

文章编号:1006-0464(2018)04-0399-05

DOI:10.13764/j.cnki.ncdl.2018.04.017

基于脑功能连接和 SAE 的自闭症分类

贾楠^{1a},谭金平^{1b},肖志勇^{2,1c},漆志亮^{1a},吴建华^{1a*}

(1.南昌大学 a.信息工程学院,江西 南昌 330031;b.共青学院,江西 九江 332020;c.机电工程学院,江西 南昌 330031
2.江西农业大学软件学院,江西 南昌 330045;

摘要:为了对自闭症(autism spectrum disorder, ASD)的计算机辅助诊断提供参考,本文探讨了基于大数据和深度学习的静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)的数据分类研究。研究从国际自闭症专业数据库(ABIDE)中获取了 306 名 ASD 和 350 名正常受试者(typically developing, TD)的 rs-fMRI 数据。通过对预处理之后的 rs-fMRI 数据提取脑功能连接(Functional connectivity, FC)相关矩阵,再利用堆栈自编码(Stacked autoencoder, SAE)进行训练,最后对 ASD 和 TD 进行了分类,得到了准确率高达 95.27% 的识别。本文的结果表明,基于相关矩阵和 SAE 的 ASD 分类系统已经达到了较高性能,可以为计算机辅助诊断 ASD 提供参考。

关键词:脑功能连接相关矩阵;SAE;自闭症;分类

中图分类号:TP391

文献标志码:A

Classification of autism spectrum disorder based on brain functional connectivity and SAE

JIA Nan^{1a}, TAN Jingping^{1b}, XIAO Zhiyong^{2,1c}, QI Zhiliang^{1a}, WU Jianhua^{1a*}

(a.School of Information Engineering, Nanchang University, Nanchang 330031, China;

b.Gongqing College, Nanchang University, Jiujiang 332020, China; c.School of Software,

Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China)

Abstract: In order to provide a guideline to computer-aided diagnosis of autism spectrum disorder (ASD), the techniques of big data and deep learning were utilized to investigate the data classification of the resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). The rs-fMRI data were collected from 306 ASD and 350 typically developing (TD) individuals in autism brain imaging data exchange database (ABIDE). The correlation matrix of functional connectivity (FC) was extracted from the preprocessed rs-fMRI data and the training was performed using the stacked autoencoder (SAE). Furthermore, the classification of ASD and TD provided an accuracy of 95.27%. These results showed that the ASD classification system based on the correlation matrix and the SAE has achieved higher performance, and can provide a guidance to the computer-aided diagnosis of ASD.

Key words: brain functional connectivity correlation matrix, SAE, autism spectrum disorder, classification

自闭症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种具有生物基础的发育障碍类疾病,主要体现在为社会交流障碍、语言交流障碍、重复刻板行为等^[1]。ASD 是一种普遍流行的发育障碍类疾病,在印度,ASD 人数占人口的 1/150;在美国,占 1/68;英国,1/100,等等。传统的 ASD 诊断方法是自闭症

诊断观察量表法(Autism diagnostic observation schedule, ADOS)^[2]和自闭症诊断访谈量表法(修订版)(Autism diagnostic interview-revised, ADI-R)^[3]。ADOS 和 ADI-R 很大程度上依赖于对患者的采访以及专业人士的知识和经验。功能性磁共振成像(Functional magnetic resonance imaging, fM-

收稿日期:2018-01-15。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(61662047)。

作者简介:贾楠(1992—),女,硕士生。*通信作者:吴建华(1956—),男,教授,博士生导师。E-mail:jhwu@ncu.edu.cn。

RI)是一种成熟的大脑成像技术。fMRI 成像具有很高的时间和空间分辨率,可以结合机器学习技术应用在神经精神疾病的研究之中^[4]。因此,现在很多学者利用这些技术为计算机辅助诊断 ASD 提供了大量有用手段和方法。

2010 年,Bressler 等人的研究表明认知是在不同大脑网络区域的动态交互作用下产生的^[5]。Levy 等人提出,基于 fMRI 神经学基础上的生物标志物识别将有助于确保早期准确诊断和最佳治疗^[6]。近年来兴起的一些客观诊断方法,如神经发育模型^[6]、疾病特异性基因方法^[7]和生物标志物方法^[8]等,分类精度不高,离临床应用尚有很大距离。这些方法常采用特征选择和基于机器学习的分类算法,如支持向量机(Support vector machine, SVM)和人工神经网络(Artificial neural network, ANN)^[9]。然而,基于机器学习的方法也有一定的局限性。例如,SVM 基本上不涉及概率估计和大数定律,不适用于 ASD 研究的统计分析。2014 年,Iidaka 在文献[10]中将概率神经网络用于 ASD 的分类,准确率约为 90%(敏感性 = 92%,特异性 = 87%)。在其他一些使用静息态下或被动观看电影时的内在连接分类研究中,样本数目不足限制了结果的准确性^[11]。所以 ASD 的计算机辅助诊断仍

