

一种用于多模态阿尔茨海默病诊断的生成性插补方法

Reihaneh Hassanzadeh^{*†}

Anees Abrol[†]

Hamid Reza Hassanzadeh^{*}

Vince D. Calhoun^{*†}

^{*} School of Electrical and Computer Engineering, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA, USA

[†] Tri-institutional Center for Translational Research in Neuroimaging and Data Science (TReNDS),
Atlanta, GA, USA

^{*} Courtesy Faculty Appointment, College of Pharmacy, University of Florida, Gainesville, FL, USA

ABSTRACT

多模态数据分析可以通过每种模态添加的互补信息导致对脑部疾病的更准确诊断。然而，在神经成像领域使用多模态数据集的一个主要挑战是不完整数据，其中某些受试者的某些模态缺失。因此，需要有效的策略来完成数据。传统方法，如子采样或零填充，可能会降低预测的准确性或引入意外偏差。相比之下，生成模型等先进方法作为没有这些限制的有前途解决方案已经出现。在本研究中，我们提出了一种生成对抗网络方法，旨在从现有模态重建缺失模态并保留疾病模式。我们使用了 T1 加权结构性磁共振成像和功能性网络连接作为两种模态。我们的发现显示，在使用我们的生成插补方法与传统方法相比时，阿尔茨海默病与认知正常组的分类准确性提高了 9%。

Index Terms— 生成对抗网络，多模态分类，阿尔茨海默病

1. 介绍

阿尔茨海默病 (AD) 是一种影响全球越来越多个体的神经退行性脑部疾病 [1]。AD 的特征是认知和功能能力逐渐下降，例如记忆力减退、困惑以及解决问题的能力困难 [2]。目前尚无治愈 AD 的方法；然而，早期诊断和干预可以为受影响的人提供最佳护理。因此，开发能够提供准确预测的工具非常重要。

神经成像工具，如结构磁共振成像 (sMRI) 和功能性核磁共振成像 (fMRI)，是预测阿尔茨海默病的

有前景的方法。sMRI 检测大脑结构的变化 (即脑萎缩)，而 fMRI 检测与 AD 相关的大脑激活模式的变化 (例如，功能大脑网络之间的连接减少)。虽然这些模态各自为理解 AD 提供了独特的见解，但多模态分析可能通过利用每种模态提供的互补信息带来更准确的脑疾病诊断 [3]。然而，在神经成像领域使用多模态数据的一个普遍挑战是某些受试者存在缺失的模态，这需要有效的数据补全策略。

传统方法，如子采样或零填充 [3]，可能会降低预测的准确性或引入未预期的偏差。相比之下，生成模型等先进方法作为有前途的解决方案出现，可以在没有这些限制的情况下生成缺失数据。大多数现有研究使用生成模型将一种模式转换为另一种相似性质或具有相同维度的模式 [4, 5, 6, 7, 8]。然而，当模态处于不同的空间并且在提供的大脑相关信息类型上有所不同时，这一更具挑战性的任务基本上未得到解决。此外，之前的大部分工作集中在受控案例数据集 [9, 10, 11] 上，而将生成方法应用于特定疾病的数据库则更为复杂且基本未经探索，其有可能识别出疾病相关模式。在这项研究中，作为一项新颖的尝试，我们利用生成学习将结构和功能大脑成像数据相互合成。更具体地说，我们在阿尔茨海默病的背景下使用了循环生成对抗网络 (Cycle-GAN) [12, 13] 将一维功能性网络连接 (FNC) 图 [14]，从 fMRI 中提取出的，转化为三维 T1 图像并反之。我们在多模态阿尔茨海默病分类中用其相应的生成样本填补缺失样本，将 AD 与认知正常 (CN) 受试者进行对比。我们的生成填充方法相比于为比较

分析建立的多个基线，使分类准确性提高了 9%。

2. 方法论

2.1. 生成模型

我们采用了循环-GAN 网络来在 FNC 和 T1 领域之间转换输入数据。原始的循环-GAN 学习两个领域的潜在分布，并通过无配对的数据过渡和无监督设置将这些分布相互映射。在这项研究中，当有配对数据可用时，我们也引入了弱监督。我们提出的模型如图 1 所示，由两个生成器 G_1 和 G_2 组成，用于在两个领域之间转换数据，并且有两个判别器 D_1 和 D_2 ，用于区分真实样本与生成的样本。

