

基于磁共振扩散张量成像的机器学习模型对帕金森病人的识别

李静^{1,2}, 范文亮^{1,2}, 雷子乔^{1,2}, 余建明^{1,2}

1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 放射科, 湖北 武汉 430022; 2. 分子影像湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430022

[摘要] 目的 基于磁共振扩散张量成像 (Diffusion Tensor Imaging, DTI) 数据, 构建区分帕金森 (Parkinson's Disease, PD) 患者和健康对照组的机器学习模型, 探索其脑影像生物学标志物。方法 收集我院2015年6月至2019年12月PD患者289例, 正常对照志愿者131例。按照7:3的比例分为训练集和验证集。基于DTI数据构建包含各向异性分数、平均扩散率、轴向弥散系数、径向弥散系数值的向量。使用机器学习方法对该向量降维, 构建分类模型并进行模型评估。结果 构建的五种机器学习分类模型中, 使用12个DTI脑区参数的SVM_Linear模型具有最优的分类性能。模型评估结果显示, 训练集中AUC为0.897, 敏感度为83.3%, 特异度为89.0%; 验证集中AUC为0.878, 敏感度为79.3%, 特异度为88.4%。结论 基于DTI数据构建的机器学习分类模型能有效区分PD患者和健康对照者, 胼胝体、扣带回、穹隆等脑区的DTI参数有作为PD的影像学标志物的潜力。**[关键词]** 弥散张量成像; 机器学习; 帕金森; 磁共振扩散张量成像

Recognition of Parkinson's Disease by Machine Learning Model Based on MR Diffusion Tensor Imaging

LI Jing^{1,2}, FAN Wenliang^{1,2}, LEI Ziqiao^{1,2}, YU Jianming^{1,2}

1. Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430022, China; 2. Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan Hubei 430022, China

Abstract: **Objective** To establish a machine learning model that can distinguish Parkinson's disease (PD) patients from healthy controls based on the data of MR diffusion tensor imaging (DTI), and to explore the brain imaging and biological markers of PD patients. **Methods** A total of 289 patients with PD in our hospital from June 2015 to December 2019 were collected as PD group, and 131 healthy controls were recruited as control group. All subjects were divided into training set and validation set according to the ratio of 7:3. Vectors which included parameters such as fractional anisotropy, mean diffusivity, axial and radial diffusion coefficient was constructed based on the data of DTI. The dimension of vectors was reduced based on machine learning methods to build a classification model, and the model evaluation was performed by receiver operating characteristic. **Results** Among the five machine learning classification models constructed, the SVM_Linear model using twelve parameters of DTI for brain region had the best classification performance. The results of model evaluation showed that the area under curve (AUC) in the training set was 0.897, the sensitivity was 83.3%, and the specificity was 89.0%. The AUC in the validation set was 0.878, the sensitivity was 79.3%, and the specificity was 88.4%. **Conclusion** The machine learning classification model based on the data of DTI can effectively distinguish PD patients from healthy controls. The DTI parameters of corpus callosum, cingulate gyrus, fornix and other brain regions have the potential to be used as imaging markers of PD.

Key words: diffusion tensor imaging; machine learning; Parkinson's disease; MR diffusion tensor imaging

[中图分类号] R816.2

[文献标识码] A

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2021.10.007

[文章编号] 1674-1633(2021)10-0032-04

引言

帕金森病 (Parkinson's Disease, PD) 主要以黑质多巴胺能神经元进行性退变和路易小体形成的病理变化, 纹状体区多巴胺递质降低、多巴胺与乙酰胆碱递质失衡的生化改变, 以动作迟缓、静止性震颤和肌张力增高临床表现为显著特征, 是一种常见的中老年神经系统退行性疾病^[1-2]。随着年龄增长, 患病率逐年增高, 80岁以上人群患病率超

