

使用物理信息变分自编码器混合模型学习神经退行性疾病的机制亚型

Sanduni Pinnewala^{*1}, Annabelle Hartanto^{1,2}, Ivor J. A. Simpson¹, and Peter A. Wijeratne¹

¹Sussex AI Centre, School of Engineering and Informatics, University of Sussex, UK

²Sussex Neuroscience, School of Life Sciences, University of Sussex, UK

摘要

建模神经退行性疾病的基本机制需要捕捉稀疏、高维神经影像数据中异质性和空间变化动力学的方法。将基于偏微分方程（PDE）的物理知识与机器学习相结合，比传统的数值方法具有更强的可解释性和实用性。然而，当前融合物理知识的机器学习方法仅限于考虑单个 PDE，严重限制了它们在多种机制负责不同组别（即亚型）疾病中的应用，并加剧了模型误规范和退化问题。在这里，我们提出了一种深度生成模型来学习由基于物理的 PDE 控制的潜在动态模型混合体，超越了传统方法中假设单个 PDE 结构的假设。我们的方法在变分自编码器（VAE）混合模型框架内整合反应扩散 PDE，支持从神经影像数据中推断可解释的潜在变量亚型（例如扩散率和反应速率）。我们在合成基准上评估了我们的方法，并展示了其揭示阿尔茨海默病进展机制亚型的潜力，这些信息来自于正电子发射断层扫描（PET）数据。

1 引言

神经退行性疾病，如阿尔茨海默病（AD），目前被认为是由于病理蛋白（tau 和淀粉样蛋白）在大脑中的传播 [3] 引起的。正电子发射断层扫描（PET）成像通常用于获得体内 tau 和淀粉样蛋白浓度的替代测量；最近，诸如阿尔茨海默病神经影像计划（ADNI）[17] 等纵向 PET 研究提供了 tau 和淀粉样蛋白时空动态的测量数据，支持疾病传播机制模型的发展 [25]。这些时空动态通常使用偏微分方程（PDEs）进行数学建模，这赋予了模型参数和函数形式可解释性。最近，已将 PDEs 集成到机器学习框架中，以利用其能力将推理扩展到大型、高维数据集 [13]。

^{*}m.pinnawala@sussex.ac.uk

使用基于 PDE 的方法的挑战之一是, 与 τ 和淀粉样蛋白传播相关的 PDE 的结构和参数并不完全已知。进一步复杂化问题的是, 神经退行性疾病如 AD 在个体之间的进展高度异质, 在 τ 和淀粉样蛋白 PET [6, 22] 中都报道了疾病群集 (即亚型)。此外, 推断这些 PDE 的反问题是本质上不适定的, 导致了几个基本问题, 包括解非唯一性 [2]。在推理挑战中, 模型误规范——建模的 PDE 未能反映生成数据的真实潜在 PDE——和模型退化——多个不同的参数集或模型结构产生无法区分的输出——是尝试学习生物物理机制模型时固有的挑战, 进一步加剧了问题。这些问题促使了一种能够考虑到数据和模型结构变化的方法的发展, 以帮助支持可靠的推理。

1.1 贡献

我们提出了 “BrainPhys”, 这是一种基于物理信息的变分自编码器 (VAE) 混合模型, 用于神经退行性疾病动力学。与假设单一控制 PDE 的方法不同, 我们通过混合建模同时允许多种可能的 PDE, 从而使我们的模型能够揭示同一人群中的疾病机制亚型。我们的主要贡献如下。

1. 我们引入了一种新型的物理引导变分自编码器混合模型, 该模型可以在同一数据集中学习多个偏微分方程的参数, 并可用于研究机制模型误指定和退化性的问题。
2. 我们展示了我们的模型使用合成数据恢复机制模型及其参数的聚类的能力。
3. 我们将模型应用于来自 ADNI 的结合 τ 和淀粉样蛋白 PET 数据集, 并发现支持两成分混合模型的证据。

1.2 相关工作

神经退行性疾病的物理信息建模。建模神经退行性疾病的发展越来越依赖于蛋白质传播的物理模型 (例如, 朊病毒样扩散) [9, 12, 23]。一个有影响力的研究工作包括 [10], 作者使用高斯过程来建模和模拟大脑中蛋白质浓度的动力学。然而, 这些模型通常假设固定动力学并依赖强先验, 而我们的方法能够实现更灵活的潜在建模, 并加入物理约束。