每个网络的架构如图 1 所示。生成器 G_1 通过一系列五个三维转置卷积层（每层后跟批量归一化）和一个最终的卷积层（后跟 tanh 激活层），将大小为 1378 的 FNC 映射转换成尺寸为 121x145x121 的 T1 图像。为了使最终输出与真实的 T1 图像相匹配，第三层和最后一层的输出使用上采样层进行了上采样。生成器 G_2 通过五个三维卷积层（每层后跟批量归一化和最大池化层）将 T1 图像转换成 FNC 映射。在线性层和 tanh 激活函数应用于最终卷积层的输出以产生原始大小的 FNC 映射。判别器 D_1 使用五个三维卷积层（其中一些后跟最大池化层）来区分真实的和伪造的 T1 图像，而判别器 D_2 通过三个线性层来区分真实的和伪造的 FNC 映射，如图所示。

生成器和判别器使用的对抗损失函数定义如下：

$$\mathcal{L}_{adv}(G_1, D_1) = \mathbb{E}_{y \sim p_{data}(y)} \left[(D_1(y) - 1)^2 \right] + \mathbb{E}_{x \sim p_{data}(x)} \left[(D_1(G_1(x)))^2 \right], \quad (1)$$

$$\mathcal{L}_{adv}(G_2, D_2) = \mathbb{E}_{x \sim p_{data}(x)} \left[(D_2(x) - 1)^2 \right] + \mathbb{E}_{y \sim p_{data}(y)} \left[(D_2(G_2(y)))^2 \right]. \quad (2)$$

为了确保生成器能够在模态之间准确映射，我们使用了循环一致性损失：

$$\mathcal{L}_{cyc}(G_1, G_2) = \mathbb{E}_{x \sim p_{data}(x)} [\|G_2(G_1(x)) - x\|_1] + \mathbb{E}_{y \sim p_{data}(y)} [\|G_1(G_2(y)) - y\|_1]. \quad (3)$$

此外，我们通过使用成对数据的身份损失来融入弱监督：

$$\mathcal{L}_{id}(G_1, G_2) = \sum_{(x,y) \in \mathcal{P}} [\|G_1(x) - y\|_1] + \sum_{(x,y) \in \mathcal{P}} [\|G_2(y) - x\|_1], \quad (4)$$

其中 $\mathcal{P}$ 表示成对数据的集合。

模型的整体目标函数结合了这些损失和权重参数 λ_1 和 λ_2 变为：

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(G_1, G_2, D_1, D_2) = & \mathcal{L}_{adv}(G_1, D_1) \\ & + \mathcal{L}_{adv}(G_2, D_2) \\ & + \lambda_1 \mathcal{L}_{cyc}(G_1, G_2) \\ & + \lambda_2 \mathcal{L}_{id}(G_1, G_2), \end{aligned} \quad (5)$$

2.2. 多模态分类器

如图 2 所示，多模态分类网络以 FNC 图和 T1 图像作为输入，并通过多个卷积和全连接层进行处理以提取高级特征。

对于 FNC 图，我们使用了三个全连接层，大小分别为 1378、64 和 8，以提取高级特征。

对于 T1 图像，我们使用了一系列五个 3D-CNN 层，通道大小分别为 64、128、192、192 和 128，然后是两个大小为 64 和 8 的全连接层，用于特征提取。

提取的特征随后被融合在一起（即连接）以形成一个大小为 16 的综合特征层。

最后，我们在特征层之上添加了几个全连接层，用于最终的分类任务。

2.3. 实现细节

我们使用了基于诊断的五折交叉验证方法将数据划分为训练集和测试集。我们在训练集上训练并评估了生成模型和分类模型，并在测试集上对分类模型进行了测试。学习过程中测试集未被观察到，仅用于报告最终的分类准确性。生成模型和分类模型分别训练了 300 个和 200 个周期。在生成模型中，我们使用了一个批次大小为 32 的数据，并利用了一个初始学习率为 0.05 的 Adam 优化器，该速率以 0.9 的比例递减。我们在范围 1、5、10、20 和 40 内通过网格搜索选择

