

基于高阶最小生成树脑网络的多特征融合分类方法

秦梦娜 陈俊杰 郭 浩

(太原理工大学计算机科学与技术学院 山西 晋中 030600)

摘 要 现有的基于脑疾病的分类方法的研究使用的都是传统的低阶功能连接网络。低阶功能连接网络可能会忽略复杂的大脑区域之间动态的相互作用的模式。高阶功能连接网络能够反映网络中包含的丰富的动态时间信息,但原有的高阶功能连接网络使用聚类的方法降低了数据维度,使得构建的网络无法进行有效的神经学解释;其次,高阶功能连接网络由于规模较大,在利用复杂网络或图理论计算一些拓扑指标时消耗较大。基于此,提出了一种高阶最小生成树网络的构建方法,然后计算了传统的可量化网络指标(度和离心率)并结合频繁子图挖掘技术来挖掘具有判别能力的子网络,最后采用多核支持向量机进行分类。实验结果表明所提方法的分类精确度高达 97.54%,获得了很好的分类性能。

关键词 低阶功能连接网络,高阶功能连接网络,最小生成树,频繁子图

中图法分类号 TP181 **文献标识码** A **DOI** 10.11896/j.issn.1002-137X.2018.07.050

Multi-feature Fusion Classification Method Based on High-order Minimum Spanning Tree Brain Network

QIN Meng-na CHEN Jun-jie GUO Hao

(College of Computer Science and Technology, Taiyuan University of Technology, Jinzhong, Shanxi 030600, China)

Abstract Existing researches on classification of brain diseases is based on the traditional low-order functional connectivity network. Low-order functional connectivity network may overlook the complex and dynamic interaction patterns among brain regions, which are essentially time-varying. The high-order functional connectivity network can reflect the abundant dynamic time information contained in the network. However, the traditional high-order functional connectivity network adopts the clustering method to reduce the dimensionality of the data, making the constructed network can not be effectively interpreted from the perspective of neurology. Even more importantly, due to the large scale of the high-order functional connectivity network, it is very time-consuming to use some complex network or graph theory to calculate some topological properties. Therefore, this paper proposed a method for constructing a high-order minimum spanning tree network, calculated the traditional quantifiable network properties (degree and eccentricity), and used frequent subgraph mining technology to capture the discriminative subnetworks as features. Then, this paper applied a multi-kernel learning technique into the corresponding selected features to obtain the final classification results. The experimental results show that the classification accuracy is up to 97.54%.

Keywords Low-order functional connectivity network, High-order functional connectivity network, Minimum spanning tree, Frequent subgraph

1 引言

在神经影像学研究中,人类大脑的结构和功能连接模式受到越来越多的关注^[1]。已有的研究表明,通过探索大脑区域间结构和功能的相互作用,可以更好地了解脑疾病的病理学^[2]。大量神经影像学研究指出患有精神疾病的病人的脑区间的结构和功能连接存在异常,包括精神分裂症^[3]、阿尔茨海默症^[4]、癫痫等。另外,脑网络分析方法在精神疾病的分类方

法研究中发挥着越来越重要的作用^[6]。

上述研究使用的都是传统的低阶功能连接网络,其假定功能连接在时间上是静止的,计算不同大脑区域间的功能连接强度时仅测量了静息态功能磁共振数据的整个时间序列的相关性,这实际上隐藏着一个假设:脑区之间存在稳定的相互作用的模式。因此,这种方法可能会忽略复杂的大脑区域之间的动态相互作用模式。现有研究表明,功能连接网络中包含丰富的动态时间信息^[7],由于高阶功能连接网络能够反映

收稿日期:2017-06-02 返修日期:2017-09-05 本文受国家自然科学基金(61373101,61472270,61402318,61672374),山西省科技厅应用基础研究项目青年面上项目(201601D021073),山西高等教育机构科技创新项目(2016139)资助。

秦梦娜(1992—),女,硕士生,CCF 会员,主要研究方向为人工智能、智能信息处理、脑信息学;郭浩(1981—),男,博士,副教授,CCF 会员,主要研究方向为人工智能、智能信息处理、脑信息学,E-mail: feiyu_guo@sina.com(通信作者);陈俊杰(1956—),男,博士,教授,主要研究方向为人工智能、智能信息处理、脑信息学。