过3%^[2-3], 带来巨大的社会和医疗负担, PD的早期诊断对治疗和预后影响重大。

随着人工智能在医学各应用场景下的落地, 智能医学影像取得飞速发展, 有效提高医学影像对于疾病的筛查、诊断和治疗决策功能^[4-5]。一方面在个体水平上满足了疾病精准诊疗的需求, 另外一方面也能为疾病的智能诊断发掘潜在的影像学标记^[6-7]。目前基于多模态影像的PD分类研究, 样本量一般较少^[8-10], 影响模型的泛化能力。为探索基于弥散张量的PD神经影像学标志物, 为PD的诊疗提供影像依据, 本研究基于较大的样本量, 使用机器学习方

收稿日期: 2021-08-05

基金项目: 国家自然科学基金 (81701673); 湖北省自然科学基金 (2017CFB796)。

通信作者: 范文亮, 副主任技师, 主要研究方向为医学影像人工智能。
通信作者邮箱: fwl@hust.edu.cn

法,利用 磁共振扩散张量成像 (Diffusion Tensor Imaging, DTI) 脑影像的 4 个指标作为数据特征,构建区分 PD 患者和健康对照者的机器学习模型,寻找 PD 可能的神经影像学标记物,以期 PD 的临床诊疗提供更多线索。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 2015 年 6 月至 2019 年 12 月在本院神经内科就诊的 PD 患者 289 例,同时期收集健康对照志愿者 131 例。纳入标准:①符合临床诊断的 PD;②右利手;③获得病人或家属的知情同意并能够配合完成所涉及的量表评估及磁共振研究。排除标准:①可能存在精神障碍病史的(包括痴呆,精神分裂症,双相情感障碍等);②既往有物质(毒品、酒精或其他精神活性物质)滥用史;③磁共振上有明显器质性病变或其他神经系统疾病;④合并其他严重的躯体疾病;⑤对检查不合作或不能有效完成测验者。420 例受试者按 7:3 随机分为训练集 294 例和测试集 126 例。训练集及测试集中两组性别和年龄比较差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。两组组内 PD 患者和健康对照人群性别和年龄比较差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。本研究经华中科技大学同济医学院伦理委员会批准,所有被试者在磁共振扫描前签署知情同意书。

1.2 仪器与方法

所有被试者采用西门子 3.0 T 超导磁共振 (Siemens-Trio Tim) 12 通道头部线圈进行 MRI 数据采集。被试者平躺在检查床上,头部用软垫从两侧固定,以减少扫描过程中被试者的头部运动,同时双耳塞入棉塞以减少扫描过程中的噪音。扫描序列包括用于头部常规临床序列:T1WI、T2WI 及 FLAIR 序列,以及本研究所需的高分辨 T13D 序列(磁化准备快速梯度回波序列)及 DTI 扫描序列。高分辨 T13D 序列参数如下:回波重复时间 (Repetition Time, TR): 2250 ms, 回波时间 (Echo Time, TE): 2.26 ms, 翻转时间 (Time-Reversal, TI): 900 ms, 翻转角 9° , 视野 (Field of View, FOV): $256\text{ mm} \times 256\text{ mm}$, 采集矩阵: 256×256 , 体素大小: $1.0\text{ mm} \times 1.0\text{ mm} \times 1.0\text{ mm}$, 矢状位扫描 176 层。DTI 序列使用的是单次激发自旋回波平面成像序列,参数如下:回波 TR: 6000 ms, TE: 93 ms, 翻转角: 90° , $B=1000\text{ s/mm}^2$, 64 个方向(加上一个 $B=0$ 的图像共计 65 个全脑图像),体素大小: $2.0\text{ mm} \times 2.0\text{ mm} \times 2.0\text{ mm}$, FOV: $200\text{ mm} \times 200\text{ mm}$, 采集矩阵大小: 128×128 , 平行前后联合轴位采集,包含全脑采集 44 层。