概率模型在偏微分方程约束系统中的应用。近年来, 用于学习参数化偏微分方程解的概率方法激增。这些包括贝叶斯物理信息神经网络 [24]、结合有限元方法的高斯过程 [7]、归一化流模型 [11] 和物理驱动的深度潜在变量模型 [21]。值得注意的是, [18] 中引入的集成物理学的 VAE 框架将物理约束纳入了 VAE 架构

中。我们的方法建立在此概念之上，并扩展到建模 PDE 动力学中的结构变异。我们不将所有不确定性来源嵌入单一神经替代模型中，而是采用混合模型公式，使潜在空间能够反映不同的 PDE 模式（例如，不同的反应动态），从而实现了对结构变异性进行可解释的建模。

可解释和结构化的潜在表示。存在着越来越多的兴趣，学习与物理上有意义的变量相对应的可解释潜在空间。一些方法侧重于解缠表示 [5, 14]，而其他方法则将神经算子或基于物理信息的神经网络 (PINNs) 嵌入生成模型中 [13, 20]。我们的工作通过明确设计潜在空间来表示一组生物物理上有意义的数量（例如，扩散和反应系数），为这一领域做出了贡献。

2 方法论

2.1 问题设定

我们考虑形如以下反应扩散方程的参数学习：

$$\frac{\partial}{\partial t}u(\mathbf{x}, t) = D\nabla^2u(\mathbf{x}, t) + f(u(\mathbf{x}, t)), \text{ on } \Omega, \quad (1)$$

$$\nabla u(\mathbf{x}, t) \cdot \mathbf{n} = 0, \text{ on } \partial\Omega, \quad (2)$$

$$u(\mathbf{x}, t) = u_0(\mathbf{x}), \text{ for } t = 0. \quad (3)$$

其中， $u(\mathbf{x}, t)$ 是空间 $\mathbf{x}$ 和时间 t 的标量函数； D 是扩散系数； $f(\mathbf{x}, t)$ 是反应项； Ω 和 $\partial\Omega$ 分别是域和边界； $\mathbf{n}$ 是表面 $\partial\Omega$ 上的单位法向量； $u_0(\mathbf{x})$ 是模拟开始时的初始场。此类模型广泛用于建模生物物理过程，例如，[8, 16, 19]。

2.2 BrainPhys: 一个物理模型的 VAE 混合体

我们物理信息 VAE 混合模型 (“BrainPhys”) 的示意图如图 1 所示。源代码可在¹ 获取。通过展开方程 1，我们将扩散系数定义为 $D = z_x$ ，将源项定义为 $f(u) = z_r f_r(u)$ ，

$$\frac{\partial}{\partial t}u^{(k)} = z_x^{(k)}\nabla^2u^{(k)} + z_r^{(k)}f_r^{(k)}(u^{(k)}). \quad (4)$$

在此，我们采用一种 KPP 型模型 [1] 来描述错误折叠蛋白质的累积和传播。在我们由 $k = 1, 2, 3, \dots, K$ 个成分组成的混合物中，每个成分对应于反应项 $f_r^{(k)}$ 的一种独特配方，其具有自身的系数 $z_x^{(k)}$ ， $z_r^{(k)}$ ，其中扩散系数 $z_x^{(k)}$ 描述蛋白质的传播，而反应系数 $z_r^{(k)}$ 描述蛋白质的积累，即我们使所有混合成分的扩散项形式相同，但允许反应项变化。这一决策是基于这样的假设：个体之间的蛋白质积累动力学比扩散过程更具变异性。