- [6] LIAO J J, WANG M Z. Eigenvalues of Incidence Matrices Applied to the Analysis of Petri Net Structures[J]. *Journal of Applied Sciences*, 2010, 28(4): 417-423. (in Chinese)
廖晶静, 王明哲. 用关联矩阵特征值分析 Petri 网模型结构[J]. *应用科学学报*, 2010, 28(4): 417-423.
- [7] MENG Y G, SONG W, YE J H. Reducing of Workflow Logic Net Based on Petri Nets by Using Matrix [J]. *Control & Automation*, 2006, 22(21): 49-51. (in Chinese)
孟永刚, 宋文, 叶剑虹. 基于 Petri 网的工作流逻辑化简规则的矩阵表示[J]. *微计算机信息*, 2006, 22(21): 49-51.
- [8] CHEN W, DA SILVA R F, DEELMAN E, et al. Balanced task clustering in scientific workflows[C]// 2013 IEEE 9th International Conference on eScience (eScience). IEEE, 2013: 188-195.
- [9] CHEN X, ZHOU Y, YUE X B, et al. Research about New Technology for Petri Net's Simplification [J]. *Computer Engineering and Applications*, 2012, 48(5): 47-50. (in Chinese)
陈曦, 周彦, 乐晓波, 等. Petri 网化简新技术研究[J]. *计算机工程与应用*, 2012, 48(5): 47-50.
- [10] YUAN G, SUN R Z, XIANG Y, et al. Semantic Validation of Workflow Based Condition-restricted and its Application[J]. *Journal of Chinese Computer Systems*, 2013, 34(9): 2051-2055. (in Chinese)
袁钢, 孙瑞志, 向勇, 等. 基于条件约束的工作流语义验证方法及应用[J]. *小型微型计算机系统*, 2013, 34(9): 2051-2055.
- [11] LI Y. Rationality Analysis of Enterprise Business Process Based on Simplification Rules and Process Evaluation [J]. *China CIO News*, 2014(4): 16-17, 19. (in Chinese)
李燕. 基于化简规则与过程评价的企业业务过程合理性分析[J]. *信息系统工程*, 2014(4): 16-17, 19.
- [12] BOUCHEKIR R, BOUKHEDOUA S, BOUKALA M C. Symbolic probabilistic analysis and verification of inter-organizational workflow[C]// 2016 International Conference on Information Technology for Organizations Development (IT4OD). IEEE, 2016: 1-8.
- [13] WANG S H, WEN L J, WEI D S, et al. SSDT Matrix-based Behavioral Similarity Algorithm for Process Models [J]. *Computer Integrated Manufacturing Systems*, 2013, 19(8): 1822-1831. (in Chinese)
汪抒浩, 闻立杰, 魏代森, 等. 基于任务最短跟随距离矩阵的流程模型行为相似性算法[J]. *计算机集成制造系统*, 2013, 19(8): 1822-1831.
- (上接第 298 页)
- [21] FRISTON K J. Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images [J]. *Neurosurgery*, 2013, 61(1): 216-216.
- [22] TZOURIOMAZOYER N, LANDEAU B, PAPATHANASSIOU D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain[J]. *Neuroimage*, 2002, 15(1): 273-289.
- [23] TEWARI EP, VAN D E, HILLEBRAND A, et al. The minimum spanning tree: an unbiased method for brain network analysis [J]. *Neuroimage*, 2015, 104: 177-188.
- [24] KRUSKAL J B. On the shortest spanning subtree of a graph and the traveling salesman problem[J]. *Proceedings of the American Mathematical Society*, 1956, 7(1): 48-50.
- [25] LOPEZ H C. Kolmogorov-Smirnov Test[J]. *International Encyclopedia of Statistical Science*, 2008, 10(1): 718-720.
- [26] BENJAMINI, YOAV, HOCHBERG Y, et al. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing [J]. *Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 1995, 57(1): 289-300.
- [27] POLAJNAR M, DEMSAR J. Small network completion using frequent subnetworks [J]. *Intelligent Data Analysis*, 2015, 19(1): 89-108.
- [28] YAN X, HAN J. gSpan: Graph-Based Substructure Pattern Mining[C]// IEEE International Conference on Data Mining. IEEE Computer Society, 2002: 721.
- [29] LANCKRIETG R G, CRISTIANINI N, BARTLETT P, et al. Learning the Kernel Matrix with Semi-Definite Programming. [C]// Nineteenth International Conference on Machine Learning. Morgan Kaufmann Publishers Inc. 2002: 323-330.
- [30] SHERVASHIDZE N, SCHWEITZER P, VAN LEEUWEN E J, et al. Weisfeiler-Lehman Graph Kernels[J]. *Journal of Machine Learning Research*, 2011, 12(3): 2539-2561.
- [31] GUO H, LIU W Z, LIU Z F, et al. Difference index analysis on resting state functional brain network and its application in major depressive disorder classification[J]. *Computer Applications & Software*, 2014(12): 85-88. (in Chinese)
郭浩, 刘文钊, 刘志芬, 等. 静息态功能脑网络差异指标分析及抑郁症分类应用[J]. *计算机应用与软件*, 2014(12): 85-88.
- [32] SACCHETTI D, CAMACHO M C, LIVERMORE E E, et al. Accelerated aging of the putamen in patients with major depressive disorder[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2017, 42(3): 164.
- [33] QIAO L, ZHANG H, KIM M, et al. Estimating functional brain networks by incorporating a modularity prior[J]. *Neuroimage*, 2016, 141: 399-407.
- [34] M-L W, DONG C, ANDREEV V, et al. Prediction of susceptibility to major depression by a model of interactions of multiple functional genetic variants and environmental factors[J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(6): 624-633.

网络中包含的丰富的动态时间信息,基于高阶功能连接网络的脑网络方法被提出并被应用于脑疾病的诊断^[8-9]。

利用高阶功能连接网络来研究脑疾病的病理学同样存在局限性。首先,高阶功能连接网络的构建是通过计算时间序列间的皮尔逊相关得到的,这使得该方法容易忽视一些时域信息(如相位同步和动态信息)以及不能很好地测量复杂区域间的相互作用(如偏相关和互信息)^[8]。其次,高阶网络由于使用了聚类的方式,降低了数据的维度,使得构建的网络无法进行有效的生理学解释,并且聚类得到的簇个数对分类结果会产生很大的影响。更重要的是,高阶功能连接网络由于规模较大,利用复杂网络或图理论在计算一些拓扑指标时时间消耗较大^[9]。

