

基于KPCA算法的阿尔茨海默症辅助诊断

周文,王瑜,肖红兵,曹利红

北京工商大学计算机与信息工程学院食品安全大数据技术北京市重点实验室,北京 100048

【摘要】阿尔茨海默症(AD)是一种起病隐匿、进行性发展的神经系统退行性疾病,利用磁共振成像和计算机技术对AD患者的辅助诊断是目前不断探索的新课题。本研究先对磁共振图像进行预处理和相关性分析,然后利用核主成分分析法(KPCA)对脑灰质图像进行特征提取,结合Adaboost算法进行分类,并与主成分分析法(PCA)进行对比试验。通过对AD神经影像学计划数据库中的116名AD患者、116名轻度认知障碍患者,以及117名正常对照的脑部功能磁共振成像进行的研究表明,利用机器学习能够很有效地辅助诊断AD脑部疾病,KPCA算法对图像进行特征提取比PCA算法更加充分完备,分类结果更加精确,能够获得更好的AD辅助诊断结果。

【关键词】阿尔茨海默症;结构磁共振成像;核主成分分析;特征提取;机器学习

【中图分类号】R742;TP317.4

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)04-0404-06

Assisted diagnosis of Alzheimer's disease based on KPCA algorithm

ZHOU Wen, WANG Yu, XIAO Hongbing, CAO Lihong

Key Laboratory of Food Safety Big Data Technology, School of Computer and Information Engineering, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a degenerative disease of nervous system development with insidious onset. Using magnetic resonance imaging (MRI) and computer technology for the assisted diagnosis of AD patients is a new topic which is gradually explored at present. Preprocessing and correlation analysis on MRI image are firstly performed. Then kernel principal component analysis (KPCA) is used to extract features of brain gray matter images. Then the extracted features are classified with Adaboost algorithm, and the result was compared with that classified by principal component analysis. Experimental results in AD Neuroimaging Initiative Database which contains brain structural MRI images of 116 AD patients, 116 patients with mild cognitive impairment, and 117 normal controls show that machine learning can effectively assist the diagnosis of brain diseases in AD patient. Compared with principal component analysis, KPCA algorithm is more complete for the feature extraction and more accurate for the classification. Using the proposed method in AD diagnosis can obtain more robust assisted diagnosis results.

Keywords: Alzheimer's disease; structural magnetic resonance imaging; kernel principal component analysis; feature extraction; machine learning

前言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种

神经退行性疾病,是痴呆病中最常见的类型,临床表现为记忆能力减退,持续性认知能力下降,以及运动障碍等^[1]。截止到2006年,全球已有2 660万AD患者,到2050年,预计全球每85人中就会有1人患有AD。随着世界正在发展成为一个老龄化社会,AD对家庭和社会的负面影响将越来越显著^[2]。由于AD患者的临床表现并不是很明显,对于医生的早期诊断也带来了一定的困难。现在对AD并没有准确的诊断依据和有效的治疗手段,大多数研究者寄希望于在患者处于轻度认知障碍(MCI)阶段时就能及时发现,然后采取有效措施防止病情的进一步恶化^[3],

【收稿日期】2017-10-24

【基金项目】国家自然科学基金(61671028);北京市自然科学基金(4162018);北京市委组织部“高创计划”青年拔尖人才培养资助项目(2014000026833ZK14);北京市青年拔尖人才培养计划项目(CIT&TCD201504010)

【作者简介】周文,硕士研究生,研究领域:医学图像处理、模式识别, E-mail: 1090504938@qq.com

【通信作者】王瑜,博士,副教授,硕士生导师,研究领域:医学图像处理、模式识别, E-mail: wangyu@btbu.edu.cn

所以,准确地确定AD患者所处的阶段是研究者研究的关键所在。目前对于AD前期诊断的方式主要集中在神经心理学测验^[4]、神经影像学检查^[5]、脑电图分析^[6],以及脑脊液检测^[7]等。最近几年随着计算机技术和影像技术的发展,利用机器学习方法对AD核磁共振图像进行分析,从而辅助医生前期诊断已经成为主流趋势^[8]。