¹<https://github.com/sanpinnawala/BrainPhys>

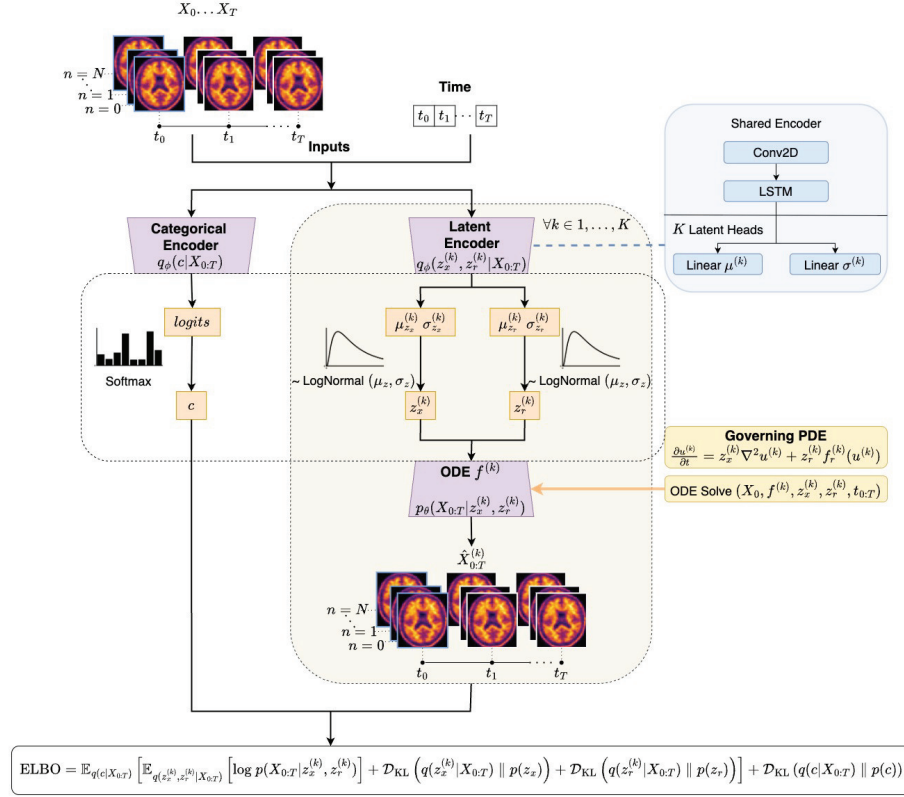


图 1: 脑生理模型的示意图。给定一组观测序列，分类编码器推断出混合权重 c ，表示每个候选模型负责观测到的动力学的概率。对于 K 个候选 PDE 模型中的每一个，潜在编码器推断出相应的物理参数 $z_x^{(k)}, z_r^{(k)}$ 。每个组件使用基于特定分量的 KPP 型方程和推断参数的可微 ODE 求解器模拟疾病动力学。在每个模型下评估观测数据的可能性，并且总数据可能性通过推断出的混合权重计算为这些组件可能性的加权和。这种聚合可能性用于计算并最小化证据下界 (ELBO) 的负值。

2.2.1 编码器

每个编码器分支，类别和潜变量（图 1），将观察到的图像序列映射到一个结构化的低维潜在空间。每个图像都会通过卷积主干网络；生成的特征与时间戳拼接后传递给长短时记忆 (LSTM) 模块。最终的 LSTM 隐藏状态会通过任务特定的全连接层。

分类编码器。 类别编码器输出一个表示未归一化的混合权重向量，覆盖了 K 个组件。我们应用 *softmax* 函数以获得概率向量 $c \in \Delta^{K-1}$ 。在推理时，我们选

择最可能的组件 $\hat{k} = \arg \max_k c_k$.

潜在编码器 对于每个组件 $k \in \{1, \dots, K\}$, 特定的潜在编码器输出物理参数 $(z_x^{(k)}, z_r^{(k)})$ 的均值和对数方差。为了确保正值, 物理参数从对数正态分布中采样, 其中 $\tilde{z} = \exp(z)$ 和 $z \sim \mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$. z 使用重参数技巧 [15] 进行了重新参数化。

2.2.2 解码器

Given the sampled physical parameters $\mathbf{z}^{(k)}$ and initial condition X_0 , we use the differentiable ordinary/partial differential equation solver (常微分方程求解器) from `torch` 微分方程 [4] to integrate the PDE (discretised in space; see Equation 4) forward in time. 求解器输出 $\hat{X}^{(k)}$, 来自组件 k 的预测动态:

$$\hat{X}^{(k)} = \text{ODEINT}(X_0, f^{(k)}(z_x^{(k)}, z_r^{(k)}), \{t_0, \dots, t_T\}) \quad (5)$$

2.2.3 证据下界

训练目标被调整以考虑组件混合。这是通过最大化证据下界 (ELBO) 来实现的, 其中包括重构似然性和潜在正则化。在混合模型下的期望对数似然性是通过各个分量的负对数似然性的 log-sum-exp 进行计算:

$$\mathcal{L}_{\text{recon}} = \sum_{i=1}^N -\log \sum_{k=1}^K c_k^{(i)} \exp \left(-\mathcal{L}_{\text{NLL}}^{(k,i)} \right) \quad (6)$$

其中, $c_k^{(i)}$ 表示第 k 分量和样本 i 的放松混合权重, 而 $\mathcal{L}_{\text{NLL}}^{(k,i)}$ 是高斯负对数似然性 (见附录中的公式 12)。 $\mathcal{L}_{\text{KL}(z)}$ 负责解释在物理参数上的近似分布与先验分布之间的分歧, 加权于混合分配 $c_k^{(i)}$:

$$\mathcal{L}_{\text{KL}(z)} = \sum_i \sum_k c_k^{(i)} \left[\text{KL} \left(q(z_x^{(i,k)} | X_i) \parallel p(z_x) \right) + \text{KL} \left(q(z_r^{(i,k)} | X_i) \parallel p(z_r) \right) \right] \quad (7)$$