数据处理及机器学习模型构建流程图如图 1 所示。DTI 数据处理使用 MATLAB 平台下集成 FSL 工具包的 PANDA^[11] 软件 (<http://www.nitrc.org/projects/panda>), 包括数据格式转换、运动及涡流校正、弥散张量参数计算等。具体为使用 FMRIB 里面的 FLIRT 工具包对弥散加权图像进行运动校正和涡流伪影校正。校正之后的图像使用 Brain Extraction Tool (BET) 工具包剥除非脑组织成分。最后使

用 FSL 提供的 DTIFIT 工具包计算每个被试个体脑空间中每个体素的各向异性分数 (Fractional Anisotropy, FA)、平均扩散率 (Mean Diffusivity, MD)、轴向弥散系数 (Axial Diffusivity, AD)、径向弥散系数 (Radial Diffusivity, RD) 值。最后将个体空间的各弥散参数指标图像,通过空间标准化,投射到标准空间,使用 Mori 的 2008 年 ICBM-DTI-81 白质模板,提取每个被试 50 个核心脑区的 FA、MD、AD 及 RD 值。

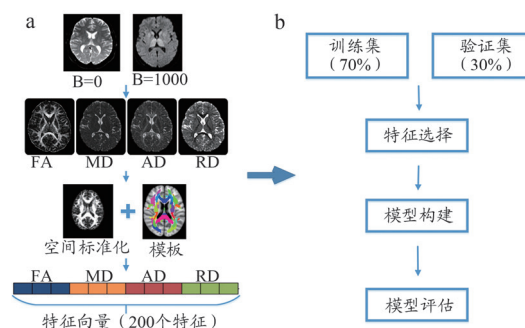


图1 实验方案流程图

注: a. 从DTI原始数据到基于DTI系数的特征空间数据提取预处理过程; b. 从特征数据开始的特征降维与模型评估过程。

将提取的每个被试 50 个脑区的 FA、MD、AD 及 RD 值顺序连接,构成一个 200 维的向量,此向量即为后续进行数据降维与建模分析的原始数据。本研究使用 5 种机器学习分类器来构建 PD 分类识别模型,包括 Logistic、GLM_LASSO、GLM_PCA、SVM_Linear、naïve Bayes。首先对数据进行归一化处理,将原始数据映射到 0-1 之上;为了避免特征值过多导致的过拟合,进行特征筛选;使用机器学习分类模型的方法进行训练;根据训练出来的模型对测试集进行预测,获得相关受试者工作 (Receiver Operating Characteristic, ROC) 曲线以及曲线下面积 (Area Under Curve, AUC),同时获得对预测有贡献的特征定位,得到有贡献的脑区。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件对各变量进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集和测试集的一般人口学资料比较

本研究共纳入 420 名受试者,其中 PD 患者 289 例,健康对照 131 名。按照 7:3 分为训练集和测试集后,其中训练集共计 294 名,包括 PD 患者 202 例,年龄 (65.5 ± 10.6) 岁,男性 132 名;健康对照 92 名,年龄 (63.7 ± 12.7) 岁,男性 61 例。测试集共计 126 名,包括 PD 患者 87 名,年龄 (65.3 ± 11.9) 岁,男性 57 名;健康对照 39 名,年龄 (63.5 ± 13.6) 岁,男性 24 名。组间在年龄和性别分布上没有显著的统计学差异。

2.2 不同机器学习模型的性能

构建的不同机器学习 PD 分类模型性能表现如表 1 所示,SVM_Linear 模型在训练集和测试集上的表现优于其他

模型,其中训练集上的 AUC 为 0.897,准确度为 0.867,特异度为 0.89,敏感度为 0.833;在测试集上的 AUC 为 0.878,准确度为 0.853,特异度为 0.884,敏感度为 0.793。经过特征选择后,SVM_Linear 模型共使用 12 个 DTI 参数构建分类模型,这些参数包括胼胝体膝、右侧脑脚、右侧下辐射冠、左侧扣带回、右侧穹窿、左侧毯的 FA 值,右侧钩束的 MD 值,右侧内囊前肢、左侧上辐射冠、左侧扣带回、左侧毯的 AD 值,右侧穹窿的 RD 值。各特征重要性排序如图 2 所示,特征之间的相关系数及聚类分析如图 3 所示。