针对上述问题,本文首先构建了一种新的高阶功能连接网络,同时提出利用最小生成树来降低计算消耗。现有研究表明,当比较两个网络时,最小生成树的分析有助于减少方法间的偏差^[10]。另外,在许多科学研究领域中发现最小生成树可以有效地捕获复杂网络的基本特征^[11]。目前,最小生成树作为一种降维方法^[12]已经被应用于遗传连接图谱、交通网络中的公路与道路划分等,且该方法也已经被应用于神经影像学领域^[13-14],来对不同类型的脑网络进行重构,并捕获脑疾病下的异常拓扑属性。Lee 等^[15]将最小生成树的分析首次应用于脑网络。

然而,基于子图模式的分析表明病人和健康者之间的大脑网络的拓扑结构存在差异^[16-17],使用子图模式作为特征有助于更好地了解大脑连通性,且提供了一种新的方式来探索脑功能缺陷与脑疾病相关的结构中中断的关系。同时,相关研究表明,许多脑疾病(如阿尔茨海默病和轻度认知障碍)与大规模脑网络相关,而不只是一个单独的脑区^[18-20]。然而,由于大脑网络的复杂性,从整个连接网络中找到这样的网络是很困难的,因此通过频繁子图挖掘技术挖掘整个脑网络中的频繁子网络。将频繁子网络作为图特征已经被广泛地应用于脑疾病的诊断^[18-20]。

因此,本文提出了一种新的网络构建方法,即高阶最小生成树功能连接网络的构建法。该方法首先分别对正常组和抑郁组构建高阶最小生成树网络;然后计算每条功能连接对应的传统可量化脑区特征(度和离心率),并结合频繁子图挖掘技术挖掘得到的判别子网络;使用多核支持向量机将频繁判别子网络和传统可量化脑区特征这两种不同类型的特征进行分类。实验结果表明,所提方法获得了较好的分类性能,同时通过该方法选取的具有显著差异的脑区有助于更好地诊断抑郁症。

2 方法和材料

2.1 基本框架

所提方法的基本框架主要包括以下 4 个部分(见图 1)。

1) 数据采集和预处理。

2) 网络构建:

① 构建高阶功能连接网络;

② 在高阶功能连接网络中构建最小生成树网络。

3) 特征提取和选择:

① 计算最小生成树的可量化脑区指标(度和离心率),并使用 Kolmogorov-Smirnov 检验方法进行特征选择;

② 分别对正常组和抑郁组进行频繁子图挖掘,选择最具判别力的子网络作为子图特征;

4) 多特征融合算法:

采用多核支持向量机融合这两种不同类型的特征来区分抑郁组和健康组。

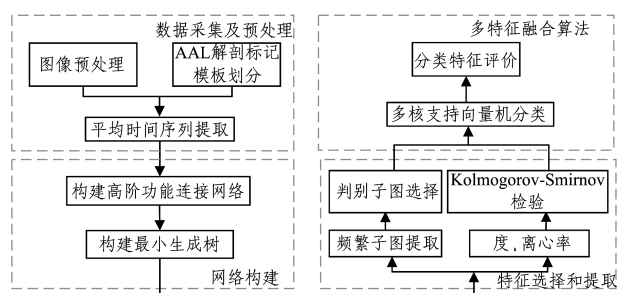


图 1 基本框架

Fig. 1 Basic framework

2.2 数据采集及预处理

2.2.1 被试者介绍

本项研究听取了山西医学委员会的建议¹⁾,并且征求了所有被试者的一致同意。此次研究共包括 66 位被试者,其中 38 例抑郁病患者,28 例健康对照者。所有被试者都采用 3T 磁共振扫描仪(Siemens Trio 3-Tesla scanner, Siemens, Erlangen, Germany)进行静息状态的功能磁共振成像(fMRI)扫描。被试者的基本信息如表 1 所列,其中 HAMD 为 24 项汉密尔顿量表值,^a*P* 值由双样本双尾 T 检验获得,^b*P* 值由双尾皮尔逊卡方检验获得。

表 1 被试者基本信息统计

Table 1 Statistics of subjects' basic information

	正常组	抑郁组	<i>P</i> 值
年龄	17~51 (26.6±9.4)	17~49 (28.4±9.68)	0.44 ^a
性别(男/女)	13/15	15/23	0.57 ^b
利手(右/左)	28/0	38/0	
HAMD	N/A	15~42 (22.8±13.3)	

2.2.2 磁共振数据采集及预处理

数据的采集工作由山西医科大学第一医院完成,所有的扫描工作由熟悉磁共振操作的放射科医生完成。在扫描过程中,要求被试者闭眼、放松、不思考特定的事情但须保持清醒。扫描参数的设置如下:

33 axial slices, repetition time (TR) = 2000 ms, echo time (TE) = 30 ms, thickness/skip = 4/0 mm, field of view (FOV) = 192 × 192 mm, matrix = 64 × 64 mm, flip angle = 90°, 248 volumes。由于磁化不稳定,丢弃前 10 个时间的序列。

对数据使用 SPM8 (Statistical Parametric Mapping)^[21]进行预处理。每位被试者的 fMRI 图像大脑空间根据自动化的

¹⁾ <http://www.sxma.org.cn>.