$\mathcal{L}_{\text{KL}(c)}$ 是推断的分类分布 $q(c | X)$ 与组件上的均匀先验之间的 KL 散度 $p(c) = \text{Cat} \left(\frac{1}{K} \right)$:

$$\mathcal{L}_{\text{KL}(c)} = \text{KL} (q(c | X) \parallel p(c)) \quad (8)$$

3 实验

3.1 合成数据

我们通过使用五阶龙格-库塔方法 (RK45) 数值求解离散化的方程 1 来生成合成数据集, 其中采用了 `SciPy` 的 `solve_ivp` 函数。我们定义了反应项的三种

不同形式，分别称为 ID 0（方程 9）、ID 1（方程 10）和 ID 2（方程 11），对应于三个不同的聚类。系统在一个 32×32 的二维空间网格上进行模拟。我们用类似于高斯分布的初始条件来表示蛋白质浓度在空间网格上的分布。我们施加诺伊曼边界条件以确保没有通量穿过域边界。对于每个生成的样本，我们从均匀分布 $z_x \in [0.01, 1.0]$ 和 $z_r \in [0.01, 0.1]$ 中抽取空间和时间参数。数据归一化将值缩放到范围 $[0, 1]$ 。训练集由代表 800 个个体的数据样本组成，每个个体有 3 个观测值。验证集包含 200 个数据样本。为了评估，我们生成了一个包含 1000 个样本的测试集。

$$\text{ID 0: } f_r(u) = z_r u(1 - u) \quad (9)$$

$$\text{ID 1: } f_r(u) = z_r u(1 - u)^2 \quad (10)$$

$$\text{ID 2: } f_r(u) = z_r u^2(1 - u) \quad (11)$$

3.2 阿尔茨海默病数据

对于阿尔茨海默病数据，我们使用来自阿尔茨海默病神经成像倡议 (ADNI) 的 AV145-PET 扫描和 AV45-PET 扫描 [17]。访问该数据集需通过 [17] 提出请求获得许可。我们将两种数据类型（tau 和淀粉样蛋白）组合在一起，这些数据包括 AD（阿尔茨海默病）、MCI（轻度认知障碍）和 CN（认知正常）个体。我们假设在这个数据集中应该存在多个聚类的证据。ADNI 数据已经进行了纵向一致性的预处理，包括注册到第一个时间点以实现空间对齐、使用 SPM 进行空间归一化，并重新采样至统一的空间分辨率 6mm_s 。我们在整个数据集上应用强度归一化，将值缩放到范围 $[0, 1]$ 。训练和验证集分别由 237 名和 60 名个体组成，每个人在不规则的时间点获得 3 次观测。

4 结果

4.1 合成数据

图 2 展示了合成数据实验的结果。图 2(a) 和图 2(b) 比较了组件分配与真实值。图 2(c) 显示了每个 PDE 组件在测试样本上的推断混合权重，代表模型对哪个组件最能解释每个测试样本的信念。分配的聚类对应于具有最高权重的组件（见分类编码器部分的第 2.2 节）。图 2(d) 显示了残差分布，计算为真实值与分配 PDE 组件预测值之间的差异。该图展示了对真实参数的成功推理，特别是反应速率。图 2(e) 将真实值与 100 个推断参数样本的平均预测进行了比较。这里， $t=18$ 是一个插值时间点，而 $t=36$ 是一个外推时间点，展示了模型在观测

