

Previsão de idade cerebral a partir de fMRI com recurso a redes de Deep Learning

Ciarán McEvoy^[A87240], Gonçalo Carvalho^[PG50392], Hugo Silva^[PG50416], and Tomás Lima^[PG50788]

Universidade do Minho, Braga, Portugal

Resumo Na área da imagem médica, os modelos de *Deep Learning* são cada vez mais utilizados para auxiliar os processos clínicos dos profissionais. A sua elevada capacidade computacional permite a identificação de padrões e relações em grandes volumes de dados. A fMRI é uma técnica relativamente recente de imagiologia que gera uma grande dimensão de dados de potencial acrescido para o diagnóstico médico. O presente trabalho pretendeu explorar a potencialidade desta técnica, através da geração de modelos preditivos da idade cerebral com recurso a dados de conectividade entre as diferentes regiões cerebrais. A comparação da idade real de um paciente com a idade cerebral predita pelo modelo poderá auxiliar na deteção de doenças neuro-degenerativas.

Keywords: Idade cerebral · fMRI · *Brain gap* · Inteligência Artificial · *Deep Learning*.

1 Introdução

No passado recente, desde que a ressonância magnética funcional (fMRI) se tornou uma realidade, têm sido muitos os estudos realizados sobre os dados recolhidos por esta técnica de imagiologia. O potencial que esta trouxe à Medicina é imenso, contudo é necessário criar uma base de conhecimento que permita utilizar os dados recolhidos de forma proveitosa.

O envelhecimento é um processo contínuo e intrínseco à vida, associado a perdas não só de capacidade física mas também mental. Embora a sua definição não seja ainda consensual, está cientificamente provado que algumas patologias aceleram o envelhecimento, contribuindo para imuno-depressões, mutações celulares e degeneração da atividade cerebral. Assim, definiu-se o termo *brain gap*, que será a diferença entre a idade "temporal" da pessoa e a sua idade cerebral aparente.

Nos últimos anos, modelos de *machine* e *deep learning* têm-se revelado cada vez mais capazes de prever a idade cerebral. Uma das técnicas utilizadas consiste na análise da inter-conectividade entre as diferentes regiões do cérebro. Esta pode ser medida de duas perspetivas diferentes: funcional ou estrutural. A primeira é conseguida através da criação de um modelo em rede, aplicando medidas de similaridade a dados recolhidos através de fMRI. A perspetiva estrutural é um pouco mais complexa, e baseia-se numa análise da covariância volumétrica das regiões cerebrais. [1]

2 Metodologia

Os dados de 112 pacientes foram utilizados para o treino e validação do modelo. Para cada paciente, estavam disponíveis a sua idade, sexo e anos de educação, bem como a matriz de inter-conectividade entre as 90 regiões do cérebro definidas no AAL Atlas. [2] Também foram utilizados dados de 28 pacientes para teste, os quais apresentam os mesmos atributos (com exceção da idade).

2.1 Interpretação dos dados

Os dados foram disponibilizados separadamente, sendo que os resultados das fMRI vinham em formato tabelar, todos numoico arquivo MatLab e associados ao ID do paciente. Foi então necessário associar, através deste, cada uma à restante informação do paciente (idade, sexo e anos de educação), contida num outro arquivo.

Cada tabela de conectividade apresentava um tamanho de 90x90, sendo que tanto as colunas como as linhas correspondem às regiões cerebrais. Os valores encontravam-se já normalizados. A diagonal será sempre 0, já que a conectividade de uma região para si própria  uma medição sem importância neste estudo.  também facilmente perceptível que a informação contida na tabela  simétrica ao longo da diagonal, já que a conectividade  medida independentemente do sentido. Isto é, a conectividade da região 3 para a 5 é a mesma da região 5 para a 3, por exemplo.

Uma vez mais, a normalização dos dados da conectividade já tinha sido feita. Assim, um valor de 0 significa a inexistência de qualquer atividade entre as regiões e 1 será o equivalente a uma atividade totalmente síncrona.

Uma análise rápida permitiu verificar que muitas posioes das tabelas eram 0 em todos os pacientes, o que significa que nunca existirá atividade entre as duas regiões em questão, quer seja por questões funcionais ou estruturais.

2.2 Balanceamento dos dados

Na Figura 1 verifica-se que o *dataset* de treino tem uma menor quantidade de casos para as idades compreendidas entre os 30 e 50 anos, o que pode ter implicaoes no desempenho dos modelos de *deep-learning*, visto que a previsão que estes irão realizar vai ser baseada nos dados de treino, ou seja, o modelo poderá ter uma tendência para prever idades fora desse intervalo de idades.