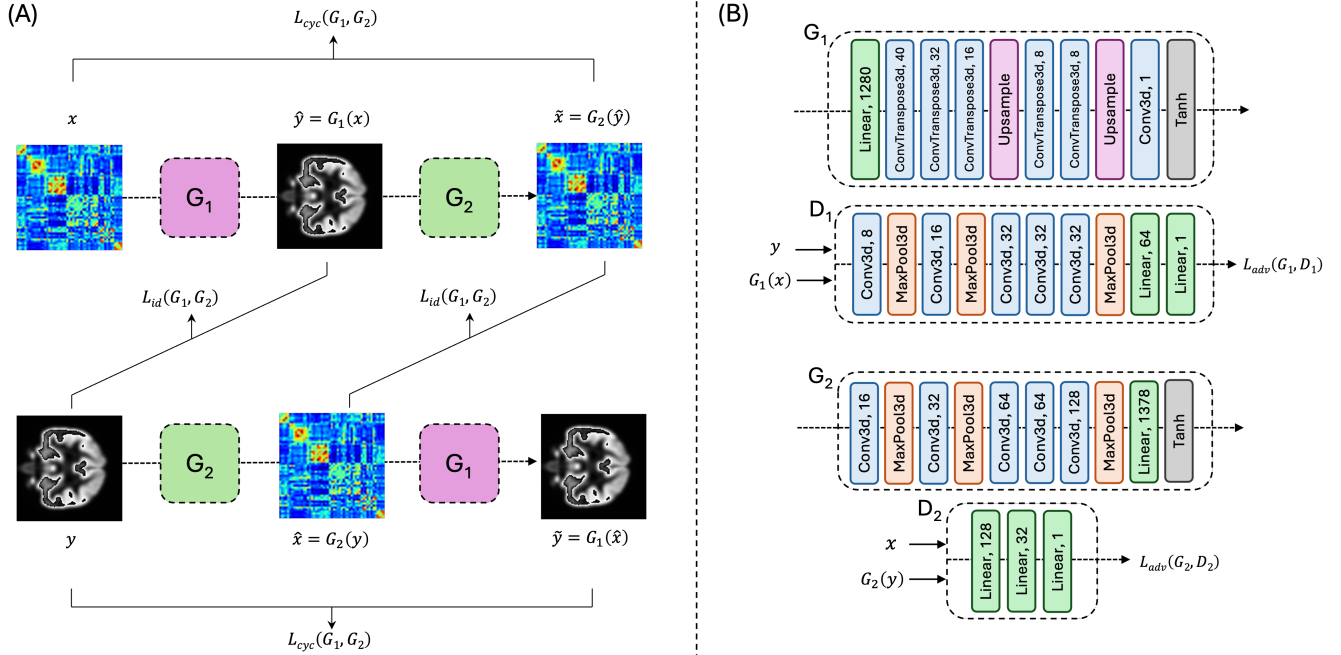


Fig. 1. 生成模型架构。该模型包括两个生成器， G_1 和 G_2 ，它们将 FNC 映射转换为 T1 图像并反之亦然，以及两个判别器， D_1 和 D_2 ，它们区分真实样本与生成的样本。部分 (A) 展示了数据流和损失函数，而部分 (B) 详细描述了每个网络组件的架构。

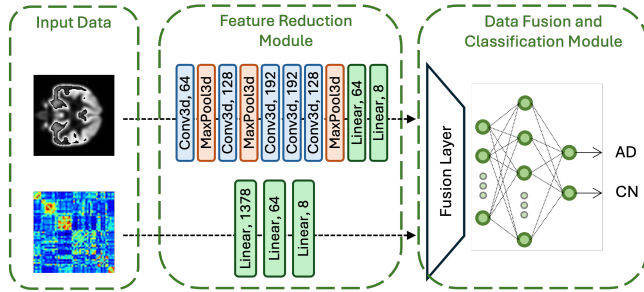


Fig. 2. 多模态分类网络。该网络以 FNC 图和 T1 图像作为输入，并通过多个卷积层和全连接层处理它们，以提取高级特征。提取的特征随后被融合在一起形成一个综合特征层，用于最终的分类任务。