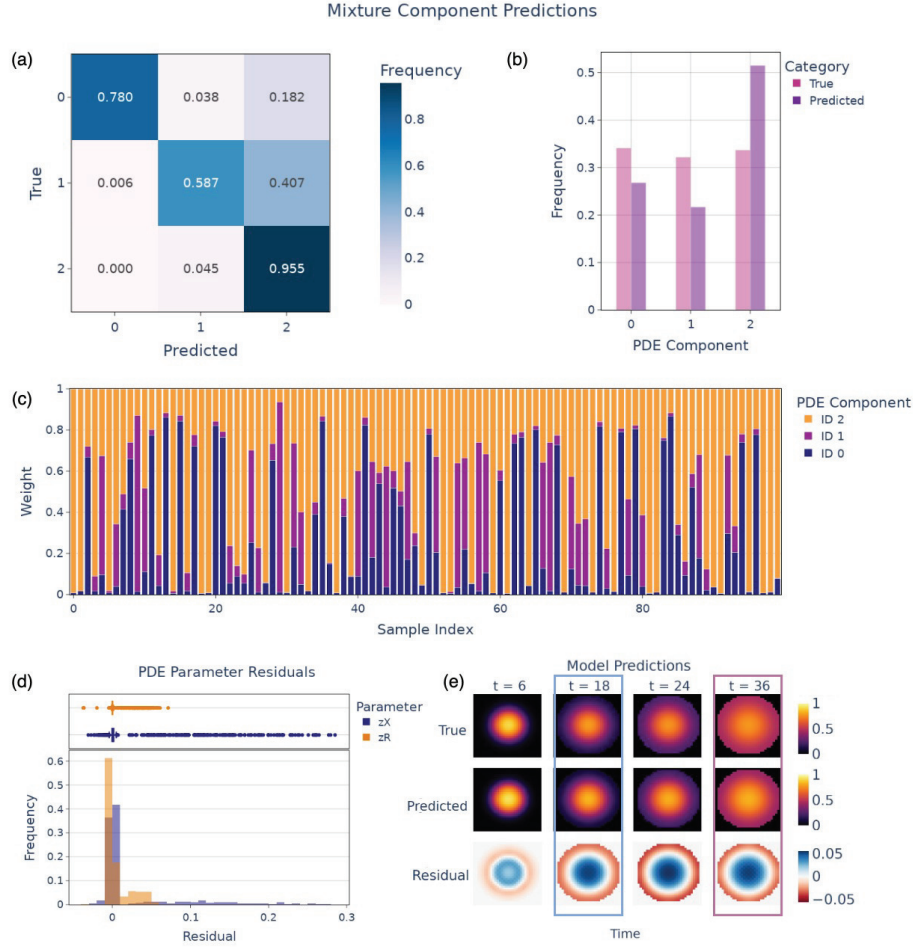


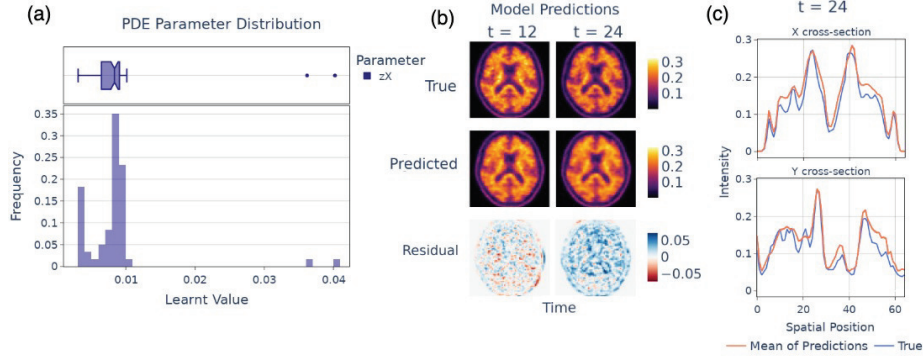
图 2: 偏微分方程成分推断, 偏微分方程参数推断, 以及预测的动力学。(a) 混淆矩阵比较真实聚类分配 (ID 0, 1, 2) 与预测分配。(b) 真实与预测的成分分配分布。(c) 预测混合权重在 100 个测试样本中的分布。(d) 推断扩散和反应系数的残差分布。(e) 模型对代表性测试样本的预测。

数据范围内外都能泛化的能力。模型证据在多次运行中的表现见附录图 5, 反映了由于随机初始化导致的变化性。

4.2 阿尔茨海默病数据

图 3 描述了使用两成分混合模型的 ADNI 实验结果, 其中成分对应于扩散和反应-扩散偏微分方程。这些偏微分方程反映了关于 tau 蛋白和淀粉样蛋白病

$$\text{Diffusion: } \frac{\partial u}{\partial t} = z_x \nabla^2 u$$



$$\text{Reaction Diffusion: } \frac{\partial u}{\partial t} = z_x \nabla^2 u + z_r u(1 - u)$$