通过对功能磁共振(sMRI)图像的大量研究发现,大脑的灰质部分异常是AD患者的主要表现,其中海马、海马旁回、内侧颞叶等区域的异常明显。2007年,有文献报道基于机器学习对海马形状进行分析^[9],2011年Cuingnet等^[10]通过检测海马体的萎缩区分AD患者和正常受试者。2014年,Falahati等^[11]利用多变量数据分析和机器学习对AD的sMRI图像进行处理,2015年Riise等^[12]对AD患者的内侧颞叶异常信号通路进行研究,2016年Salvatore等^[13]通过MRI脑成像和支持向量机对AD进行早期诊断。由此可见,借助机器学习等计算机辅助诊断技术,能够完成对AD、MCI和正常磁共振图像的特征进行提取,并进行分类,从而较为准确地对被试者进行初步诊断,更好地为医生提供治疗参考。

1 数据预处理

1.1 数据预处理

从ADNI数据库下载的图像格式为DICOM,通过mricro软件将图片格式转换为NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative),然后通过SPM软件进行预处理,对图像依次进行层间时间校正(Slice Timing)、头动校正(Realignment)、配准(Coregister)、分割(Segment)、空间标准化(Normalization)和平滑(Smoothing)等预处理操作。通过分割可以将图像分成灰质(Gray Matter, GM)、白质(White Matter, WM)和脑脊液(Cerebrospinal Fluid, CSF)3部分,如图1所示。因为AD患者的大脑异常主要表现在灰质部分,所以主要针对灰质部分进行研究。

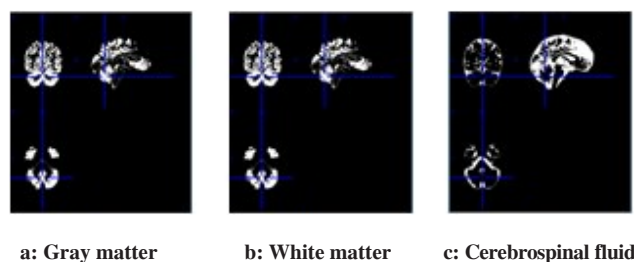


图1 图像分割实例

Fig.1 An example of image segmentation

1.2 病灶区

笔者利用SPM,对平滑后的116例AD患者和116例正常人脑部灰质部分进行了双样本 t 检验,观察两者脑组织体素值差别的显著性水平,这样就能得到AD的病灶区域,探索发病原因。可以得出AD患者左右脑的海马体、颞中回都有明显的激活区,海马旁回、丘脑等脑区也发生了不同程度激活。通过分析可得这些激活区即为AD的病灶区。以海马区为参考,选取重点切片进行分析,为后面的特征提取提供了更客观的依据。

2 特征提取

特征提取是医学图像处理中一个必不可少且非常重要的步骤,其主要目的就是研究对象固有的、本质的及重要的特征属性进行测量,并将结果数值化,或将对象分解并符号化,形成特征矢量或符号串、关系图。医学图像的特征主要从以下3个方面着手:颜色、纹理、形状。

由MRIcro软件显示图片可知,每个被试者的sMRI图像大小为 $121 \times 145 \times 121$,因此沿着Z轴对三维图像切片,共得到121张切片,并从中选取覆盖激活体素集中的海马体、颞中回等部位的脑切片共20片,以被试者AD-1为例,将其编号设为AD-1- i ($i=0,1,2, \dots, 19$),将切片图像灰度化处理,然后对这些脑切片提取特征。

2.1 主成分分析方法(PCA)

PCA不仅仅是对高维数据进行降维,更重要的是除了噪声,发现数据中主要特征模式,并且将多个变量通过线性变换,选出少数主要变量的多元统计分析方法,在1901年由Pearson^[14]针对非随机变量提出。

因为图像中相邻的像素高度相关,输入数据是有一定冗余的。本实验的被试者图像为 121×145 灰度值图像,记为一个17 545维向量 $\mathbf{x} \in \mathbf{R}^{17545}$,其中特征值 x_j 对应每个像素的亮度值。由于相邻像素间的相关性,PCA算法可以将输入向量转换为一个低维的近似向量,而且误差非常小。