表1 不同机器学习模型的PD分类性能表现

模型	特征数	组别	AUC	准确率	特异度	敏感度
Logistic	33	训练集	0.882	0.819	0.868	0.797
		测试集	0.79	0.709	0.775	0.678
GLM_LASSO	14	训练集	0.846	0.768	0.802	0.752
		测试集	0.747	0.669	0.875	0.575
GLM_PCA	9	训练集	0.705	0.683	0.659	0.693
		测试集	0.691	0.732	0.550	0.816
SVM_Linear	12	训练集	0.897	0.867	0.890	0.833
		测试集	0.878	0.853	0.884	0.793
naïve Bayes	23	训练集	0.863	0.782	0.866	0.827
		测试集	0.855	0.753	0.845	0.783

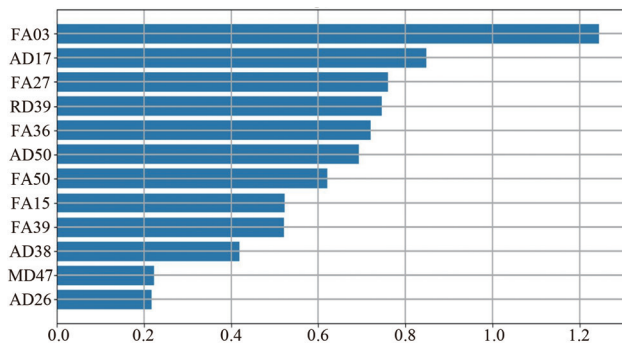


图2 SVM_Linear模型各特征重要性排序

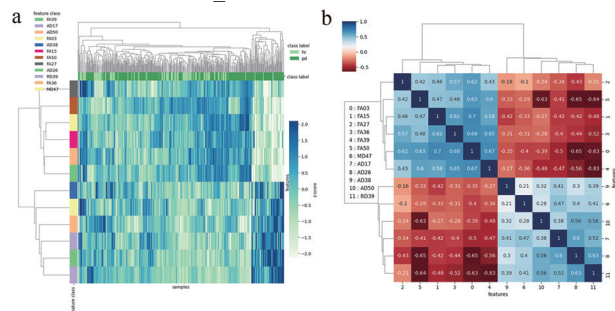


图3 各特征之间的相关系数及聚类分析

注: a. SVM_Linear模型中特征选择; b.与各特征之间的相关性分析。

3 讨论

随着人工智能技术的发展,基于影像的临床疾病分类方法被广泛应用于各类神经^[12-13]及精神疾病的研究^[4-5]。本研究基于 DTI 常用参数(FA、MD、AD、RD 值),经过特征筛选的降维方法,构建了用于 PD 与健康对照的不同机器学习方法,探讨可用于 PD 的影像标记物。结果表明,使用 12 个脑区 DTI 参数构建的 SVM_Linear 分类模型在训

练集和测试集上都具有良好的分类效能。

本研究中构建的机器学习分类模型,发现胼胝体、扣带回、辐射冠、穹窿等脑区对分类模型有贡献,提示我们 PD 患者可能在这些脑区存在白质完整性的异常,这也和先前的报道中 PD 患者放射冠区、胼胝体、丘脑等在内的脑区存在广泛的白质结构改变相一致^[13-16],结合其他基于 DTI 数据构建脑网络并结合机器学习方法对 PD 进行分类的研究^[17-18]一起表明,这些脑区有作为 PD 影像诊断标记物的潜力^[19-20]。当然,考虑到在不同的模型中,不同的脑区的模型贡献度差别很大,所以在实际应用中,如何利用这些影像标记物的脑区,还需要进一步研究。