解剖标记 (Automated Anatomical Labeling, AAL) 被解剖成 90 个感兴趣的区域 (Regions of Interesting, ROIs)。采用自动解剖标记图谱定义网络节点^[22] (每个半球 45 个), 每个区域被定义为网络中的一个节点。

2.3 高阶最小生成树功能连接网络的构建

2.3.1 高阶功能连接网络

高阶功能连接网络利用时间窗来划分时间序列, 从而得到动态功能连接网络。每条顶点对应于一对大脑区域, 每条边表示成对脑区之间的动态功能连接间的时间相关。本文中, 高阶功能连接网络的构建主要分为动态时间低阶功能连接网络的构建和高阶功能连接网络的构建。动态时间低阶功能连接网络的构建过程为: 选用固定长度的时间窗, 将整个静态功能磁共振数据划分为多个重叠的子序列, 并在每个时间窗下进行构建。高阶功能连接网络的构建过程为: 堆聚所有被试者的低阶功能连接网络, 然后将低阶功能连接作为一个新的节点, 将一对节点间的皮尔逊相关作为权重, 最后获得高阶功能连接网络。

1) 构建动态时间低阶功能连接网络

本文在构建每个时间窗下的低阶功能连接网络时需要利用滑动时间窗方法将整个时间序列 $x_i^{(l)}$ 划分成多个重叠的子序列段。假设滑动窗口的长度为 N , 两个连续的窗口之间的步长为 S , $x_i^{(l)} \in R^N$ 指从整个时间序列 $x_i^{(l)}$ 中提出的第 k 个子序列。通过时间窗方法产生的总的子序列段为:

$$K = \lfloor (M - N) / S \rfloor + 1, 1 \leq k \leq K \quad (1)$$

本文中选择的滑动窗口的长度为 90, 步长为 1。

对于第 L 个被试者, 可以用矩阵的形式表示第 k 个子序列段的 R 个感兴趣区域:

$$x^{(l)}(k) = [x_1^{(l)}(k), x_2^{(l)}(k), \dots, x_R^{(l)}(k)] \in R^{N \times R} \quad (2)$$

其中, R 是整个感兴趣区域的总数。第 L 个被试者的第 k 个动态时间功能矩阵 $C^{(l)}(k)$ 可以通过计算第 L 个被试者的第 k 个子序列段的第 i 个感兴趣区域和第 j 个感兴趣区域之间的偏相关系数得到。根据式(2)构建第 L 个被试者的第 k 个动态时间功能连接网络为:

$$C_L^{(l)}(k) = (\{x_i^{(l)}(k)\}, \{C_{ij}^{(l)}(k)\}), k = 1, 2, \dots, k \quad (3)$$

2) 构建高阶功能连接网络。

通过构建高阶功能连接网络, 每个被试者都可以构建 K 个动态时间功能连接网络。然后堆栈所有的动态时间功能连接网络, 如式(4)所示:

$$y_{ij}^{(l)} = [C_{ij}^{(l)}(1), C_{ij}^{(l)}(2), \dots, C_{ij}^{(l)}(k)] \in R^K \quad (4)$$

此外, 本文进一步计算了每位被试者的每对相关时间序列之间的相关系数, 其中, 第 L 个被试者的一对相关时间序列 $y_{ij}^{(l)}$ 和 $y_{pq}^{(l)}$ 的偏相关系数为:

$$H_{ij, pq}^{(l)} = \text{corr}(y_{ij}^{(l)}, y_{pq}^{(l)}) \quad (5)$$

高阶功能连接网络的构建将 $\{y_{ij}^{(l)}\}$ 作为一个新的顶点, 将 $\{H_{ij, pq}^{(l)}\}$ 作为顶点 $y_{ij}^{(l)}, y_{pq}^{(l)}$ 的边的权重。得到最后的功能连接网络为:

$$G_H^{(l)} = (\{y_{ij}^{(l)}\}, \{H_{ij, pq}^{(l)}\}) \quad (6)$$

因此, $\{H_{ij, pq}^{(l)}\}$ 是高阶连接, 对应的网络 $G_H^{(l)}$ 是高阶功能连接网络。 $H_{ij, pq}^{(l)}$ 表示第 i 个 ROI 和第 j 个 ROI 之间的功能

连接对第 p 个 ROI 和第 q 个 ROI 之间的功能连接间的相互影响关系。相比传统网络, 高阶功能连接网络不但将时变特性考虑到功能连接中, 而且描述了更多脑区之间更复杂的交互信息。

2.3.2 最小生成树

为进一步降低高阶网络的复杂程度, 本文对所构建的高阶网络进行了最小生成树的生成。最小生成树是加权子网络, 包含网络中的所有节点 (全连通网络) 并且不形成回路, 且最小生成树是所有生成树中总权重最小的^[23]。本文基于加权网络中的 Kruskal 算法^[24] 构建最小生成树。因为本文对网络中的最强连接感兴趣, 所以使用 Kruskal 算法获取最强连接权重。该算法首先以降序的方式排序所有连接权重, 然后以最大的连接权重构建最小生成树, 随后继续向所构建的生成树中添加最大连接权重, 直到 N 个节点全部被添加到子网络中。该子网络包括 $M = N - 1$ 条边, 而在该过程中形成回路的连接将被忽略。

2.4 特征提取和选择

2.4.1 脑区特征及选择方法

本文选取了最小生成树的局部网络指标 (度和离心率) 作为特征, 计算了高序最小生成树网络中每个顶点的度和离心率。其中度是指给定节点的连接数量, 数学定义如下:

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij} \quad (7)$$

其中, a_{ij} 指 i 和 j 之间的连接。离心率是指从给定节点到最小生成树中任何其他节点的最长最短路径, 式(8)给出了离心率的数学定义:

$$Ecc(v) = \max\{d(u, v)\} \quad (8)$$

其中, $d(u, v)$ 指 u 到 v 的最短路径。

本文采用 Kolmogorov-Smirnov 检验方法^[25] 来选择最小生成树的可量化指标 ($p < 0.05$), 然后利用 Benjamini-Hochberg 假阳性率法 ($q = 0.05$) 对结果进行校正^[26]。

2.4.2 频繁子图及判别性评估

本文主要通过频繁子网络挖掘策略来提取子图模式, 频繁子网络是指相同的连接模式在网络中出现的次数较多^[27], 因此本文进行频繁子网络挖掘的目的是在整个网络中找出这些出现频率较高的连接模式 (即子网络)^[18]。本小节主要采用频繁子图挖掘算法 gSpan^[28] (Graph-Based Substructure Pattern Mining) 来分别发现正常人和抑郁患者中的频繁子网络模式。在子图挖掘中, 主要通过频率来控制挖掘的子图数量。

给定一个图集 G , 一个子图 g_s 的频率被定义为:

$$fq(g_s | G) = \frac{|g_s \text{ is a subgraph of } g, g \in G|}{G} \quad (9)$$

gSpan 仅仅用于频繁子图的挖掘, 其本身并没有判别能力, 而使用 gSpan 从正常组和抑郁组挖掘出的频繁子图可能具有较少的判别能力。为了解决这个问题, 根据子图的判别性得分 (子图的频度差)^[20] 来完成特征选择, 即 FSFS (Frequently Scoring Feature Selection) 方法。该方法的思想是选择相同数量的正常组和抑郁组来挖掘频繁子图, 计算频繁子图的判别性得分并对其进行排序, 分别选择判别性得分较高

的前 k 个子图。下面给出判别得分的定义：

对于两个图 G_p 和 G_n , $G_p = \{g_{p1}, g_{p2}, \dots, g_{pm}\}$ 表示所有正类样本的频繁子图的集合, $G_n = \{g_{n1}, g_{n2}, \dots, g_{nm}\}$ 表示所有负类样本的频繁子图的集合, 子图 g_s 的判别得分 $S(g_s)$ 为：

$$S(g_s) = |f_q(g_s | G_p) - f_q(g_s | G_n)| \quad (10)$$

此频度差越大, 表明子图的判别性越大。如果 $S(g_s) = 1$, 则表明此子图在正类样本中均存在而在负类样本中缺失, 反之相反。

2.5 多特征融合算法

本文选择的分类模型是多核支持向量机, 近年来对多核学习的研究结果表明, 整合多核在显著提高分类的同时增强了结果的可解释性^[29]。通常情况下, 核的整合主要是多个核的线性结合：

$$k(x, y) = \sum_{i=1}^M a_i k_i(x, y) \quad \text{s. t.} \quad \sum_{i=1}^M a_i = 1 \quad (11)$$

其中, $k_i(x, y)$ 是被试者 x 和 y 间的基本内核, M 是需要构建的核矩阵的数量, a_i 是非负权重参数。

本文采用的核是两种不同类型的核(基于向量的核和图核)。图核是测量一对图拓扑相似性的函数, 利用图核将大脑的网络数据从原来的网络空间映射到特征空间, 通过比较它们的拓扑结构可以进一步测量两个脑网络之间的相似性。本文使用 Weisfeiler-Lehman 子树核^[30]。

对于这两种不同类型的核, 需要进行一个标准化过程, 标准化的计算式如下：

$$k^*(x, y) = k(x, y) / \sqrt{k(x, x)k(y, y)} \quad (12)$$

必须指出的是, 不同于现有的多核学习方法中最优加权参数 a_i 是同其他分类器参数结合而成, 本文中最佳的加权参数 a_i 是通过训练数据的网格搜索确定的。一旦获得最优参数 a_i , 基于分类器的多核学习可以很自然地嵌入到单核分类框架中, 本文选择支持向量机作为分类器。

3 结果与讨论

3.1 功能连接

本文构建的高阶功能连接网络的大小是 4005×4005 , 因此构建的高阶最小生成树有 4004 条边, 网络构建完成后, 分析了经过特征提取和选择之后的传统的可量化最小生成树的网络指标。将选取 ($p < 0.05$, FDR 校验) 的高阶功能连接作为异常功能连接, 这里总共得到 22 条异常功能连接, 其中涉及 25 个异常区域。这些显著性区域大体集中在边缘皮层区域(双侧豆状壳核、双侧后扣带回、右侧内部和旁扣带回、双侧前扣带和旁扣带回、右侧丘脑、双侧杏仁核、双侧中央前回、左侧豆状苍白球、左侧海马、左侧海马旁回), 额叶(左侧内侧额上回、双侧眶部额上回、右侧额中回), 颞叶(左侧颞横回、双侧颞极: 颞中回、右侧颞中回), 楔叶(左侧楔叶、右侧舌回)。表 2 列出了 22 条功能连接以及对应功能连接的度和离心率的 p 值。而上述区域中, 海马、后扣带回等区域均为默认网络关键区域, 海马、海马旁回、扣带回、豆状核、丘脑的区域均为边缘系统-皮层-纹状体-苍白球-丘脑神经环路的关键区域, 右侧额中回、双侧眶部额上回和左侧内侧额上回均为注意网络的关键区域, 左侧楔叶、右侧舌回均为视觉网络的关键区域。

