

Learning Novel Functional Brain Atlases from PET Images for Computer-Aided Diagnosis of Alzheimer's Disease

(French version below)

Alzheimer's Disease (AD) is a progressive, disabling neurodegenerative disorder that accounts for the majority of all dementia cases in the world. While the root cause of AD has been studied for more than 25 years since the first known publication and yet the conclusion of amyloid and tau proteins are still debatable and in question, the task of classifying AD stages as well as early predicting AD progress is more and more demanding, especially in the age of digital computing where computer performance has been dramatically improved in the past two decades and computer-aided techniques have opened new possibilities of carrying out research. To cope with that need and make good use of newly available computer resources, through this research work, we look for AD indicators whose changes are captured by Positron Emission Tomography (PET) images. PET is considered as an effective imaging modality to diagnose AD and its early stages since it can capture metabolic changes in the brain which indicates abnormal activities at neuron-based scale. Furthermore, we also study classification techniques with new functional brain atlases to differentiate AD from non-AD (i.e. Healthy Control - HC) group. We then evaluate our findings by comparing classification results derived from our method with the one from the conventional Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas. To achieve that goal, the thesis work is divided into 3 main methods corresponding to 3 chapters in the thesis manuscript. The used data is taken from Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) – a public study project that promotes the development of clinical, imaging, genetic, and biochemical biomarkers for the early detection and tracking of AD.

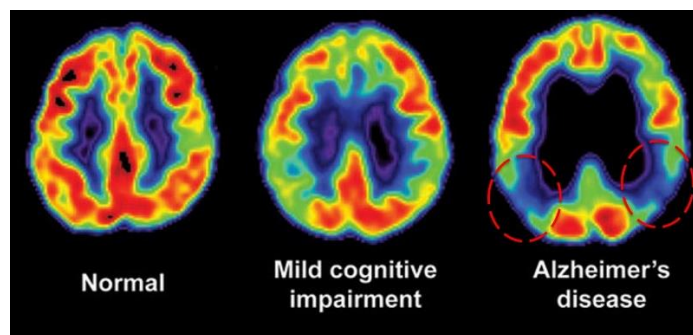


Figure 1: Basic indication of AD shows low intensity (uptake) in 2 circled regions on PET image. Source: www.francealzheimer.org

The first method is about statistical analysis on clustering-based brain segmentation (Chapter 2). We implement Simple Linear Iterating Clustering (SLIC), a k-means-like algorithm, as the brain segmentation method. We then extract statistical information such as histogram, clustering indexes (Scatter and Jaccard), Max-Min ratio and curve from brain regions defined by SLIC, and then observe its behavior through statistical visualization between AD and HC groups. We look for AD features that can be shown in this simplest form of data representation. From the experiments, we realize that these features are not effective enough

for classification task. We therefore move to the second method of applying graph signal and Support Vector Machine (SVM), which utilizes more complex data representation and makes use of learning process to deal with big data challenge.

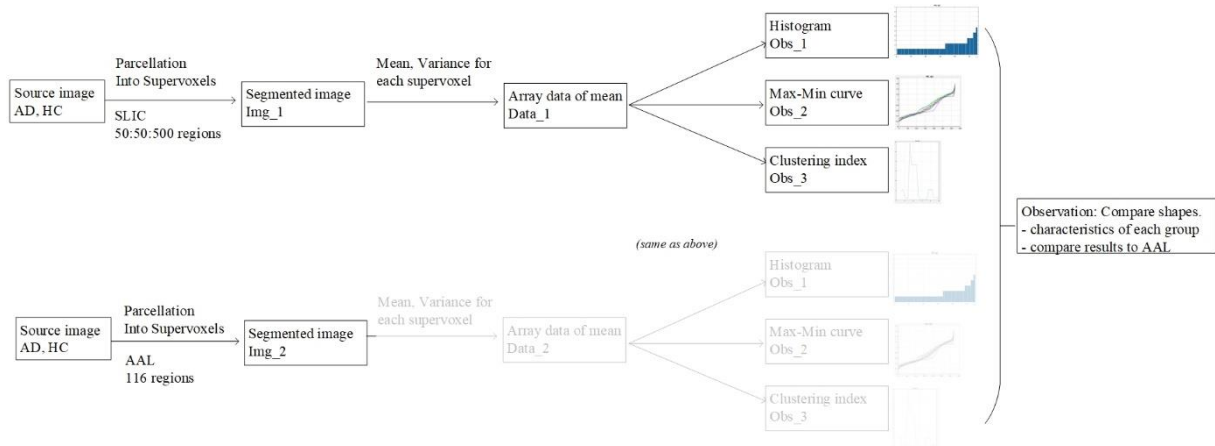


Figure 2: Work flow of the first method (statistical analysis on SLIC brain segmentation).