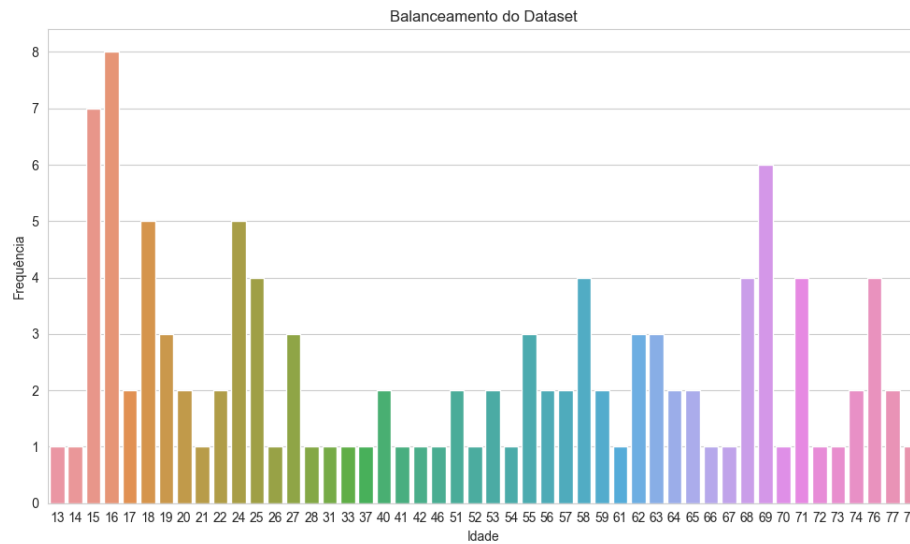


Figura 1. Frequência das idades no *dataset* de treino

Os anos de educação no *dataset*, como visto na Figura 2 variam dos 0 anos aos 20 anos. Os numeros de anos de estudo mais comuns foram 4 e 9 anos. Que mais uma vez pode influenciar o modelo.

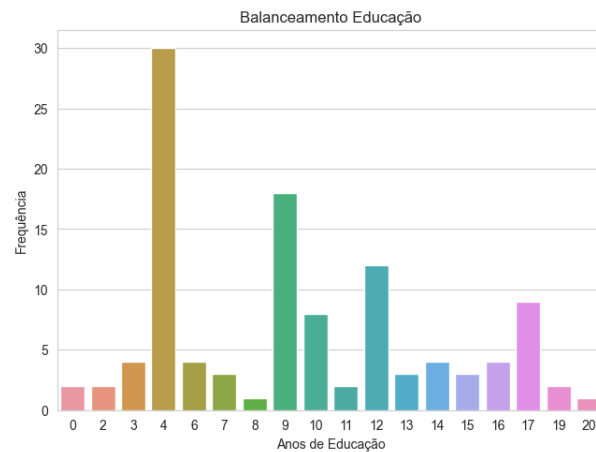


Figura 2. Frequência dos anos de educação no *dataset* de treino

O sexo no *dataset* podia ser ou 1 ou 0, sendo que o sexo masculino tinha o valor de 0 e o feminino o valor de 1. Não existe uma grande discrepância entre as duas frequências, com o sexo feminino a ter ligeiramente mais pessoas, como se verifica na Figura 3.

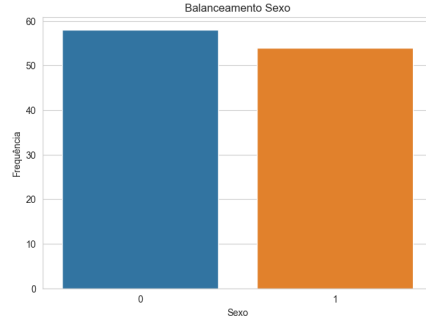


Figura 3. Frequência do sexo no *dataset* de treino

2.3 Preparao dos dados

Como percebido anteriormente, cada tabela apresentava informaçao duplicada ou redundante, como se verifica na simetria da Figura 4. Assim, foi necessário removê-la, de forma a não criar perturbaoes no modelo final. Optou-se por utilizar das tabelas apenas os dados da matriz triangular inferior. Também não se considerou a diagonal, já que a informaçao contida era inútil. Desta forma, reduziu-se o total de valores de uma tabela de 8100 para 4005.