表 2 22 条功能连接及其对应的统计显著性

Table 2 22 functional connectivities and statistical significance

No.	功能连接		p 值	
			度	离心率
1	左侧中央前回	右侧豆状壳核	0.6648	0.0303
2	右侧中央前回	左侧眶部额上回	0.0379	0.0379
3	左侧眶部额上回	左侧豆状壳核	0.0396	0.0026
4	右侧额中回	左侧后扣带回	0.4262	0.0362
5	右侧额中回	左侧后扣带回	0.0135	0.1226
6	右侧杏仁核	右侧舌回	0.7431	0.0029
7	左侧杏仁核	右侧颞极: 颞中回	0.0264	0.6648
8	左侧内侧额上回	左侧前扣带和旁扣带回	0.0470	0.0264
9	右侧丘脑	左侧前扣带和旁扣带回	0.0036	0.9172
10	右侧前扣带和旁扣带回	右侧舌回	0.0167	0.0276
11	右侧内侧和旁扣带回	右侧豆状壳核	0.0253	0.1029
12	左侧海马旁回	右侧颞极: 颞中回	0.4377	0.0252
13	左侧杏仁核	左侧颞横回	0.0095	0.5470
14	右侧杏仁核	右侧额中回	0.1638	0.0095
15	左侧楔叶	左侧颞横回	0.0053	0.7683
16	右侧后扣带回	右侧舌回	0.1693	0.0173
17	右侧眶部额上回	左侧颞极: 颞中回	0.0122	0.0241
18	右侧后扣带回	左侧颞极: 颞中回	0.0258	0.7558
19	左侧中央前回	右侧丘脑	0.8049	0.0379
20	左侧海马	左侧豆状苍白球	0.0382	0.0289
21	左侧海马	左侧颞横回	0.0431	0.0379
22	左侧豆状壳核	右侧颞极: 颞中回	0.0338	0.0027

3.2 频繁子图模式

本文对功能连接网络中挖掘出的频繁判别子网络进行了分析, 实验分别针对正常组和抑郁组进行频繁子图挖掘, 频度的选择分别为 0.286 和 0.211, 从正常组中挖掘出了 4057 个子图, 从抑郁组中挖掘出了 4078 个子图。接着计算挖掘出的频繁子图的判别性得分, 得出正常组中具有判别性的子图有 16 个, 抑郁组中的有 37 个。为了保证特征的平衡, 本文分别从正常组和抑郁组中选取了 16 个判别子网络作为子图模式, 实验发现正常组和抑郁组挖掘的子图模式中大部分的节点被两个图共有, 即这些共同的节点是存在显著差异性的节点。本文将这些存在显著差异的脑区, 按照在正常组和抑郁组的连接模式中出现的频率排序。这些显著差异的节点主要集中在双侧豆状核壳、双侧舌回、双侧杏仁核、双侧丘脑、双侧内侧和旁扣带回、右侧后扣带回、双侧楔叶、左侧前扣带和旁扣带回、右侧眶部额上回、右侧额中回、右侧颞极: 颞中回、左侧中央前回、右侧豆状苍白球等。图 2 给出了这些显著差异的脑区以及出现的频率的统计情况。

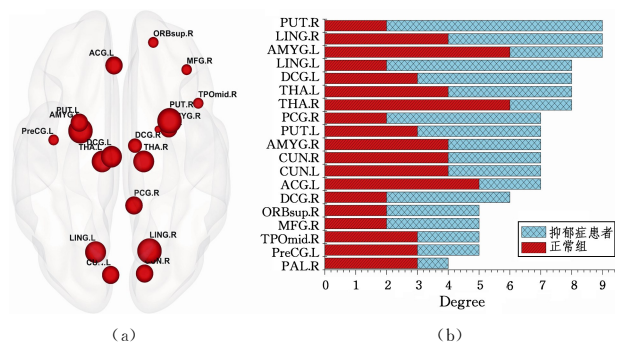


图 2 判别性脑区以及对应脑区的度
Fig. 2 Discriminative brain regions and corresponding degree

通过对比发现, 通过频繁子图挖掘得到的具有判别性的脑区和通过传统的可量化脑区特征得到的具有显著差异的脑

区具有一致性,且得到的这些具有显著差异的脑区与前人的发现结果^[31-32]一致。

3.3 分类结果

本文通过测量分类精确度、敏感性、特异性和曲面面积来评估所提方法的分类性能。表 3 不仅列出了所提方法的分类精确度、敏感性、特异性和 AUC(Area Under the Curve),还比较了采用偏相关功能连接网络、皮尔逊功能连接、高阶功能连接网络以及频繁子图挖掘技术的分类结果。此外,不同研究所采用的数据和方法存在差异,为了更好地比较本文所提方法与其他方法,本文在相同的数据集上仅使用最小生成树

的可量化网络指标作为特征且仅采用子图模式作为特征的方法来进行分类。通过对比发现,本文方法在分类精确度、敏感性、特异性和 AUC(Area Under the Curve)方面都优于偏相关功能连接网络、皮尔逊功能连接、高阶功能连接网络以及频繁子图挖掘技术,同时本文提出的融合两种不同类型特征的方法的分类性能也明显优于仅采用子图作为特征的分类性能和仅使用最小生成树的网络指标作为特征的分类性能(见表 3)。图 3 给出了在相同数据集上,使用本文提出的融合两种不同类型的特征、仅使用子图模式作为特征以及仅使用传统可量化的脑区特征(度和离心率)进行分类的 ROC 曲线。