是一个具有挑战性的课题。现在,研究静息态下的大脑网络活动已经成为一种新的热点。到目前为止,研究对象多集中于 ASD 和正常受试者(Typically developing, TD)的大脑网络活动^{[12][13]}。

本文采用 656 名被试者(306 名 ASD, 350 名 TD)的大量 fMRI 数据集,使用自动解剖标签(automated anatomical labeling, AAL)模板从数据中提取 116 个感兴趣区域(Region of interests, ROI)的平均时间序列做相关分析,得到脑功能连接(Functional connection, FC)相关矩阵,进而基于 SAE 进行识别分类。该方法克服了普通浅层网络的缺点和训练样本过少的弊端,取得了较好的 95.27% 的分类准确度(灵敏度 = 95.42%, 特异度 = 95.14%)。

1 实验方法

1.1 数据获取

本文所有数据都来源于国际自闭症专业数据库(ABIDE, http://fcon_1000.projects.nitrc.org/indi/abide/index.html)。由于自闭症严重影响患者的成长,所以应在儿童和青少年时期及时做出诊断和预后。因此,本文的实验数据全部是 18 岁以下的扫描样本数据。所有数据的主要扫描参数如表 1 所示,样本人口统计学数据如表 2 所示。

表 1 样本主要扫描参数

机构	MRI 供应商	重复时间/ msec	回波时间/ msec	旋转角	体积	体素大小/ mm ³	眼睛睁开/ 闭合
KKI	飞利浦	2 500	30	75	156	3×3×3	开
NYU	西门子	2 000	15	90	180	3.75×3.75×4	开\闭
TRIN	飞利浦	2 000	28	90	150	3×3×3.5	闭
OHSU	西门子	2 500	30	90	82	3.75×3.75×3.8	开
OLIN	西门子	1 500	27	60	210	3.43×3.43×4	开
STAN	通用电气	2 000	30	80	180	3.12×3.12×4.5	闭
YALE	西门子	2 000	25	60	200	3.43×3.43×4	开
MAX_MUN	西门子	3 000	30	80	220	3×3×4	开
USM	西门子	2 000	28	90	240	3.43×3.43×3	开
SDSU	通用电气	2 000	30	90	180	3.44×3.44×3.4	开

表 2 样本人口统计学数据

	个体数量/名	平均年龄/岁	男女数目/名	男性所占比/%	平均总智商
ASD	306	14.2	263/43	86.12	109.87
TD	350	14.3	273/77	71.71	114.58

1.2 数据处理

1.2.1 预处理

在 MATLAB 下使用 SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)^[14]和 DPARSF (<http://www.rfmri.org/>)^[15]对图像数据进行预处理,包括分割、配

准、空间标准化和平滑等。其中对时间层的校正,需同时将图像配准到第一个时间点的图像。在此过程中我们做了切片正位校正、头部运动校正和全局信号回归,并且用刚体变换对各个图像的时间序列进行对齐操作,去除了头动和全局信号的影响。校正后的图像通过 SPM 自带的标准 EPI 模板进行空间标准化之后重采样。通过上述步骤,我们将不同机构的数据进行了规范化处理。

1.2.2 特征提取

本研究利用基于 AAL 模板对预处理之后的

fMRI 数据进行了相关分析,提取了 116 个 ROI,然后计算出一个 116×116 的相关矩阵,其可视化效果如图 1 所示。由于该矩阵具有对称性,且对角线代表某个 ROI 与自身的相关性,故只取矩阵上三角中 6,670 个有效元素作为研究对象。本文首先计算 ASD 组和 TD 组相关矩阵的平均值和标准偏差(SD),然后创建表示 ROI 和 SD 之间的平均相关性差异的矩阵,最后计算出代表各个 ROI 的效应值的矩阵。参考文献[10]的方法,本文按七种不同效应值(绝对值从 0.05 到 0.35,增量为 0.05)对矩阵元素进行阈值化比较,最后筛选出 4 248 个相关系数单元。根据 ABIDE 提供的诊断数据,本文对 656 名样本的相关矩阵添加标签,然后输入到改进型 SAE 进行训练,最后利用 softmax 分类。