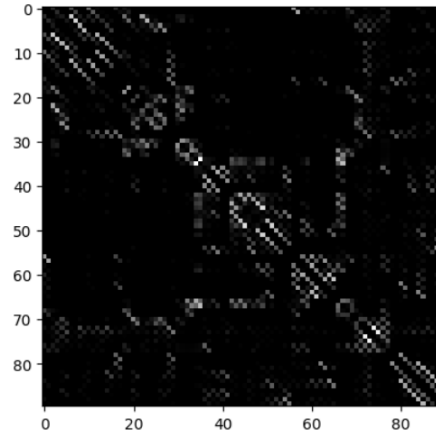


Figura 4. Dados da fMRI

Em seguida, procedeu-se à remoção dos valores relativos às conectividades com valor sempre nulo em todos os exames, tanto no *dataset* de treino como no de teste. Este procedimento permitiu retirar mais 2803 valores de cada tabela, totalizando assim um total de 1202 valores úteis para treinar. Atingiu-se assim uma redução de mais de 75% do *dataset*, o que se provará benéfico para a qualidade do modelo final e na redução do tempo de treino. Como se pode observar na Figura 5, as regiões a preto que apresentam valores nulos em todos os exames foram removidas.

A informação relativa ao sexo dos pacientes era apresentada numa única coluna e com os valores 0 para "masculino" ou 1 para "feminino". Foi necessário realizar o *encoding* desta variável, separando-a em duas colunas, uma para cada sexo, que receberiam o valor 1 ou 0. Assim, um paciente do sexo masculino terá o valor 1 na coluna "masculino" e 0 na coluna "feminino", e vice-versa para um paciente do sexo feminino.

De seguida procedeu-se à associação entre os dados da fMRI e os restantes dados, colocando todos os valores numa única lista. Assim, o modelo será treinado com apenas uma dimensão de entrada.

Note-se que foi também sempre removida a coluna correspondente ao ID, visto que este é um identificador único, sem informação pertinente para o *deep-learning*.

Foram criados vários *datasets* de treino, de forma a mais tarde se poder estudar com qual o modelo obterá melhor desempenho. Os diferentes *datasets* foram:

- todos os dados da matriz triangular inferior (fMRI) + idade + sexo + educação;
- todos os dados da matriz triangular inferior (fMRI) + idade;
- matriz triangular inferior (fMRI) sem valores nulos + idade + sexo + educação;
- matriz triangular inferior (fMRI) sem valores nulos + idade + sexo;
- matriz triangular inferior (fMRI) sem valores nulos + idade;

2.4 Modelos

Devido à pequena quantidade de casos para treino, o modelo não pode ser muito complexo, para tentar evitar *overfitting*. Desse modo, foi criado um modelo MLP (*Multilayer perceptron*) com 4 camadas de regressão linear, com um suporte de *k-fold cross-validation*. Procurou-se aumentar a eficiência do modelo o máximo possível. Treinou-se o modelo com diferentes números de *features* de entrada e saída em cada camada, e comparou-se o seu desempenho, de forma a perceber qual a melhor conjugação. Foram testados os seguintes valores de saída em cada camada: (64,32,16,1), (32,16,8,1) e (40,25,15,1). A saída da última camada é sempre 1, já que o objetivo do modelo é prever uma única variável, a idade. O número de entradas da primeira camada depende do número de variáveis do *dataset* que se está a usar para treinar o modelo. Este varia quando se utiliza, ou não, os valores nulos de conectividade do fMRI, dos anos de educação ou do sexo.

O *cross-validation* foi criado de modo a evitar *overfitting* e aumentar a eficiência do modelo. Este funciona dividindo o *dataset* de treino num número de k *subsets*, e utilizando cada um deles para validação durante um número de *epochs* pré-definidas, com os restantes *subsets* tendo a função de treino. Quando as *epochs* chegam ao fim, os *subsets* de treino e validação são alterados, até que todos os *subsets* sejam utilizados como validação. Desta forma, todos os dados de treino são utilizados para o treino e para a validação, o que diminui o *overfitting*.

Também se foi variando o numero de *k-folds* e *epochs* de modo a encontrar os valores ideais, que aumentem a precisão do modelo mas ao mesmo tempo evitem *under-fitting* e *overfitting*.

3 Resultados e Discussão

Durante as fases de teste, foram criados e verificados diversos modelos, sendo que inicialmente, modelos como o *XG-Boost* e o *Random Forest* foram testados. O objetivo seria criar *benchmarks* com os quais se poderia comparar o desempenho dos modelos de *deep learning* criados. Assim sendo, verificou-se pontuações de 14.444 e de 8.222 no *leaderboard* público respetivamente, sendo que foram estes os valores definidos como limite superior.