表 3 不同方法的分类结果

Table 3 Classification results of different methods

研究	疾病	准确度/%	敏感性/%	特异性/%	AUC/%	
偏相关功能连接网络	Qiao,2016 ^[33]	轻度认知障碍	89.01	86.67	91.30	—
皮尔逊相关功能连接网络	M-L,2012 ^[34]	抑郁症	63.00	40.00	83.00	—
高阶功能连接网络	Chen,2016 ^[9]	轻度认知障碍	88.14	86.21	90.00	92.99
频繁子图	Du,2016 ^[19]	注意力缺陷障碍	94.91	93.22	96.94	96.90
子图模式特征	抑郁症	73.32	80.36	67.58	75.67	
高阶最小生成树功能连接网络	传统可量化脑区特征	抑郁症	94.04	98.26	92.50	97.84
本文所提方法	抑郁症	97.54	98.26	92.50	99.06	

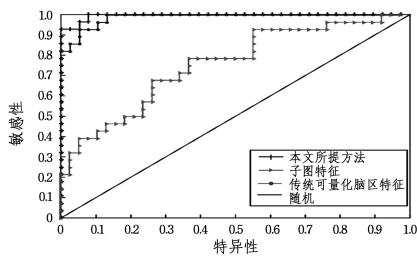


图 3 不同方法的 ROC 曲线图

Fig. 3 Receiver operating characteristic(ROC) curve of different methods

多核向量机分类中涉及到的一个重要参数是最优加权参数 a_i ,而不同的最优参数将影响分类结果,本文中最优参数的选择范围是 0~1,步长为 0.1。

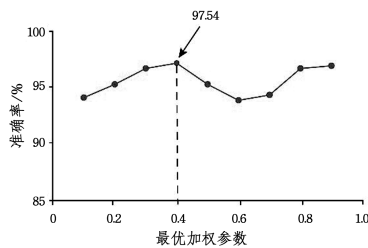


图 4 不同加权参数下的准确度

Fig. 4 Classification accuracy of different weighted parameters

图 4 给出了不同加权参数下的分类精确度,从图中可以

看出选用不同的最优参数得到的分类精确度为 94%~97%,而当最优参数为 0.4 时,分类精确度最高,达到了 97.54%。

实验结果表明,高阶最小生成树功能连接网络能揭示更多大脑区域之间更高层次和更复杂的交互关系,相比于传统的方法,能显著提高抑郁症患者的诊断准确率。同时,构建高阶最小生成树功能连接网络可以更好地从原始的静息态功能磁共振成像时间序列中提取有价值的大脑区域之间的相互作用信息。另外,将最小生成树的传统可量化指标和子图模式相融合作为特征,既能较好地反映单个脑区的信息,也能反映多个脑区间的拓扑结构信息,因此将这两种不同类型的特征进行融合能够显著提高抑郁症诊断的准确率。

3.4 时间消耗

由于传统的网络基本上是低阶的,网络的大小为 90×90 ,而本文中网络的构建选用的是高阶功能连接网络,网络的大小为 4005×4005 ,因此,相比传统的网络构建方法,本文提出的高阶最小生成树网络在构建特征提取时的时间性能更优。本文比较了传统的皮尔逊功能连接网络、偏相关功能连接网络、高阶功能连接网络以及本文所提方法在不同阶段所消耗的时间。表 4 列出了不同方法从网络构建到最终分类所消耗的时间。从表中可以看出,高阶最小生成树网络在网络构建、特征提取和选择方面的时间消耗高于其他方法,因此本文所提方法在时间消耗方面还有待提升。本文实验中所使用的系统是 Windows 7,处理器为 Inter Core i5,内存为 8.00 GB,操作系统为 64 位。

表 4 不同方法的时间消耗的比较

Table 4 Time consumption comparison of different methods

方法	特征	总运行时间/h	网络构建/h	特征提取和选择/h	分类/s
偏相关功能连接网络	聚类系数	5.5	0.5	5.0	31.1
皮尔逊相关功能连接网络	聚类系数	5.5	0.5	5.0	31.6
高阶功能连接网络	聚类系数	8.0	1.0	7.0	31.8
子图模式特征		10.5	1.5	9.0	30.3
高阶最小生成树功能连接网络	传统可量化脑区特征	11.0	1.5	9.5	24.3
	传统可量化脑区特征和子图模式特征相融合	11.5	1.5	10.0	28.8

结束语 本研究针对动态高阶功能连接网络由于规模较大,利用复杂网络或图理论计算一些拓扑指标时时间消耗较大的问题,以及传统的分析脑区特征的方法存在明显不足使得连接网络的一些有用的网络拓扑结构信息可能丢失的问题,提出了在高阶功能连接网络上进行最小生成树的构建来降低计算消耗。其次,选择了最小生成树的传统可量化的网络指标,结合判别频繁子图的子图模式,采用多核支持向量机进行分类。研究结果表明,本文所构建的高阶最小生成树功能连接网络可以反映大脑区域之间功能连接的动态变化,将时变特性考虑到功能连接中,反映了更多脑区之间的更高级别和更复杂的相互作用关系。另外,采用最小生成树的传统可量化脑区特征和频繁子图挖掘的判别子图模式这两种不同类型的特征检测得到的存在显著性差异的脑区具有一致性。更重要的是,相比传统的方法,本文所提方法获得了更好的分类性能,大大提高了抑郁症诊断的准确率。未来,我们将更深度地探讨这些功能连接间的影响以及各个感兴趣区域间的关系,从而进一步提高分类性能以及更好地解释疾病的病理学。