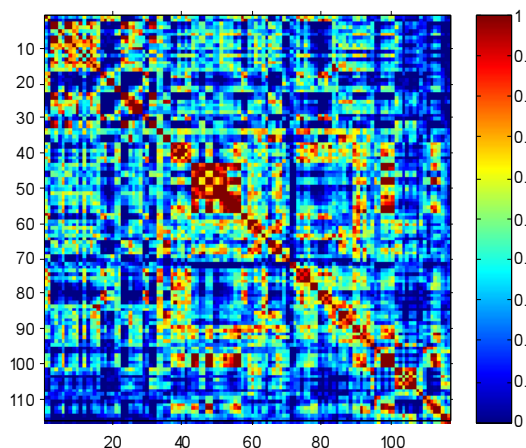


图1 脑功能连接 FC(相关矩阵)的可视化
(彩色图像参见有关数据库)

1.3 SAE 分类

深度学习是机器学习中的一个新的研究领域,它通过构建深层网络来对目标和行为进行特征提取。20 世纪 80 年代,人工神经网络的反向传播算法的出现带来了基于统计模型的机器学习热潮。深层网络是包含有多个隐含层的网络,它允许输入数据有更复杂抽象的特征,比浅层网络具有更大的函数集紧凑表达能力。虽然在使用监督学习算法训练浅层网络时通常可以获得合理的结果,但在解决非凸优化问题和局部收敛最优问题时效果不明显,因此需要用深层网络来训练。本文使用了 SAE 方法来区分 ASD 和 TD。

SAE 可克服传统神经网络容易陷入过拟合的缺点,预训练中使特征提取更具有普遍性,而 Softmax 分类器可以使概率分布更接近标准结果,交叉熵损失减小。故采用 SAE 进行特征选择和降维,而

后使用 Softmax 分类器进行分类,整个系统框架如图 2 所示。

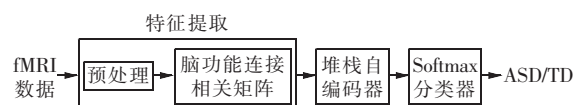


图2 ASD 分类系统框架

SAE 是一个典型的深度学习模型,它是由多个稀疏自编码(Autoencoder, AE)组成的神经网络。AE 一种无监督的学习过程,它分为三层:输入层,隐含层和输出层,其中输入层与输出层的神经元个数是相同的。本文中构建的 SAE 的结构如图 3 所示。

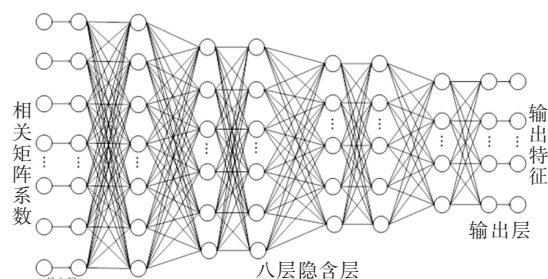


图3 SAE 结构

SAE 包含 10 层网络,即一个输入层,8 个隐藏层和一个输出层。8 个隐藏层被分成 4 个组,每个组有 2 个隐藏层并且每个组中的节点数是相同的。第 l 层的第 i 个神经元 $a_i^{(l)}$ 通过上一层($l-1$ 层)的各个神经元的输出和对应的权重 W 并加上偏置项 b ,再由激活函数输出得到:

$$z_i^{(l)} = \sum_{j=1}^{s_{l-1}} W_{ij}^{(l-1)} a_j^{(l-1)} + b_i^{(l-1)} \quad (1)$$

$$a_i^{(l)} = f(z_i^{(l)}) \quad (2)$$

其中,激活函数 $f(\cdot)$ 为 Sigmoid 函数:

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (3)$$

给出 m 个样本 $\{(x^{(1)}, y^{(1)}), \dots, (x^{(m)}, y^{(m)})\}$ 作为训练集,其中 $y^{(i)}$ 是第 i 个样本的类别标签 $y^{(i)} \in \{1, 2, \dots, k\}$ 。因为研究对象分为两类(ASD 和 TD),所以类别标签为 $y^{(i)} \in \{1, 2\}$ 。在预训练阶段,稀疏自编码训练的目标就是要尽可能让输出层数据等于输入层数据,以输入、输出的距离最小作为目标,利用 BP 算法,逐步调整各层之间的 W 与 b 。同时,为了防止训练集数据的过拟合而导致神经网络的推广能力变差,需要添加一个正则项以对权重进行约束,因此代价函数为:

$$J(W, b) =$$

$$\left[\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \left(\frac{1}{2} \| h_{w,b}(x^{(i)}) - x^{(i)} \|^2 \right) \right] + \frac{\lambda}{2} \sum_{l=1}^{n_l-1} \sum_{i=1}^{s_l} \sum_{j=1}^{s_{l+1}} (W_{ji}^{(l)})^2 \quad (4)$$