本研究中构建的模型在训练集和测试集上敏感度、特异度与准确率均有不错的表现,说明构建的模型没有出现拟合现象,具有一定的泛化能力,不同模型最终选定的特征数差别较大,提示我们在构建机器学习模型时,需要考虑模型性能与复杂度之间的非线性关系。同时,我们发现并不是所有 PD 与健康对照有差异的参数指标经过特征筛选后被保留下来,推测可能是不同 DTI 参数之间存在多重共线性,或者是由于具有差异的指标,不一定都对模型构建有贡献。

本研究仍然存在一定的局限性。首先,为了获得更大的样本集以及构建泛化能力较强的机器学习模型,在本研究中将不同病程分期的 PD 病人合并到一组,可能会影响 PD 病人组样本的同质性;其次,本研究主要构建的是基于脑区水平的机器学习模型。在以后的研究中,可以利用基于神经网络的深度学习模型,探索构建体素水平的 PD 分类模型。

4 结论

基于 DTI 数据特征向量构建的机器学习分类模型,能有效区分 PD 患者和健康对照者。PD 患者大脑胼胝体、扣带回、穹窿等大脑区域的 DTI 参数,有作为 PD 神经影像学标志物的潜力,用于辅助 PD 的临床诊疗。

参考文献

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.帕金森病基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(1):5-6.
- [2] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组.中国帕金森病治疗指南(第四版)[J].中华神经科杂志,2020,53(12):973-986.
- [3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组.早发型帕金森病的诊断与治疗中国专家共识[J].中华神经医学杂志,2021,20(2):109-116.
- [4] 许强,张其锐,卢光明.新一代医学影像人工智能临床转化现状与挑战[J].中华放射学杂志,2019,53(11):913-914.
- [5] 季丽雅,王建伟,孙涛,等.MR在脑深部电刺激治疗帕金森病中的应用价值[J].中国医疗设备,2019,34(2):107-109.
- [6] Sollini M,Bartoli F,Marciano A,et al.Artificial intelligence and

hybrid imaging: the best match for personalized medicine in oncology[J].*Eur J Hybrid Imaging*,2020,4(1):24.

- [7] Boyle AJ,Gaudet VC,Black SE,*et al*.Artificial intelligence for molecular neuroimaging[J].*Ann Transl Med*,2021,9(9):822.
- [8] Shi D,Zhang H,Wang S,*et al*.Application of functional magnetic resonance imaging in the diagnosis of parkinson's disease: a histogram analysis[J].*Front Aging Neurosci*,2021(13):624731.
- [9] Chougar L,Faouzi J,Pyatigorskaya N,*et al*.Automated categorization of parkinsonian syndromes using magnetic resonance imaging in a clinical setting[J].*Mov Disord*,2021,36(2):460-470.
- [10] Tian ZY,Qian L,Fang L,*et al*.Frequency-specific changes of resting brain activity in parkinson's disease: a machine learning approach[J].*Neuroscience*,2020(436):170-183.
- [11] Cui Z,Zhong S,Xu P,*et al*.PANDA: a pipeline toolbox for analyzing brain diffusion images[J].*Front Hum Neurosci*,2013(7):42.
- [12] Vatansever S,Schlessinger A,Wacker D,*et al*.Artificial intelligence and machine learning-aided drug discovery in central nervous system diseases:State-of-the-arts and future directions[J].*Med Res Rev*,2021,41(3):1427-1473.
- [13] Mateos-Perez JM,Dadar M,Lacalle-Aurioles M,*et al*.Structural neuroimaging as clinical predictor: a review of machine learning applications[J].*Neuroimage Clin*,2018(20):506-522.
- [14] Wen MC,Heng H,Lu Z,*et al*.Differential white matter

上接第18页

Training,2016.