The second method is the application of graph theory and signal for feature extraction. The chosen features are then fed into SVM classifier to solve AD/HC binary classification problem (chapter 3). With graph model, we explore ways of constructing graph as well as extracting different graph-based features ranging from graph network property to graph signal. Even though we obtain a few interesting results, from the experiments the classification performance is not good enough (67%), compared to full raw image input (88%), for AD identification. We therefore move on to another approach with SVM: to build a new brain atlas from SVM coefficients (C-Atlas) and use this atlas for feature extraction, i.e. region mean. By doing this way, we obtain a fairly good accuracy result (94~97%) for our AD classification task. We also evaluate our C-Atlas in clustering aspect (Dice index) with k-fold validation to verify its data independence and stability property from the way it is constructed.

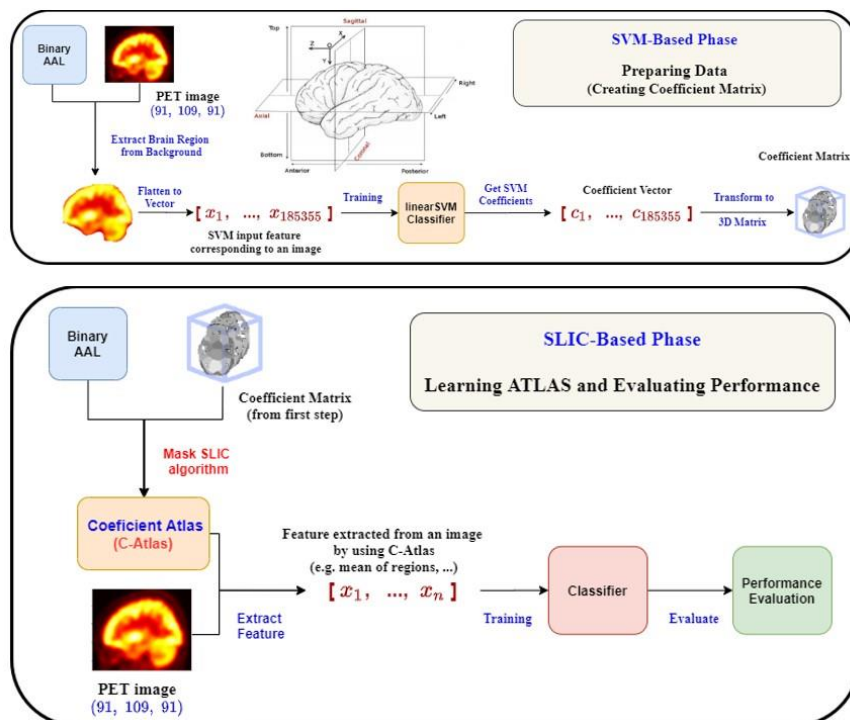


Figure 3: Work flow of the second method (the new brain atlas C-Atlas).

The third method is the exploration of machine learning to perform feature extraction and classification task (chapter 4). We let the machine automatically learn informative features from the untouched source data. Two types of network structure are under review: fully connected layers and convolutional layers. Bear in mind that overfitting can mislead us about overly good accuracy, we therefore apply control methods such as dropout, earlystopping and learning curve observation to finally achieve a comprehensive improvement. To compare with AAL, we also propose another new way of building brain atlas by applying SLIC on the average image of HC subjects, what we call HC template. With the flexibility of defining various number of brain regions, the HC template can perform better than the predefined AAL, especially in case of more regions and combination at different scales.

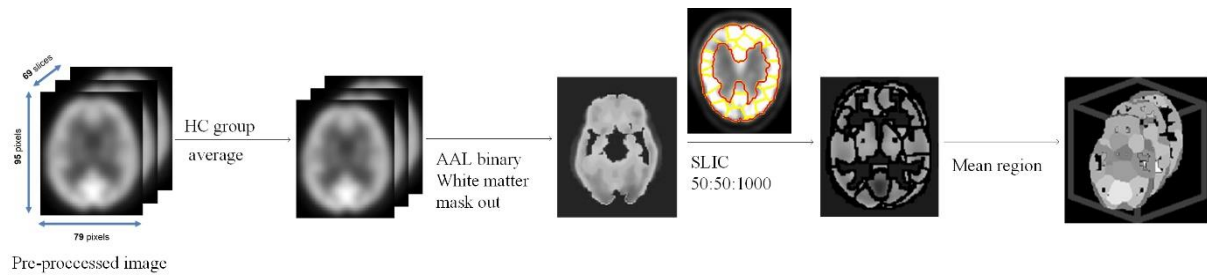


Figure 4: Work flow of the third method (HC template) tested with fully connected network.