了 $\lambda_1 = 10$ 和 $\lambda_2 = 40$ 。为了进一步降低模式崩溃的可能性 [15]，我们使用了一个缓冲区中保留的最新 50 个生成样本更新了判别器。在分类模型中，我们使用了一个批次大小为 16 的数据和一个 Adam 优化器，并通过网格搜索选择了初始学习率，范围是 0.01、0.001、0.0001 和 0.00001，每个周期以 0.98 的比例递减。

2.4. 数据集

在这项研究中，我们使用了来自阿尔茨海默病神经成像计划 (ADNI) 的 986 名受试者的 2923 个大脑影像样本 [16]。表 1 显示了数据在诊断和模式组之间的分布情况。尽管数据集中包含了 2910 个 T1 图像，但只有 414 个 FNC 图谱可用。

一种独立成分分析 (ICA) 流程 [17], NeuroMark, 被用于将 fMRI 数据分解为 53 个成分。这些成分根据功能被归类到七个领域：听觉 (AU)、皮下 (SC)、感觉运动 (SM)、视觉 (VI)、默认模式 (DM)、认知控制 (CC) 和小脑 (CB)。为了生成 FNC 特征，计算了

这 53 个成分中每两个之间的皮尔逊相关性，从而得到 1374 个 FNC 特征。

Table 1. 数据分布。

Diagnosis	样本大小		
	FNC	T1	FNC and T1
CN	207	1446	207
AD	207	1465	195

3. 实验结果

3.1. 生成模型性能

我们采用了结构相似性指数测量 (SSIM) 和峰值信噪比 (PSNR) 来对比真实 T1 图像及其对应的生成 T1 图像，以及均方误差 (MSE) 和皮尔逊相关系数来比较真实 FNC 特征与生成的特征，以评估我们的生成模型的表现。结果显示了 0.89 ± 0.003 的 SSIM 值， 24.915 ± 0.372 的 PSNR 值， 0.083 ± 0.002 的 MSE 值，以及 0.71 ± 0.004 的皮尔逊相关系数。此外，图 3 直观地展示了生成的数据能够捕捉到真实数据中的诊断模式。更具体地说，图 3.A 显示了 AD 和 CN 的 T1 图像之间的 t 值，表明生成的图像与真实的阿尔茨海默病患者的图像在萎缩程度上相似，特别是在海马区和其他颞叶区域。图 3.B 显示了诊断组之间的 FNC 地图差异，并呈现了功能连接的相似变化，例如 CB 和 SM[18] 之间以及 CB 和 VI 网络之间的增加，以及 CB 和 SC 网络 [19] 之间以及 AU 和 VI 网络之间的减少。

3.2. 多模态分类性能

使用真实的 T1 和 FNC 数据以及生成的数据，我们训练了一个 AD 与 CN 的多模态分类模型，并用准确率、精度、召回率和 F1 分数来衡量模型的表现。此外，我们将模型的表现与以下基线进行了比较：1. 随机采样，其中输入数据仅包括两种模态都可用的数据；2. 零值填充，其中缺失的模态被零值替换。图 4 显示了每种方法性能的汇总。根据结果，我们的生成-插补方法达到了 $86.87\% \pm 2.9$ 的准确率，并分别比随机采样和零值填充的方法高出 8.6% 和 9.4%。此外，我们提

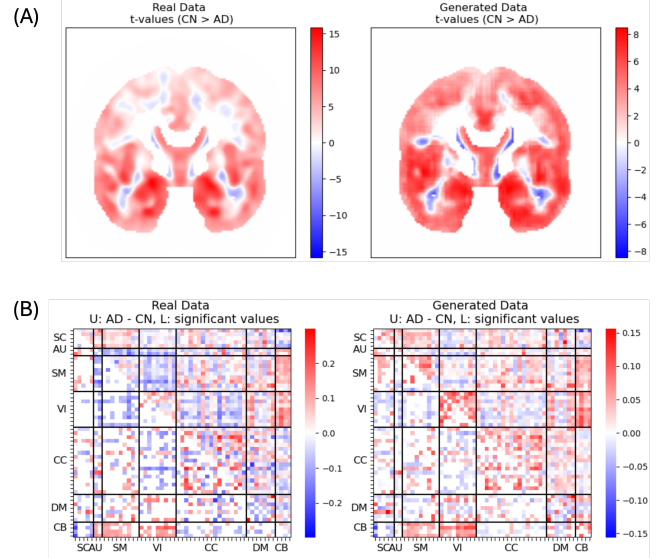


Fig. 3. (A) AD 和 CN 的 T1 图像之间的 t 值。(B) AD 和 CN 的功能连接图之间的组间差异。U 和 L 分别表示上三角矩阵和下三角矩阵。