- [9] Ali I,Hart GR,Gunabushanam G,*et al*.Lung nodule detection via deep reinforcement learning[J].*Front Oncol*,2018,8:108.
- [10] Jiang H,Ma H,Qian W,*et al*.An automatic detection system of lung nodule based on multigroup patch-based deep learning network[J].*IEEE J Biomed Health Inform*,2018,22(4):1227-1237.
- [11] Jacobs PC,Isgum I,Gondrie MJ,*et al*.Coronary artery calcification scoring in low-dose ungated CT screening for lung cancer: interscan agreement[J].*AJR Am J Roentgenol*,2010,194(5):1244-1249.
- [12] Altan G,Kutlu Y,Allahverdi N.Deep Learning on Computerized Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].*IEEE J Biomed Health Inform*,2019.
- [13] Li Z,Lang C,Liew JH,*et al*.Cross-layer feature pyramid network for salient object detection[J].*IEEE Trans Image Process*,2021,30:4587-4598.
- [14] Tayara H,Chong KT.Object detection in very high-resolution aerial images using one-stage densely connected feature pyramid network[J].*Sensors (Basel)*,2018,18(10):3341.

regional alterations in motor subtypes of early drug-naive Parkinson's disease patients[J].*Neurorehabil Neural Repair*,2018,32(2):129-141.

- [15] Sanjari MH,Dolatshahi M,Mohebi F,*et al*.Structural white matter alterations as compensatory mechanisms in Parkinson's disease: a systematic review of diffusion tensor imaging studies[J].*J Neurosci Res*,2020,98(7):1398-1416.
- [16] Wei X,Luo C,Li Q,*et al*.White matter abnormalities in patients with Parkinson's disease:a meta-analysis of diffusion tensor imaging using tract-based spatial statistics[J].*Front Aging Neurosci*,2020(12):610962.
- [17] Liu T,Yan Y,Ai J,*et al*.Disrupted rich-club organization of brain structural networks in Parkinson's disease[J].*Brain Struct Funct*,2021(226):2205-2217.
- [18] Yang Y,Ye C,Sun J,*et al*.Alteration of brain structural connectivity in progression of Parkinson's disease: a connectome-wide network analysis[J].*Neuroimage Clin*,2021(31):102715.
- [19] Prasuhn J,Heldmann M,Munte T F,*et al*.A machine learning-based classification approach on Parkinson's disease diffusion tensor imaging datasets[J].*Neurol Res Pract*,2020(2):46.
- [20] Bergamino M,Keeling EG,Mishra VR,*et al*.Assessing white matter pathology in early-stage Parkinson disease using diffusion MRI: a systematic review[J].*Front Neurol*,2020(11):314.

本文编辑 崔丽君

- [15] Ronneberger O,Fischer P,Brox T.U-Net: convolutional networks for biomedical image segmentation[A].International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention[C].Springer,2015,(Part III):234-240.
- [16] Xue Z,Shen DG,Teoh EK.An efficient fuzzy algorithm for aligning shapes under affine transformations[J].*Pattern Recogn*,2001,34(6):1171-1180.
- [17] Liu Y,Balagurunathan Y,Atwater T,*et al*.Radiological image traits predictive of cancer status in pulmonary nodules[J].*Clin Cancer Res*,2017,23(6):1442-1449.
- [18] Ahn SJ,Kim YS,Kim EY,*et al*.The value of chest CT for prediction of breast tumor size: comparison with pathology measurement[J].*World J Surg Oncol*,2013,11:130.
- [19] 蒋西然,蒋韬,孙嘉瑶,等.深度学习人工智能技术在医学影像辅助分析中的应用[J].*中国医疗设备*,2021,36(6):164-171.
- [20] Ciompi F,Chung K,van Riel SJ,*et al*.Corrigendum: towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning[J].*Sci Rep*,2017,7:46878.

本文编辑 王晨晨