Tendo isto em mente, os resultados obtidos pelos modelos criados, que tal como detalhado na secção anterior, foram considerados satisfatórios, obtiveram resultados mais promissores de 3.555, e de 4.333 quando analisados pelo *leaderboard* público. Este *score* corresponde à média dos erros absolutos de cada previsão. O primeiro, foi o modelo MPL treinado com o *dataset* com apenas as relações não nulas, com valores de saída das camadas de (40,25,15), *batch size* de 4, com 5 *k-fold* de 25 *epochs* cada na *cross-validation*. Já o segundo modelo, também MLP, utilizou o *dataset* com o sexo e as relações não nulas, com valores de saída das camadas de (64,32,16), *batch size* de 28, com 4 *k-fold* de 50 *epochs* cada na *cross-validation*.

No entanto, quando utilizados para a classificação final, o resultado de ambos passou para 5.36 e 5.78 respetivamente. Este aumento considerável na classificação destes modelos, poder-se- ter dado devido a fenmenos de *overfitting*.

Para tentar diminuir o *overfitting* poderia-se tentar aumentar os dados de treino, através de aquisição de mais dados de pacientes ou de *data augmentation*, diminuir ainda mais a complexidade do modelo, alterar os hiperparâmetros (como diminuir o número de *epochs*, alterar a *batch size* e diminuir a *learning rate*) ou adicionar técnicas de *dropout*.

Para o modelo que obteve a melhor pontuação, procede-se  análise da importância das variáveis. Isto é, tentou-se perceber quais as variáveis que o modelo definiu como sendo as mais importantes para prever a idade dos pacientes. A técnica utilizada consistiu em, para uma dada previsão, fazer variar o valor de cada uma das variáveis de entrada, verificando o impacto que teriam no valor de idade previsto. Calculando a média do quadrado do erro do resultado da idade em relação à idade prevista inicialmente, pde definir-se quais as variáveis com maior importância. Este processo foi repetido iterativamente e foram guarda-

das as variáveis que mais vezes receberam um cálculo de importância superior a 0.01%. Esta análise permite afirmar que o modelo se focou, de facto, em relações de conectividade diminuídas que parecem estar definitivamente relacionadas com o processo de envelhecimento, nomeadamente as relações entre as regiões:

- 35 e 45 - estas regiões correspondem ao Giro do Cíngulo Posterior e ao Cúneo esquerdo, respetivamente. O primeiro está associado a funções cognitivas, como a atenção, aptidões visuais e espaciais e memória, tanto espacial como temporal. Uma atividade menor desta região é muitas vezes verificada em doentes com Alzheimer ou diminuições cognitivas agravadas.[3] O Cúneo é reponsável pelo processamento visual básico e alguns investigadores defendem que um défice na sua atividade é verificado em doentes esquizofrénicos. [4]. Assim, uma menor interatividade crescente com a idade entre estas regiões pode de facto existir, já que a dificuldade em processar o espaço em seu redor (muitas vezes por diminuição da capacidade visual) conduzirá ao desenvolvimento da perda de memória espacial em Alzheimer.
- 11 e 57 - estas regiões correspondem ao Giro Frontal inferior esquerdo e ao Giro pós-central direito, respetivamente. O primeiro desempenha um papel central no processamento, compreensão e produção de linguagem e no controlo de respostas inibitórias.[5,6] O Giro pós-central direito é responsável por integrar a informação proveniente de vários sensores do sistema somatossensorial. Estudos sugerem que uma diminuição da atividade desta região está associada a dificuldades de transmissão da informação por toda a rede cerebral. É por isso fácil perceber que uma redução da conectividade destas duas regiões pode explicar as dificuldades acrescidas de articulação do discurso, perceção da dor e lentidão de raciocínio testemunhadas em idosas. Uma melhor inter-atividade estará associada a pessoas jovens.
- 68 e 69 - estas regiões correspondem ao Pré-cúneo direito e ao Lóbulo Paracentral esquerdo, respetivamente. O primeiro está relacionado a aptidões de auto-consciência, memória e perceção visual e espacial.[7] Imparidades do Lóbulo Paracentral esquerdo estão muitas vezes relacionadas com disfunções motoras, fraqueza e perda de sensibilidade. [8,9] A definição desta conectividade em específico como importante, por parte do modelo, pode indiciar que uma perda gradual da visão com o aumento do tempo de vida pode despoletar mecanismos de recessão da atividade motora, por uma menor confiança nos movimentos a realizar.