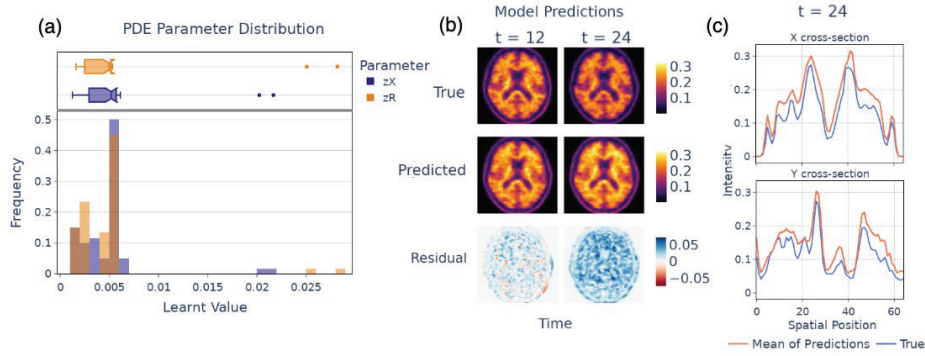


图 3: 使用扩散和反应扩散混合模型对 ADNI 数据的评估。(a) 学习到的参数分布。(b) 100 个推断参数样本的平均预测与观测值的比较。此处, t 指从基线扫描开始的月份。(c) 在最终重构时间点上中心水平和垂直截面与真实值的对比。

理学常见的竞争假设。由于我们的模型估计两个成分上的后验概率, 我们可以推断出每个受试者在任一偏微分方程下的动力学和参数。我们比较了验证集中的参数分布, 并展示了代表受试者的两种成分的重建结果。我们在推理时通过重新计算各个混合成分子集的 ELBO 来评估模型证据。当使用两个偏微分方程成分 (2.07×10^6) 时, 证据最高, 相比之下仅使用反应-扩散 (1.96×10^6) 或仅使用扩散 (2.03×10^6) 的情况则不然。结果表明队列中存在不同的簇, 并且该模型得益于能够访问多个偏微分方程成分。

5 讨论

在这里，我们介绍了“BrainPhys”，这是一种新颖的无监督方法，用于从同一群体推断机制模型的混合。我们展示了其从合成数据中恢复 PDE 模型参数及其相应权重的能力。我们也提供了该模型在 ADNI 中的首次应用，在这里我们在 tau 和淀粉样蛋白 PET 数据中发现了两种成分混合的证据；然而，需要进一步分析来验证这些聚类。未来的工作将扩展这一分析到更大的数据集。我们的模型还有潜力识别退化性模型的来源（参见附录中的图 4），这是机制建模社区尚未解决的问题。然而，有几个挑战需要解决，包括（但不限于）分离导致不适定性的因素，在只有单一真实模型存在于数据中的情况下识别模型退化性，整合关于 PDE 形式的部分知识（例如，未知的反应项），以及在诸如 tau 或淀粉样蛋白 PET 等成像模式中推断聚类。

A 附录

A.1 补充方法

A.1.1 高斯负对数似然

$$\mathcal{L}_{\text{NLL}}^{(k,i)} = \frac{1}{2} \left[\frac{\|X_i - \hat{X}_i^{(k)}\|^2}{\sigma^2} + D \log(2\pi\sigma^2) \right] \quad (12)$$

