D morphology, this paper introduces an end-to-end fast search algorithm for the indexing of similar neurons. Finally, the proposed method is validated by experiments. Similar morphological neurons are retrieved from the dataset containing more than 90000 neurons. Experimental results show that our method achieves superior performance in comparison with other representational methods in the task of neuronal retrieval. The proposed method can retrieve similar neurons with more efficiency and accuracy, which benefits related research fields such as morphological analytics and single-cell classification of neurons.

Keywords neuron morphology, deep neural networks, 3D voxels, feature representation



Lingchen CHANG was born in 1997. He received his bachelor's degree from Beijing Institute of Technology, Beijing, in 2019. Currently, he is pursuing his M.E. degree at Xi'an Jiaotong University. His research interest includes computational neuroscience.



Zhongyu LI was born in 1991. He received his B.E. and M.E. degrees from Xi'an Jiaotong University, China and his Ph.D. degree in computer science from University of North Carolina at Charlotte, USA in 2012, 2015 and 2018, respectively. Currently, he is an assistant professor in the School of Software Engineering at Xi'an Jiaotong University. His research interests include computational neuroscience and medical image analysis.



Xiayue FAN was born in 1994. She received her bachelor's degree from Sun Yat-sen University and her master's degree from Xi'an Jiaotong University in 2016 and 2020, respectively. Currently, she works in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. Her research interest includes computational neuroscience.



Zengyi SHANG was born in 1998. She received her bachelor's degree from Nanchang University, Nanchang, in 2016. Currently, she is pursuing her M.E. degree at Xi'an Jiaotong University. Her research interest includes 3D visualization and reconstruction.