De uma forma geral, o envelhecimento está associado a uma diminuição significativa da capacidade cerebral e, por isso mesmo, do grau de inter-conectividade das suas diferentes regiões. As relações identificadas acima são exemplo disso. O modelo procurou por isso comparar os diferentes graus de diminuição de conectividade de todas as relações e criar padrões de redução diferenciada para as diferentes idades. Contudo, seria interessante perceber se com o aumento da idade existirá aumento de conectividade entre algumas regiões.

Uma forma de melhorar o desempenho de um modelo deste genero seria, por exemplo, em vez de tentar acertar no valor numérico da idade, identificar faixas etárias. Desta forma, poderia tambem tentar-se encontrar padrões para diferentes doenças, como Alzheimer ou Parkinson.

4 Conclusão

Na área da imagem médica, os modelos preditivos têm uma grade utilidade ao permitirem a antecipaao de diversas patologias antes destas ocorrerem. No caso deste estudo, prever a idade cerebral e compará-la com a idade temporal da pessoa pode ajudar na deteao precoce de doenças neuro-degenerativas.

Algo que não foi abordado no estudo e que pode influenciar o resultados do modelo, são outros fatores distintivos, como sociais, geográficos, historiais clínicos ou hereditários. é ainda de referir que o processo de envelhecimento é algo que pode ocorrer de forma bastante distinta de indivíduo para indivíduo. Algumas pessoas perdem algumas faculdades de forma abrupta ou precoce, outras vão perdendo gradualmente ao longo do tempo, e outras ainda conseguem manter padrões relativamente altos.

Numa análise final do modelo, o seu desempenho foi bastante satisfatório, já que um erro médio de de 5 anos, num universo temporal que varia entre os 13 e os 79 anos não é de todo desencorajador. Um erro médio de 5 poderia servir muito bem para a criaao de um modelo classificativo, dividindo a gama de idades em intervalos de 10 anos que obteria valores bastante mais satisfatórios de precisão.

Referências

1. Bellantuono, L., Marzano, L., La Rocca, M., Duncan, D., Lombardi, A., Maggipinto, T., Monaco, A., Tangaro, S., Amoroso, N., & Bellotti, R. (2021). Predicting brain age with complex networks: From adolescence to adulthood. *NeuroImage*, 225, 117458. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117458>
2. Pedersini, Caterina A.; Guardia-Olmos, Joan; Montala-Flaquer, Marc; Cardobi, Nicolo; Sanchez-Lopez, Javier; Parisi, Giorgia; et al. (2020). List of the 90 regions that compose the AAL Atlas.. *PLOS ONE*. Dataset. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226816.t003>
3. Robert Leech , David J. Sharp, The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease, *Brain*, Volume 137, Issue 1, January 2014, Pages 12–32, <https://doi.org/10.1093/brain/awt162>
4. Nyatega, C.O.; Qiang, L.; Adamu, M.J.; Younis, A.; Kawuwa, H.B. Altered Dynamic Functional Connectivity of Cuneus in Schizophrenia Patients: A Resting-State fMRI Study. *Appl. Sci.* 2021, 11, 11392. <https://doi.org/10.3390/app112311392>
5. Bach Xuan Tran, Tham Thi Nguyen, Laurent Boyer, Guillaume Fond, Pascal Auquier, Hao Si Anh Nguyen, Ha Thi Nhi Tran, Hung Manh Nguyen, Jongkwan Choi, Huong Thi Le, Carl A. Latkin, Kalpana Isabel Nathan, Syeda F. Husain, Roger S. McIntyre, Cyrus S. H. Ho, Melvyn W. B. Zhang, Roger C. M. Ho, Differentiating people with schizophrenia from healthy controls in a developing Country: An evaluation of portable functional near infrared spectroscopy (fNIRS) as an adjunct diagnostic tool, *Frontiers in Psychiatry*, 10.3389/fpsy.2023.1061284, 14, (2023).

6. Swick, D., Ashley, V. & Turken, A.U. Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neurosci* 9, 102 (2008). <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-102>
7. Uchimura, M., Nakano, T., Morito, Y., Ando, H., & Kitazawa, S. (2015). Automatic representation of a visual stimulus relative to a background in the right precuneus. *European Journal of Neuroscience*, 42(1), 1651–1659. <https://doi.org/10.1111/ejn.12935>
8. DeMyer, W. (2009). *Applied Anatomy of the Brain Arteries*. In Elsevier eBooks (pp. 15–68). <https://doi.org/10.1016/b978-0-7506-7418-8.00002-1>
9. Brust, J. C., & Chamorro, Á. (2004). *Anterior Cerebral Artery Disease*. In Elsevier eBooks (pp. 101–122). <https://doi.org/10.1016/b0-44-306600-0/50010-9>