(1) 数据标准化

以一位被试者为例,将其数据表示为17 545行和20列的高位矩阵 \mathbf{X} 。

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1p} \\ x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & x_{n2} & \cdots & x_{np} \end{pmatrix} = (x_1 \cdots x_p) \quad (1)$$

其中, $p=20, n=17\ 545$ 。

(2) 样本矩阵降维

(a)计算样本特征的协方差矩阵

$$\text{cov}(\mathbf{x}, \mathbf{x}) = \frac{1}{l} \mathbf{x}^T \mathbf{x} \quad (2)$$

其中, $\text{cov}(\mathbf{x}, \mathbf{x})$ 表示样本 \mathbf{x} 的协方差, 其为 $n \times n$ 的矩阵。

(b)计算协方差矩阵的特征值和特征向量

计算协方差矩阵特征值和特征向量的方法很多, 例如有雅可比方法、奇异值分解等。本实验采用奇异值分解的方法来求解。奇异值分解是线性代数中一种重要的矩阵分解。假设 \mathbf{X} 是 $t \times n$ 的矩阵, 则可以分解为:

$$\mathbf{X} = \mathbf{U} \mathbf{\Sigma} \mathbf{V}^T \quad (3)$$

那么得到的 \mathbf{U} 是一个 $t \times t$ 的方阵 (称为左奇异向量), $\mathbf{\Sigma}$ 是一个 $t \times n$ 的矩阵 (除了对角线的元素都是 0, 对角线上的元素称为奇异值), \mathbf{V}^T (\mathbf{V} 的转置) 是一个 $n \times n$ 的矩阵 (称为右奇异向量)。将矩阵 \mathbf{X} 的转置乘以 \mathbf{X} , 并对 $(\mathbf{X}\mathbf{X}^T)$ 求特征值, 则有下列的形式:

$$(\mathbf{X}^T \mathbf{X}) \mathbf{V} = \lambda \mathbf{V} \quad (4)$$

则协方差矩阵的特征值 $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_p)$ 对应的正交化单位特征向量为:

$\alpha_i = (\alpha_{i1}, \alpha_{i2}, \dots, \alpha_{in})$ ($i = 1, 2, 3, \dots, n$), 且彼此正交, 即 $\sum_{i=1}^p \alpha_i^2 = 1$ 。

如果想要将样本降维到 k 维, 那么就可以选取 α_i 的前 k 列, α_k 则可以用来对样本降维到 k 维, 这样 α_k 的维度为 $n \times k$ 。

(3)降维维度 k 的确定 (贡献率)

选择 k 值的大小, 也就是选择降维矩阵 α_i 中的特征向量的个数。 k 越大, 即特征向量越多, 那么导致的降维误差越小, 也就是更多地保留了原来特征的特性, 反之亦然。为尽可能多地保留样本的真实性, 使得不确定性大于 95% (一般取 0.95~0.99 之间)。可以利用下式来确定 k 值。

$$\frac{\sum_{i=1}^k \lambda_i}{\sum_{i=1}^n \lambda_i} \geq 0.95 \quad (\lambda_i \text{ 为协方差的特征值}) \quad (5)$$

2.2 核主成分分析方法(KPCA)

KPCA 是对 PCA 算法的非线性扩展, 即 PCA 是线性的, 其对于非线性数据往往显得有所欠缺, 不同人之间的脑部图像, 肯定存在非线性关系, 对于提取主要成分并降维, 以此用于分类, KPCA 更具优势, 主要是因为 KPCA 能够挖掘到数据集中蕴含的非线性信息。

KPCA 最主要是非线性映射函数 Φ 的选取, 因此先选择非线性映射函数 Φ , 将输入矢量 \mathbf{X} 映射到一个高维线性特征空间 \mathbf{F} 之中, 然后在空间 \mathbf{F} 中使用 PCA 方法计算主元成分。