其中 D 是 X_i 的维度，而 σ^2 是学习到的观测噪声方差。KL 项将变分后验与相应的先验进行正则化。

A.2 补充结果

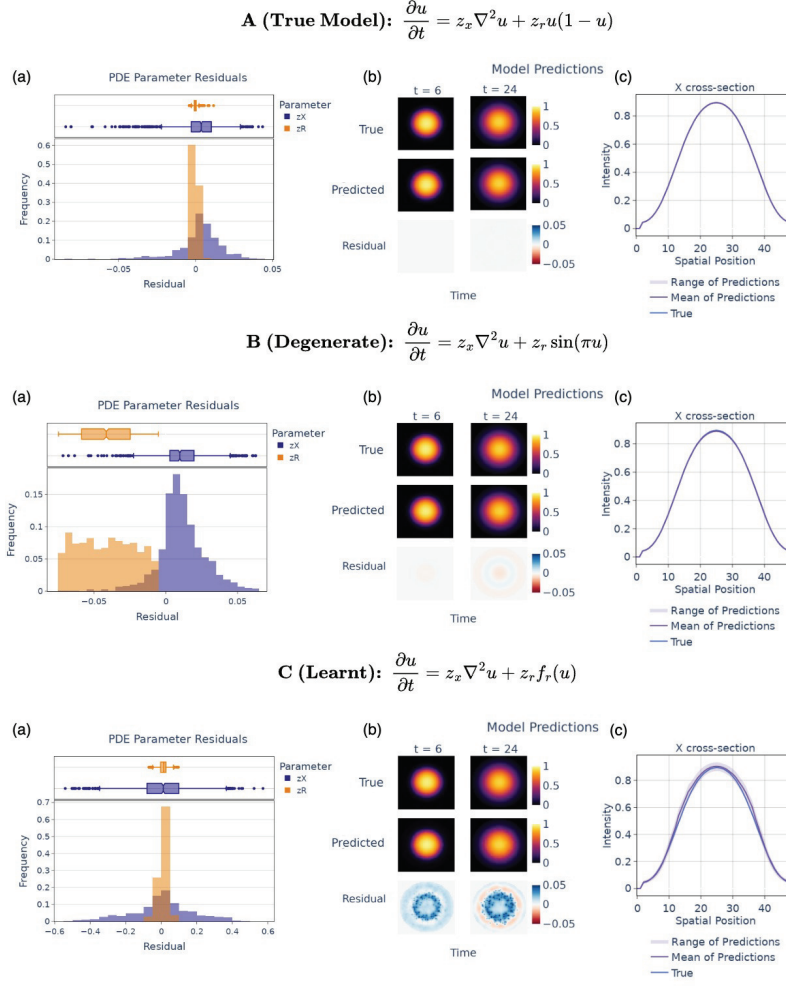


图 4: 在合成数据上测试模型的退化。A. 数据生成所用的真实物理模型的预测。B. 一个退化模型，实现了类似的预测准确性，但反应速率不准确，突出了潜在的可识别性问题。C. 反应项被视为未知并通过神经网络 (MLP) 学习，展示了该模型在没有明确物理结构的情况下近似动态的能力。

References

- [1] G. Adomian. Fisher-Kolmogorov equation. *Applied Mathematics Letters*, 8(2):51–52, March 1995.

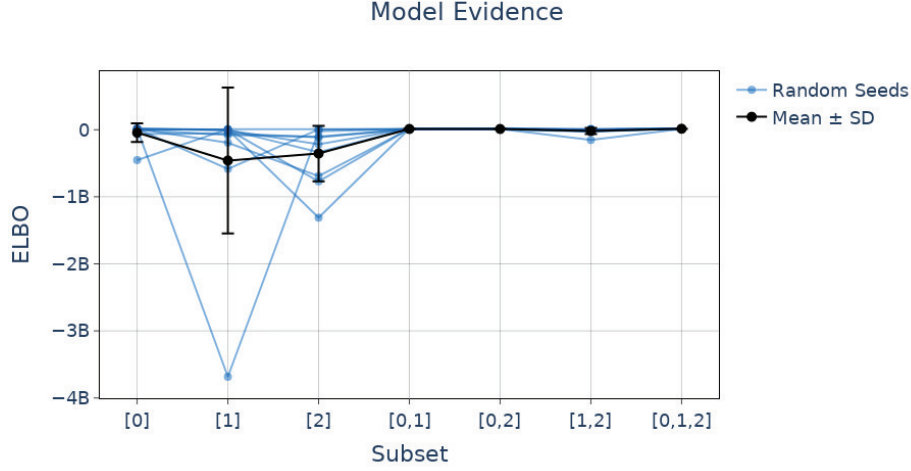


图 5: 模型证据在不同运行中组件子集的体现。模型证据（即 ELBO）在合成数据实验（第 3.1 节）中针对混合组件的每个子集计算，共使用了 10 个随机种子。子集 ID 对应于等式 9–11 中的组件定义。

- [2] Simon Arridge, Peter Maass, Ozan Öktem, and Carola-Bibiane Schönlieb. Solving inverse problems using data-driven models. *Acta Numerica*, 28:1–174, May 2019.
- [3] Marc Aurel Busche and Bradley T. Hyman. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer’s disease. *Nature Neuroscience*, 23(10):1183–1193, October 2020.
- [4] Ricky T. Q. Chen. TorchdiffEq, June 2021.
- [5] Ricky T. Q. Chen, Xuechen Li, Roger Grosse, and David Duvenaud. Isolating Sources of Disentanglement in Variational Autoencoders, April 2019.
- [6] Lyduine E. Collij, Gemma Salvadó, Viktor Wottschel, Pierre Schoenmakers, Martina Mutti, Leon M Aksman, Alle Meije Wink, Wiesje M van der Flier, Philip Scheltens, Pieter Jelle Visser, Bart N.M. Van Berckel, Frederik Barkhof, Sven Haller, Juan Domingo Gispert, and Isadora Lopes Alves. Data-driven evidence for three distinct patterns of amyloid- β accumulation. *Alzheimer’s & Dementia*, 17(S4):e055417, 2021.
- [7] Connor Duffin, Edward Cripps, Thomas Stemler, and Mark Girolami. Statistical finite elements for misspecified models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(2):e2015006118, January 2021.