Apprentissage de nouveaux atlas cérébraux fonctionnels à partir d'images TEP pour le diagnostic assisté par ordinateur : application à la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA, ou Alzheimer's Disease - AD) est une maladie neurodégénérative (perte progressive de neurones) qui représente la majorité des cas de démence dans le monde. Alors que la cause fondamentale de la MA a été étudiée pendant plus de 25 ans depuis la première publication connue et que la conclusion sur les protéines amyloïdes et tau est toujours discutable et remise en question, la tâche de classification des stades de la MA ainsi que la prévision de la progression de la MA est une tâche de plus en plus complexe, surtout à l'ère de l'informatique numérique où les performances des ordinateurs ont été considérablement améliorées au cours des deux dernières décennies et où les techniques assistées par ordinateur (machine learning) ont ouvert de nouvelles possibilités de mener des recherches. Pour répondre à ce besoin et faire bon usage des ressources informatiques disponibles, nous nous intéressons, dans le cadre de ces travaux de recherche, aux biomarqueurs de la MA dont les changements sont captés par les images de la tomographie par émission de positrons (TEP). La TEP est considérée comme une modalité d'imagerie efficace pour diagnostiquer la MA et ses différents stades, car elle peut capter les changements métaboliques dans le cerveau qui indiquent des activités anormales à l'échelle des neurones. En outre, nous étudions également des techniques de classification avec de nouveaux atlas cérébraux fonctionnels pour différencier la MA du groupe non MA (c.à.d. le groupe témoins sains, Healthy Control - HC). Nous évaluons ensuite nos résultats en comparant les résultats de classification obtenus par notre méthode avec ceux obtenus avec un atlas anatomique automatisé (AAL). Pour atteindre cet objectif, le travail de thèse est divisé en 3 méthodes principales correspondant à 3 chapitres du manuscrit de thèse. Les données utilisées sont téléchargées de la base de données (ADNI) - un projet d'étude public qui promeut le développement de biomarqueurs cliniques, d'imagerie, génétiques et biochimiques pour la détection précoce et le suivi de la maladie d'Alzheimer.

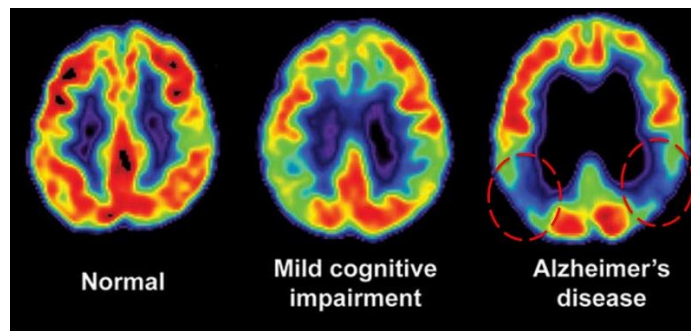


Figure 1: L'indication de la MA montre une faible intensité (métabolisme) dans 2 régions encadrées sur l'image TEP. Source: www.francealzheimer.org

La première méthode concerne l'analyse statistique de la segmentation du cerveau basée sur les regroupements (chapitre 2). Nous mettons en œuvre le Simple Linear Iterating Clustering

(SLIC), un algorithme de type k-means, comme méthode de segmentation du cerveau. Nous faisons ensuite l'extraction d'attributs statistiques telles que l'histogramme, les indices de clustering (Scatter et Jaccard), le rapport Max-Min des régions du cerveau définis par SLIC. Nous observons son comportement par une visualisation statistique entre les groupes AD et HC. Nous recherchons les caractéristiques de la MA qui peuvent être représentées sous cette la forme la plus simple de représentation des données. Les expériences nous ont montré que ces caractéristiques ne sont pas assez efficaces pour une tâche de classification. Nous passons donc à la deuxième méthode d'application des signaux sur graphe et de la machine à vecteurs de support (SVM), qui utilise une représentation de données plus complexe et fait appel à un processus d'apprentissage pour faire face à un grand défi avec des données massives.