(1)确定非线性映射函数 Φ

训练样本为 $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, 训练样本到高维空间的映射为 Φ , 则特征空间 Φ 满足以下要求:

$$\sum_{i=1}^n \Phi(x_i) = 0, \quad (i = 1, 2, \dots, n) \quad (6)$$

(2)求协方差矩阵 $\bar{\mathbf{c}}$

协方差矩阵公式为:

$$\bar{\mathbf{c}} = \frac{1}{N} \Phi(\mathbf{X}) \Phi(\mathbf{X})^T \quad (7)$$

由于是高维空间的映射, 则直接求解 $\Phi(\mathbf{X}) \Phi(\mathbf{X})^T$ 非常困难, 因此通常采用核函数求解协方差。

常用的核函数有: 径向基核函数: $k(x_i, x_j) = (b \cdot s(x_i, x_j) + c) \cdot d$, 多项式核函数: $k(x_i, x_j) = (b \cdot s(x_i, x_j) + c)^d$, Sigmoid 核函数: $k(x_i, x_j) = \tan \cdot h(e \cdot s(x_i, x_j) + f)$ 。本实验采用的是径向基核函数。定义一个 $n \times n$ 的矩阵 \mathbf{K} , $K_{uv} = (\Phi(x_u) \cdot \Phi(x_v))$ ($u, v = 1, 2, \dots, n$), 则通过径向基核函数计算协方差为 $\bar{\mathbf{c}} = \frac{1}{n} \mathbf{K}$ 。

(3)中心化核函数矩阵

当 $\mathbf{K} = [\mathbf{K}_{uv}]_{n \times n} = (x_i, x_j)$ 不成立, 则需要对核函数矩阵进行中心化 $\mathbf{K}_c = \mathbf{K} - \mathbf{I}_n \mathbf{K} - \mathbf{K} \mathbf{I}_n + \mathbf{I}_n \mathbf{K} \mathbf{I}_n$, \mathbf{I}_n 为 $n \times n$ 的矩阵, 且每个元素为 $1/n$ 。

(4)计算特征值特征向量

利用 PCA 中的方法即可算 \mathbf{K}_c 对应的特征值 $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_p)$ 以及相应的特征向量 $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \dots, \alpha_n)$, 通过施密特正交化和单位化得到新的特征向量 $\beta = (\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_n)$, 通过计算累积贡献率, 确定主分量 $(\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k)$ 为降维后的数据。

利用 KPCA 算法的目的是为了尽可能保留样本的主要特征信息, 同时尽可能简化数据的表示, 利用累计贡献率来选择特征向量, 从而达到对特征空间降维, 能更好地提高分类准确度。与传统的 PCA 相比, KPCA 存在两点创新: (1)为更好地处理非线性数据, 引入非线性映射函数 Φ , 将原空间中的数据映射到高维空间。(2)引入了一个定理: 空间中的任一向量 (哪怕是基向量), 都可以由该空间中的所有样本线性表示, 这点对 KPCA 很重要。

2.3 分类器

利用机器学习算法对图像和数据的分类, 是近些年来机器学习发展的主要方向之一。本实验利用机器学习的经典算法 Adaboost 算法作为分类器, 该方法由 Freund 等^[15]在 1997 年为了解决二分类问题而提出。

AdaBoost 是一种迭代算法, 其核心思想是针对同一个训练集训练不同的分类器, 即弱分类器, 然后把这些弱分类器集合起来, 构造一个更强的最终分类器。

由于本实验的样本类别为3类,为更好地进行试验,将样本进行三次二分类(AD与MCI;AD与NC;MCI与NC)。以AD和NC为例,样本容量为116例AD,117例NC,总数为233,取总样本的80%作为训练集,20%作为测试集。训练集 T 表示为 $T = \{(x_1, y_1), (x_2, y_2), \dots, (x_N, y_N)\}$, $x_i \in X \subseteq R^n, y_i \in \{-1, +1\}$, 其中 x_i 为每个样本的特征向量, y_i 为每个样本的标签, +1 代表 AD, -1 代表 NC。则 Adaboost 的算法流程如下:

(1) 权值初始化

首先,初始化训练数据的权值分布。将每一个训练样本都赋予相同的权值 $\frac{1}{n}$, 即表示为:

$$D_1 = (w_{11}, w_{12}, \dots, w_{1i}, \dots, w_{1n}), w_{1i} = \frac{1}{n} (i=1, 2, \dots, n) \quad (8)$$

(2) 进行多轮迭代,用 $m=1, 2, \dots, M$ 表示迭代轮次

(a) 使用具有权值分布 D_m 的训练数据集学习,根据误差率最低的阈值来设计,从而得到基本分类器:

$$G_m(x): X \rightarrow \{-1, +1\} \quad (9)$$

(b) 计算 $G_m(x)$ 在训练数据集上的分类误差率,如下式表示:

$$e_m = P(G_m(x_i) \neq y_i) = \sum_{i=1}^N w_{mi} I(G_m(x_i) \neq y_i) \quad (10)$$

其中, I 为符号函数,由上述式子可知, $G_m(x)$ 在训练数据集上的误差率 e_m 就是被 $G_m(x)$ 误分类样本的权值之和。

(c) 为得到基本分类器在最终分类器中所占的权重,即 $G_m(x)$ 在最终分类器中的重要程度,计算 $G_m(x)$ 的系数:

$$\alpha_m = \frac{1}{2} \log \frac{1-e_m}{e_m} \quad (11)$$

由上述式子可知, $e_m \leq 1/2$ 时, $\alpha_m \geq 0$, 且 α_m 随着 e_m 的减小而增大,意味着分类误差率越小的基本分类器在最终分类器中的作用越大。

(d) 权值更新

利用下列公式来更新每次训练集的权值分布:

$$D_{m+1} = (\omega_{m+1,1}, \omega_{m+1,2}, \dots, \omega_{m+1,i}, \dots, \omega_{m+1,N}) \quad (12)$$

$$\omega_{m+1,i} = \frac{\omega_{mi}}{Z_m} \exp(-\alpha_m y_i G_m(x_i)), i=1, 2, \dots, N \quad (13)$$

其中, Z_m 是规范化因子,使得 D_{m+1} 成为一个概率分布:

$$Z_m = \sum_{i=1}^N \omega_{mi} \exp(-\alpha_m y_i G_m(x_i)) \quad (14)$$

通过计算得知,被基本分类器 $G_m(x)$ 误分类样本的权值增大,而被正确分类样本的权值减小。

(3) 组合分类器,构建基本分类器的线性组合:

$$f(x) = \sum_{m=1}^M \alpha_m G_m(x) \quad (15)$$

从而得到最终分类器,如下:

$$G(x) = \text{sign}(f(x)) = \text{sign}\left(\sum_{m=1}^M \alpha_m G_m(x)\right) \quad (16)$$

3 实验结果分析

为证明本文提出算法分类的有效性,精心设计了一系列实验。实验硬件环境为个人 PC 机,处理器: Intel®Core™i7-4710MQ, CPU@2.5 GHz, 内存为 8.00 GB。实验的编译环境为 Matlab2015a, Python3.0, 编译语言为 MATLAB, Python, 图像预处理所使用的软件为 SPM8, xjview 及 MRICro。

3.1 实验数据分析

本实验所使用的磁共振图像数据来源于美国 ADNI 数据库的 349 组被试者数据,其中包括 116 名 AD、116 名 MCI、117 名 NC。研究对象的基本统计信息如表 1 所示。

表 1 被试者统计分析

Tab.1 Statistical information of subjects

Group	<i>n</i>	Male/female	Age/years
AD	116	64/52	75.36±7.65
MCI	116	64/52	75.05±7.81
NC	117	62/55	75.42±6.59