参 考 文 献

- [1] POWER J D, COHEN A L, NELSON S M, et al. Functional network organization of the human brain[J]. *Neuron*, 2011, 72(4): 665-678.
- [2] ALEXANDER-BLOCH A F, GOGTAY N, MEUNIER D, et al. Disrupted modularity and local connectivity of brain functional networks in childhood-onset schizophrenia[J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2010, 4: 147.
- [3] YANG G F, ZHANG Q, ZHANG Y T, et al. An fMRI Study of Aberrant Brain Network in Schizophrenia Patients[J]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2009, 17(5): 581-583. (in Chinese)
杨桂芬, 张权, 张云亭, 等. 精神分裂症患者异常脑网络的 fMRI 研究[J]. *中国临床心理学杂志*, 2009, 17(5): 581-583.
- [4] HE Y, CHEN Z, EVANS A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. [J]. *Journal of Neuroscience*, 2008, 4(4): 4756-4766.
- [5] VAND E, DOUW L, BAAYEN J C, et al. Long-term effects of temporal lobe epilepsy on local neural networks: a graph theoretical analysis of corticography recordings[J]. *Plos One*, 2009, 4(11): e8081.
- [6] INOKUCHI A, WASHIO T, MOTODA H. An Apriori-Based Algorithm for Mining Frequent Substructures from Graph Data [C]// *Principles of Data Mining and Knowledge Discovery*, European Conference (Pkdd 2000). Lyon, France, DBLP, 2000: 13-23.
- [7] DAMARAJUE, ALLEN E A, BELGER A, et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia[J]. *Neuroimage Clinical*, 2014, 5: 298-308.
- [8] ZHANG H, CHEN X, SHI F, et al. Topographical Information-Based High-Order Functional Connectivity and Its Application in Abnormality Detection for Mild Cognitive Impairment [J]. *Journal of Alzheimers Disease* Jad, 2016, 54(3): 1095-1112.
- [9] CHEN X, ZHANG H, GAO Y, et al. High-order resting-state functional connectivity network for MCI classification [J]. *Human Brain Mapping*, 2016, 37(9): 3282-3296.
- [10] JACKSON S, READ N. Theory of minimum spanning trees. I. Mean-field theory and strongly disordered spin-glass model [J]. *Physical Review E Statistical Nonlinear & Soft Matter Physics*, 2009, 81(1): 021130.
- [11] BAO J, LU L, JI Z H. Tourism transportation optimization and tour route designing of north anhui province based on the kruskal algorithm of graph-theory [J]. *Human Geography*, 2010(3): 144-148. (in Chinese)
鲍捷, 陆林, 吉中会. 基于最小生成树 Kruskal 算法的皖北地区旅游交通优化与线路组织 [J]. *人文地理*, 2010(3): 144-148.
- [12] WU Z, BRAUNSTEIN L A, HAVLIN S, et al. Transport in weighted networks: partition into superhighways and roads. [J]. *Physical Review Letters*, 2006, 96(14): 148702.
- [13] DEMURU M, FARA F, FRASCHINI M. Brain network analysis of EEG functional connectivity during imagery hand movements [J]. *Journal of Integrative Neuroscience*, 2013, 12(4): 441-447.
- [14] VOUREKAS M, KARAKONSTANTAKI E, SIMOS P G, et al. Simple and difficult mathematics in children: a minimum spanning tree EEG network analysis [J]. *Neuroscience Letters*, 2014, 576: 28-33.
- [15] LEE U, KIM S, JUNG K Y. Classification of epilepsy types through global network analysis of scalp electroencephalograms [J]. *Physical Review E Statistical Nonlinear & Soft Matter Physics*, 2006, 73(4 Pt 1): 041920.
- [16] TIJMSB M, WINK A M, DE H W, et al. Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks [J]. *Neurobiology of Aging*, 2013, 34(8): 2023-2036.
- [17] BORCHARDT V, LORD A R, LI M, et al. Preprocessing strategy influences graph-based exploration of altered functional networks in major depression [J]. *Human Brain Mapping*, 2016, 37(4): 1422-1442.
- [18] FEI F, WANG L P, JIE B, et al. Discriminative subgraph mining with application in MCI classification [J]. *Journal of Nanjing University (Natural Sciences)*, 2015, 51(2): 328-334. (in Chinese)
费飞, 王立鹏, 接标, 等. 判别性子图挖掘方法及其在 MCI 分类中的应用 [J]. *南京大学学报(自然科学)*, 2015, 51(2): 328-334.
- [19] DU J, WANG L, JIE B, et al. Network-based classification of ADHD patients using discriminative subnetwork selection and graph kernel PCA [J]. *Computerized Medical Imaging & Graphics the Official Journal of the Computerized Medical Imaging Society*, 2016, 52: 82-88.
- [20] WANG L, FEI F, JIE B, et al. Combining Multiple Network Features for Mild Cognitive Impairment Classification [C]// *IEEE International Conference on Data Mining Workshop*. IEEE, 2014: 996-1003.