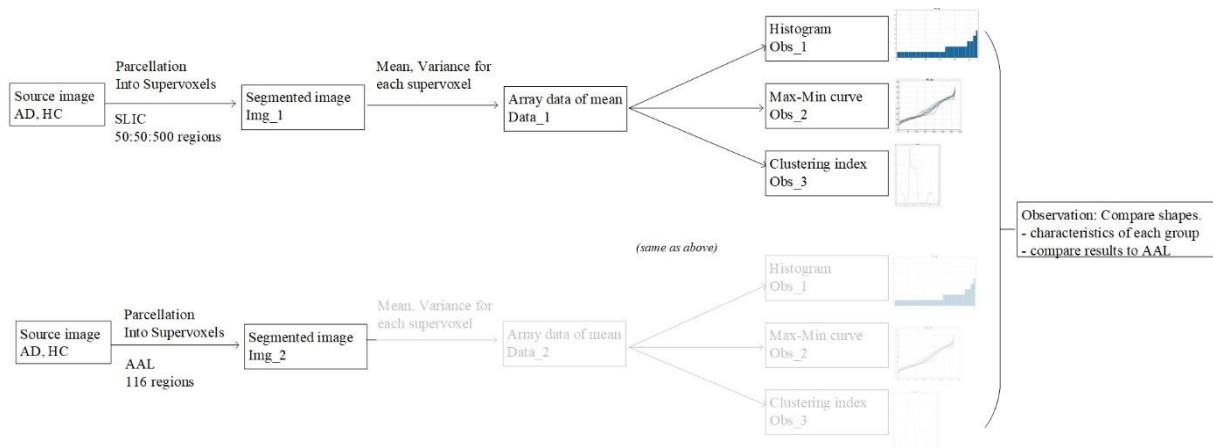


Figure 2: Diagramme de travail de la première méthode (analyse statistique sur la segmentation du cerveau SLIC).

La deuxième méthode est l'application de la théorie des graphes et du signal pour l'extraction d'attributs. Les attributs choisis sont ensuite introduits dans le classificateur SVM pour résoudre le problème de classification binaire AD/HC (chapitre 3). Nous explorons les moyens de construire un graphe ainsi que l'extraction d'attributs basés sur celui-ci allant de la propriété du réseau au signal du graphe. Même si nous obtenons quelques résultats intéressants, les expériences montrent que les performances de la classification ne sont pas assez bonnes (67%), par rapport à ce qui est obtenu lorsque les images brutes sont introduites au classifieur (88%), pour l'identification des sujets AD. Nous passons donc à une autre méthode avec le SVM : construire un nouvel atlas du cerveau à partir des coefficients du SVM (C-Atlas) et utiliser cet atlas pour l'extraction d'attributs, c.à.d. l'intensité moyenne de la région. De cette manière, nous obtenons un assez bon résultat de précision (94~97%) pour notre tâche de classification AD. Nous évaluons également notre C-Atlas sous l'aspect de la classification (indice de Dice) avec une validation de type "k-fold" afin de vérifier l'indépendance et la stabilité des données par rapport à la façon dont C-Atlas est construit.

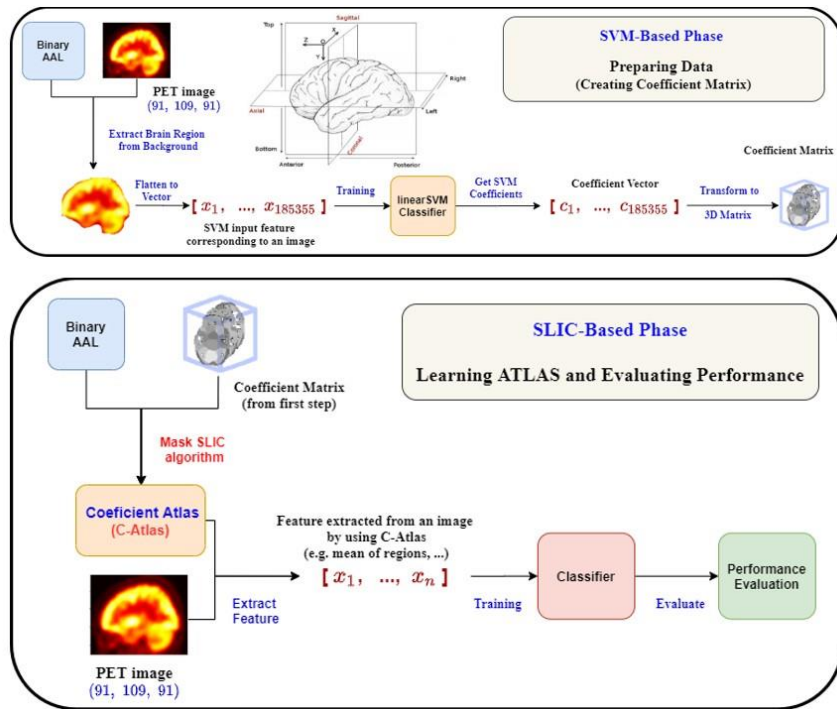


Figure 3: Diagramme de travail de la deuxième méthode (le nouvel atlas des cerveaux C-Atlas).