- [8] Radek Erban and S Jonathan Chapman. Stochastic modelling of reaction–diffusion processes: Algorithms for bimolecular reactions. *Physical Biology*, 6(4):046001, August 2009.
- [9] Sara Garbarino and Marco Lorenzi. Modeling and inference of spatio-temporal protein dynamics across brain networks, January 2019.
- [10] Sara Garbarino, Marco Lorenzi, and Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Investigating hypotheses of neurodegeneration by learning dynamical systems of protein propagation in the brain. *NeuroImage*, 235:117980, July 2021.
- [11] Ling Guo, Hao Wu, and Tao Zhou. Normalizing field flows: Solving forward and inverse stochastic differential equations using physics-informed flow models. *Journal of Computational Physics*, 461:111202, July 2022.
- [12] Yasser Iturria-Medina, Roberto C. Sotero, Paule J. Toussaint, and Alan C. Evans. Epidemic Spreading Model to Characterize Misfolded Proteins Propagation in Aging and Associated Neurodegenerative Disorders. *PLoS Computational Biology*, 10(11):e1003956, November 2014.
- [13] George Em Karniadakis, Ioannis G. Kevrekidis, Lu Lu, Paris Perdikaris, Sifan Wang, and Liu Yang. Physics-informed machine learning. *Nature Reviews Physics*, 3(6):422–440, May 2021.
- [14] Hyunjik Kim and Andriy Mnih. Disentangling by Factorising, July 2019.
- [15] Diederik P. Kingma and Max Welling. Auto-Encoding Variational Bayes, December 2022.
- [16] Shigeru Kondo and Takashi Miura. Reaction-Diffusion Model as a Framework for Understanding Biological Pattern Formation. *Science*, 329(5999):1616–1620, September 2010.
- [17] R. C. Petersen, P. S. Aisen, L. A. Beckett, M. C. Donohue, A. C. Gamst, D. J. Harvey, C. R. Jack, W. J. Jagust, L. M. Shaw, A. W. Toga, J. Q. Trojanowski, and M. W. Weiner. Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Neurology*, 74(3):201–209, January 2010.
- [18] Naoya Takeishi and Alexandros Kalousis. Physics-Integrated Variational Autoencoders for Robust and Interpretable Generative Modeling, October 2021.
- [19] Matthew J Thompson, Hans G Othmer, and David M Umlis. *A Primer on Reaction–Diffusion Models in Embryonic Development*, pages 1–16. Wiley, 1 edition, August 2018.

- [20] Juan Diego Toscano, Vivek Oommen, Alan John Varghese, Zongren Zou, Nazanin Ahmadi Daryakenari, Chenxi Wu, and George Em Karniadakis. From PINNs to PIKANs: Recent Advances in Physics-Informed Machine Learning, October 2024.
- [21] Arnaud Vadeboncoeur, Ömer Deniz Akyildiz, Ieva Kazlauskaitė, Mark Girolami, and Fehmi Cirak. Fully probabilistic deep models for forward and inverse problems in parametric PDEs. *Journal of Computational Physics*, 491:112369, October 2023.
- [22] Jacob W. Vogel, Alexandra L. Young, Neil P. Oxtoby, Ruben Smith, Rik Ossenkoppele, Olof T. Strandberg, Renaud La Joie, Leon M. Aksman, Michel J. Grothe, Yasser Iturria-Medina, Michael J. Pontecorvo, Michael D. Devous, Gil D. Rabinovici, Daniel C. Alexander, Chul Hyoung Lyoo, Alan C. Evans, and Oskar Hansson. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer’s disease. *Nature Medicine*, 27(5):871–881, May 2021.
- [23] Johannes Weickenmeier, Ellen Kuhl, and Alain Goriely. Multiphysics of Prionlike Diseases: Progression and Atrophy. *Physical Review Letters*, 121(15):158101, October 2018.
- [24] Liu Yang, Xuhui Meng, and George Em Karniadakis. B-PINNs: Bayesian Physics-Informed Neural Networks for Forward and Inverse PDE Problems with Noisy Data. *Journal of Computational Physics*, 425:109913, January 2021.
- [25] Alexandra L. Young, Neil P. Oxtoby, Sara Garbarino, Nick C. Fox, Frederik Barkhof, Jonathan M. Schott, and Daniel C. Alexander. Data-driven modelling of neurodegenerative disease progression: Thinking outside the black box. *Nature Reviews Neuroscience*, 25(2):111–130, February 2024.