其中 n_l 是该网络结构的层数, s_l 是第 l 层神经元的个数, 第一项为输入与输出的均方误差, 表示网络学习的质量, 第二项为正则项, λ 为权重, 调节这两项的比重。

为了确保隐含层的特征单元足够稀疏, 代价函数还必须引入一个稀疏惩罚项。在自编码过程中, 应当尽可能使隐含单元的神经元处于非激活状态。定义隐含层的第 j 个神经元相对于输入的平均激活度:

$$\hat{\rho}_i = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (a_j^{(2)}(x^{(i)})) \quad (5)$$

如果 $\hat{\rho}_i$ 足够小(趋于 0), 则该神经元处于非激活状态。这里设置一个稀疏性参数 ρ , ρ 为趋于零的正实数。若 $\hat{\rho}_i = \rho$, 则该种神经元处于非激活状态。这里用 Kullback-Leibler (KL) 距离作为惩罚项, 对隐含层进行稀疏约束:

$$KL(\rho \parallel \hat{\rho}_i) = \rho \log \frac{\rho}{\hat{\rho}_i} + (1 - \rho) \log \frac{1 - \rho}{1 - \hat{\rho}_i} \quad (6)$$

而代价函数成为:

$$J_{\text{sparse}}(W, b) = J(W, b) + \beta \sum_j KL(\rho \parallel \hat{\rho}_i) \quad (7)$$

其中 β 是稀疏惩罚项的权重。在学习过程中, 通过 BP 算法对神经网络的 W 和 b 的逐步修正, 代价函数逐渐被最小化。在此过程中, 必须计算隐藏层的每个神经元对输出层误差的贡献。此外, 还应该计算代价函数对 W 和 b 的偏导数。文献[16]指出, L-BFGS 算法在深度学习中训练维度较低的情况下, 效果比较好且收敛速度快, 运行稳定, 因此本文采用 L-BFGS 算法求解。

在监督训练的阶段, 将 SAE 和 softmax 分类器作为一个整体进行训练, 预训练中得到的 W 和 b 进行微调。训练集包括数据 $x^{(i)}$ 及其标签 $y^{(i)}$ 。文中使用 SAE 从 FC 相关矩阵中提取足够多的稀疏特征, 然后将特征输入到 softmax 分类器中进行分类。ASD 分类系统内参数的具体设置主要有权重、稀疏的惩罚项和稀疏惩罚项的权重, 如表 3 所示。

2 结果与讨论

本文通过留一交叉验证法 (leave-one-out cross validation, LOOCV) 和 k 折交叉验证分别评估 ASD

表 3 8 层隐含层的参数

隐含层	1,2	3,4	5,6	7,8
权重	1e-8	1e-8	1e-8	1e-8
稀疏惩罚项	0.13	0.13	0.13	0.13
稀疏惩罚项的权重	3	3	3	3

识别准确率。该方法将原始样本分成不相交的 k 组, 随机选择 1 组作为深度学习网络的测试集, 剩余的 $k-1$ 组作为训练集; 然后重复验证 k 次, 使得每组均仅作为一次测试集; 最后对得到的 k 个结果进行平均得出准确率数据。所得的结果中 LOOCV 比较可靠, 减小了随机因素带来的偶然误差, 整个过程是可重复的。分类器的性能指标包括真阳性 (TP), 假阴性 (FN), 真阴性 (TN) 和假阳性 (FP), 并据此计算出灵敏度、特异性、准确度、阳性预测值 (PPV) 和阴性预测值 (NPV):

$$\text{灵敏度} = TP / (TP + FN) \times 100\%$$

$$\text{特异性} = TN / (TN + FP) \times 100\%$$

$$\text{准确度} = (TP + TN) / (TP + TN + FP + FN) \times 100\%$$

$$PPV = TP / (TP + FP) \times 100\%$$

$$NPV = TN / (TN + FN) \times 100\%$$

实验结果中留一法效果最好, 如表 4 所示。

表 4 ASD/TD 分类结果(%)

	LOOCV	10 折 CV	50 折 CV
灵敏度	95.42	82.67	84.96
特异性	95.14	77.03	86.34
准确度	95.27	79.69	85.69
PPV	94.50	76.20	84.69
NPV	95.96	83.33	86.59