出的方法获得了 F1 分数为 0.88、召回率为 0.86、精度为 0.91 的指标，所有这些都优于基线。

4. 结论

在本研究中，我们探讨了生成模型在阿尔茨海默病背景下脑功能-结构转换的能力。我们开发了一种适应于我们的数据的 Cycle-GAN，用于从彼此合成功能性连接图和 T1 图像。我们的发现表明，这种方法可以学习与阿尔茨海默病相关的独特大脑模式。然后，我们将生成方法应用于通过将生成样本整合到多模态分类模型中来解决缺失模态数据的问题。这种生成性插补方法相比于基线提高了 9% 的分类准确性。作为一个有趣的研究方向，人们可以探索其他生成模型，如扩散模型，在多模态疾病诊断中的应用。

5. REFERENCES

- [1] Theo Vos, Christine Allen, Megha Arora, Ryan M Barber, Zulfiqar A Bhutta, Alexandria Brown, Austin Carter, Daniel C Casey, Fiona J Charlson, Alan Z Chen, et al., "Global, regional,

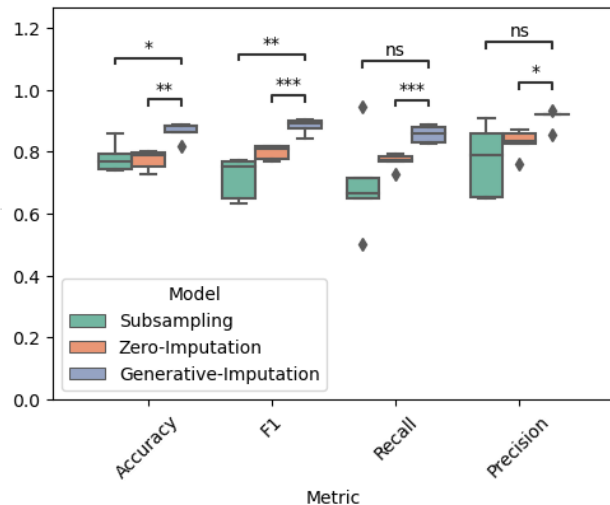


Fig. 4. 分类性能的 AD 与 CN 对比。统计显著性通过 t 检验确定，其 p 值标注如下：ns : $p > 0.05$, * : $0.01 < p \leq 0.05$, ** : $0.001 < p \leq 0.01$ 和 *** : $0.0001 < p \leq 0.001$ 。

and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015,” *The lancet*, vol. 388, no. 10053, pp. 1545–1602, 2016.

- [2] Zeinab Breijyeh and Rafik Karaman, “Comprehensive review on alzheimer’s disease: Causes and treatment,” *Molecules*, vol. 25, no. 24, pp. 5789, 2020.
- [3] Janani Venugopalan, Li Tong, Hamid Reza Hassanzadeh, and May D Wang, “Multimodal deep learning models for early detection of alzheimer’s disease stage,” *Scientific reports*, vol. 11, no. 1, pp. 3254, 2021.
- [4] Tao Zhou, Mingxia Liu, Kim-Han Thung, and Dinggang Shen, “Latent representation learning for alzheimer’s disease diagnosis with incomplete multi-modality neuroimaging and genetic data,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 38, no. 10, pp. 2411–2422, 2019.