La troisième méthode est l'exploration de l'apprentissage machine pour effectuer une tâche d'extraction d'attributs et de classification (chapitre 4). Nous laissons la machine apprendre automatiquement les attributs informatifs à partir des données sources non modifiées. Deux types de structure de réseau sont à l'étude : des couches entièrement connectées et des couches convolutionnelles. Gardons à l'esprit que le surapprentissage peut nous induire en erreur quant à la précision trop bonne, nous appliquons donc des méthodes de contrôle telles que l'abandon (dropout), l'arrêt précoce (early stopping) et l'observation de la courbe d'apprentissage pour obtenir finalement une amélioration globale. Pour comparer avec AAL, nous proposons également une autre nouvelle façon de construire l'atlas du cerveau en appliquant le SLIC sur l'image moyenne des sujets HC, ce que nous appelons le HC template. Grâce à la possibilité de définir un nombre variable de régions cérébrales, le modèle HC peut être plus performant que l'AAL, en particulier dans le cas d'un plus grand nombre de régions et de combinaisons à différentes échelles.

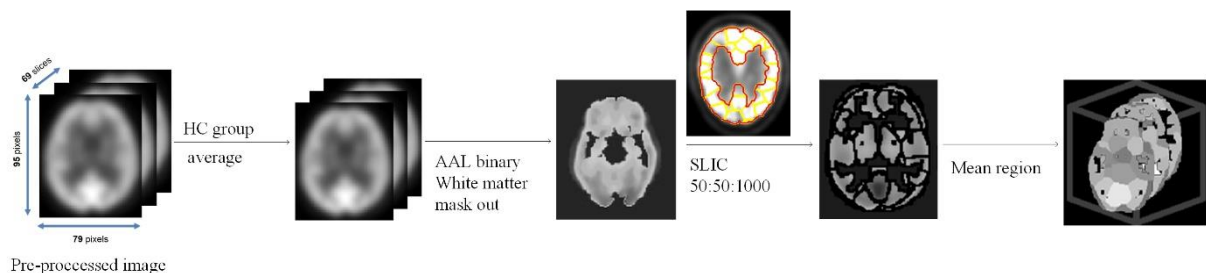


Figure 4: Diagramme de travail de la troisième méthode (HC template) a été testé avec un réseau entièrement connecté.

To Public

Alzheimer's Disease (AD) is a progressive disorder that causes brain cells to die and is responsible for the majority of all dementia cases in the world. Therefore, the need of identifying AD stages as well as early predicting AD progress is more and more demanding. To cope with that need, through this research work, we look for AD indicators whose changes are captured by Positron Emission Tomography (PET) images, an effective imaging technique to diagnose AD and its early stages since it can show unusual activities in the brain. From PET images, AD features are investigated through statistics, graph model and machine learning aspects. Furthermore, we also study classification techniques with new functional brain mappings to better differentiate AD from healthy group. The results comparing to the well-known Automated Anatomical Labeling atlas show that we achieve better classification performance as well as the flexibility of defining new brain mappings, which is useful for further research on AD pathology.

Au public

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie progressif qui entraîne la mort des cellules du cerveau et est responsable de la majorité des cas de démence dans le monde. Par conséquent, la nécessité d'identifier les stades de la maladie d'Alzheimer et de prédire tôt l'évolution de la maladie est de plus en plus exigeante. Pour répondre à ce besoin, nous recherchons, dans le cadre de ce travail de recherche, des indicateurs de la MA dont les changements sont captés par des images de tomographie par émission de positrons (TEP), une technique d'imagerie efficace pour diagnostiquer la MA et ses premiers stades puisqu'elle peut montrer des activités anormals dans le cerveau. À partir des images TEP, les caractéristiques de la MA sont étudiées par l'aspects de statistiques, de modèles graphiques et d'apprentissage machine. En outre, nous étudions également des techniques de classification avec de nouvelles cartographies fonctionnelles du cerveau pour mieux différencier la MA du groupe sain. Les résultats comparés à ceux de l'atlas anatomique montrent que nous obtenons de meilleures performances de classification ainsi que la flexibilité de définir de nouvelles cartographies du cerveau, ce qui est utile pour la poursuite des recherches sur la pathologie de la MA.