另一方面, 研究中的 8 个隐含层 SAE 也比其他隐含层数不同的 SAE 算法更有效。通过在 50 折交叉验证的基础上加入不同的隐含层多次实验结果表明, 所提出的 SAE 算法在分类精度和计算时间成本之间的平衡比其他算法要好, 如表 5 所示。

表 5 不同隐含层的 SAE 平均准确率和计算时间

SAE 中的隐含层数	10 层	8 层	6 层
平均准确率/%	82.90	84.96	79.90
计算时间/s	50 546	46 679	45 632

3 结论

综上所述, 基于 FC 相关矩阵和深度学习 SAE 方法成功地将 18 岁以下的人群进行 ASD 和 TD 预测分类, 准确度高达 95.27%, 且灵敏度、特异性、PPV 和 NPV 等指标均处于较高水平。本文主要目的是使用不同研究机构的大量神经影像学数据样

本,在若干外界混杂因素下获得较高分类准确度。分析方法是数据驱动的预处理和SAE方法。本文结果是计算机辅助诊断的一个满意结果,对于临床预测有重要的意义。同时,本文基于计算机自动提取图像特征的深度学习技术可以尽可能减少人工干预,实验证明了使用大量数据样本的深度学习型方法可使精度和灵敏度都有很大的提高,并且在MATLAB中实现了该系统。不过,深度学习相比于传统的机器学习的方法,深度学习的训练时间偏长。因此,在未来的研究中需要一个更有效的平台,今后的研究方向我们将该方法扩展到计算机科学的其他领域,也可以考虑进一步优化本文算法并移植到移动终端平台,从而为临床诊断提供更有效的参考。

参考文献:

- [1] CHRISTENSEN D L, BILDER D A, ZAHORODNY W, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder among 4-year-old Children in the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network[J]. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 2016, 37(1): 1-8.
- [2] CARR T. Autism Diagnostic Observation Schedule[J]. Springer New York, 2013: 315-318.
- [3] LORD C, RUTTER M, Le C A. Autism Diagnostic Interview-Revised; a Revised Version of a Diagnostic Interview for Caregivers of Individuals with Possible Pervasive Developmental Disorders[J]. *Journal of Autism & Developmental Disorders*, 1994, 24(5): 659-685.
- [4] PEREIRA F, BOTVINICK M M. Machine Learning Classifiers and fMRI: A Tutorial Overview[J]. *Neuroimage*, 2009, 45(1): S199-209.
- [5] BRESSLER S L, MENON V. Large-scale Brain Networks in Cognition: Emerging Methods and Principles[J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 2010, 14(6): 277-290.
- [6] LEVY S E, MANDELL D S, SCHULTZ R T. Autism [J]. *Lancet*, 2009, 374(9701): 1627-1638.
- [7] BARON-COHEN S. Autism; the Empathizing-systemizing (E-S) Theory[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, 1156(1): 68-80.
- [8] HILL E L, FRITH U. Understanding Autism: Insights from Mind and Brain[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 2003, 358(1430): 281-289.
- [9] ORRù G, PETTERSSONYEO W, MARQUAND A F, et al. Using Support Vector Machine to Identify Imaging Biomarkers of Neurological and Psychiatric Disease: a Critical Review[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2012, 36(4): 1140-1152.
- [10] IIDAKA T. Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging and Neural Network Classified Autism and Control[J]. *Cortex*, 2015, 63: 55-67.
- [11] MARTINO A D, YAN C G, LI Q, et al. The Autism Brain Imaging Data Exchange: towards a Large-scale Evaluation of the Intrinsic Brain Architecture in Autism[J]. *Molecular Psychiatry*, 2014, 19(6): 659-667.
- [12] CARDINALE R C, SHIH P, FISHMAN I, et al. Pervasive Rightward Asymmetry Shifts of Functional Networks in Autism Spectrum Disorder[J]. *Jama Psychiatry*, 2013, 70(9): 975-982.
- [13] MÜLLER R A, SHIH P, KEEHN B, et al. Underconnected, but How A Survey of Functional Connectivity MRI Studies in Autism Spectrum Disorders[J]. *Cerebral Cortex*, 2011, 21(10): 2233-2243.
- [14] VAN D K R, SABUNCU M R, BUCKNER R L. The Influence of Head Motion on Intrinsic Functional Connectivity MRI[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(1): 431-438.
- [15] YAN C G, ZANG Y F. DPARSF: A Matlab Toolbox for "pipeline" Data Analysis of Resting-state fMRI[J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2010, 4(13): 13-19.
- [16] LE Q V, NGIAM J, COATES A, et al. On Optimization Methods for Deep Learning[C]. *International Conference on Machine Learning, (ICML 2011) Bellevue, Washington, USA*, 2011: 265-272.