- [5] Xingyu Gao, Feng Shi, Dinggang Shen, and Manhua Liu, “Task-induced pyramid and attention gan for multimodal brain image imputation and classification in alzheimer’s disease,” *IEEE journal of biomedical and health informatics*, vol. 26, no. 1, pp. 36–43, 2021.
- [6] Cristiana Tiago, Sten Roar Snare, Jurica Šprem, and Kristin McLeod, “A domain translation framework with an adversarial denoising diffusion model to generate synthetic datasets of echocardiography images,” *IEEE Access*, vol. 11, pp. 17594–17602, 2023.
- [7] Salman UH Dar, Mahmut Yurt, Levent Karacan, Aykut Erdem, Erkut Erdem, and Tolga Cukur, “Image synthesis in multi-contrast mri with conditional generative adversarial networks,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 38, no. 10, pp. 2375–2388, 2019.
- [8] Wenguang Yuan, Jia Wei, Jiabing Wang, Qianli Ma, and Tolga Tasdizen, “Unified generative adversarial networks for multimodal segmentation from unpaired 3d medical images,” *Medical Image Analysis*, vol. 64, pp. 101731, 2020.
- [9] Sam Ellis, Octavio Manzanera, Vasileios Baltatzis, Ibrahim Nawaz, Arjun Nair, Loïc Folgoc, Sujal Desai, Ben Glocker, and Julia Schnabel, “Evaluation of 3d gans for lung tissue modelling in pulmonary ct,” *Melba Journal*, 08 2022.
- [10] Bing Cao, Han Zhang, Nannan Wang, Xinbo Gao, and Dinggang Shen, “Auto-gan: self-supervised collaborative learning for medical image synthesis,” in *Proceedings of the AAAI conference on artificial intelligence*, 2020, vol. 34, pp. 10486–10493.
- [11] Dapeng Cheng, Nuan Qiu, Feng Zhao, Yanyan Mao, and Chengnuo Li, “Research on the modality transfer method of brain imaging based on

- generative adversarial network,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 15, pp. 655019, 2021.
- [12] Jun-Yan Zhu, Taesung Park, Phillip Isola, and Alexei A Efros, “Unpaired image-to-image translation using cycle-consistent adversarial networks,” in *Proceedings of the IEEE international conference on computer vision*, 2017, pp. 2223–2232.
- [13] Reihaneh Hassanzadeh, Anees Abrol, Hamid Reza Hassanzadeh, and Vince D Calhoun, “Cross-modality translation with generative adversarial networks to unveil alzheimer’s disease biomarkers,” in *2024 46th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. IEEE, 2024, pp. 1–4.
- [14] Emily L Dennis and Paul M Thompson, “Functional brain connectivity using fmri in aging and alzheimer’s disease,” *Neuropsychology review*, vol. 24, pp. 49–62, 2014.
- [15] Ian Goodfellow, Jean Pouget-Abadie, Mehdi Mirza, Bing Xu, David Warde-Farley, Sherjil Ozair, Aaron Courville, and Yoshua Bengio, “Generative adversarial networks,” *Communications of the ACM*, vol. 63, no. 11, pp. 139–144, 2020.
- [16] Clifford R Jack Jr, Matt A Bernstein, Nick C Fox, Paul Thompson, Gene Alexander, Danielle Harvey, Bret Borowski, Paula J Britson, Jennifer L. Whitwell, Chadwick Ward, et al., “The alzheimer’s disease neuroimaging initiative (adni): Mri methods,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 27, no. 4, pp. 685–691, 2008.
- [17] Yuhui Du, Zening Fu, Jing Sui, Shuiwang Gao, Yun Xing, Dongdong Lin, Muhammad Salman, Aneeqa Abrol, Md Mahbubur Rahaman, Jie Chen, L. Elliot Hong, Peter Kochunov, Elizabeth A. Osuch, and Vince D. Calhoun, “Neuromark: An automated and adaptive ica based pipeline to identify reproducible fmri markers of brain disorders,” *NeuroImage: Clinical*, vol. 28, 2020.
- [18] Guy M McKhann, David S Knopman, Howard Chertkow, Bradley T Hyman, Clifford R Jack Jr, Claudia H Kawas, William E Klunk, Walter J Koroshetz, Jennifer J Manly, Richard Mayeux, et al., “The diagnosis of dementia due to alzheimer’s disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer’s association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer’s disease,” *Alzheimer’s & dementia*, vol. 7, no. 3, pp. 263–269, 2011.
- [19] Reihaneh Hassanzadeh, Anees Abrol, and Vince Calhoun, “Classification of schizophrenia and alzheimer’s disease using resting-state functional network connectivity,” in *2022 IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI)*. IEEE, 2022, pp. 01–04.