AD: Alzheimer's disease; MCI: Mild cognitive impairment; NC: Normal control

3.2 统计学分析

双样本 t 检验是显著性检验,当设定显著性水平值 $P=0.05$ 时,表示代表出现一个常体素的机率是 5%。经过错误发现率(FDR)校正后,可以获得 AD 患者的病灶区,把病灶区域叠加到标准脑磁共振 T1 模板上,设置不同的统计阈值,设定体素集合为 20 个,使用 xjview 软件显示患者和对照组的差异脑区,生成伪彩图(图 2),图 3 是全脑渲染图。

通过观察对比差异脑区彩图和全脑渲染图可以发现,AD 患者左右脑的海马体、颞中回都有明显的激活区,海马旁回、丘脑等脑区也发生了不同程度的颜色变化,通过对照颜色图例表明以上区域即为病灶区。为更加直观地展现病灶区,对所有图像进行激活,对病灶区区域进行分层,原始图像以横断层统计,共 172 层,设经过眉心的横断层为第 0 层,向上为正数层,向下为负数层,层间差数为 4 进行显示,全脑激活切片视图如图 4 所示。从图 4 可以看出,得到负

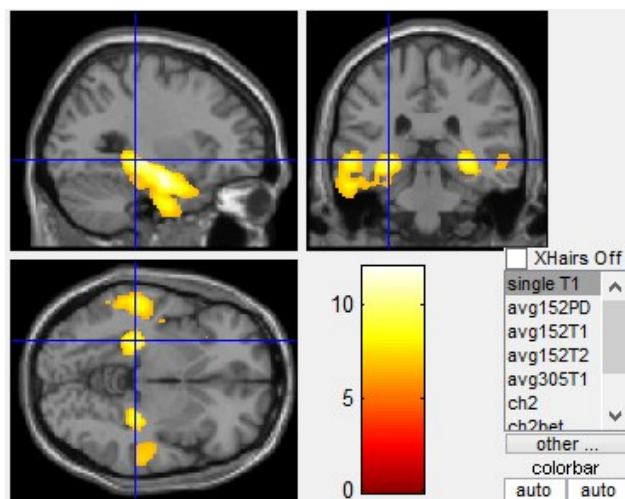


图2 差异脑区图

Fig.2 Difference brain map

48到第4层,激活体素个数较多,且第负20层个数最多。

3.3 实验结果与分析

本实验的目的是为了正确实现AD、MCI和NC的分类,所以为更好地达到分类效果,将数据分为3组实验,即AD与MCI、AD与NC、MCI与NC,两两进行实验,根据二分类的结果来分析本实验所提出方法的正确性和有效性,取AD和NC共233组实验数据,分别通过PCA和KPCA对预处理后的实验数据提取特征,得到特征向量。随机选取样本的80%作为训练集,剩下的20%作为测试集。然后将提取好的特征向量输入Adaboost分类器进行训练和测试实验,利用交叉验证来调整参数,设置迭代此次为 $d=300$ 。

最后根据正确率(accuracy)、灵敏度(sensitive)、特

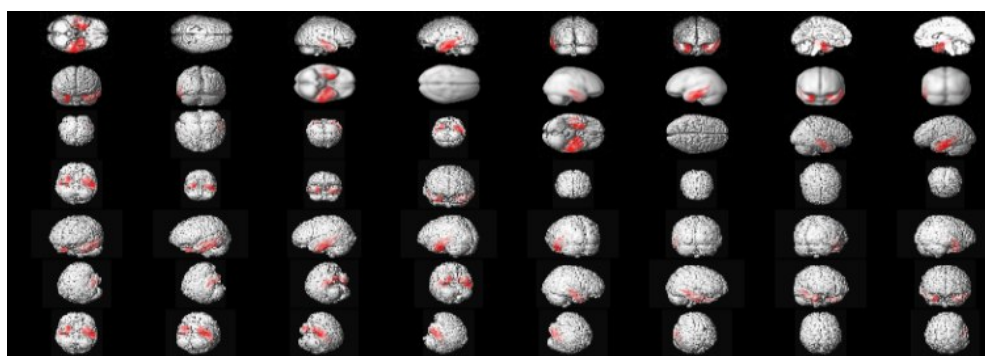


图3 全脑渲染图

Fig.3 Whole brain rendering image

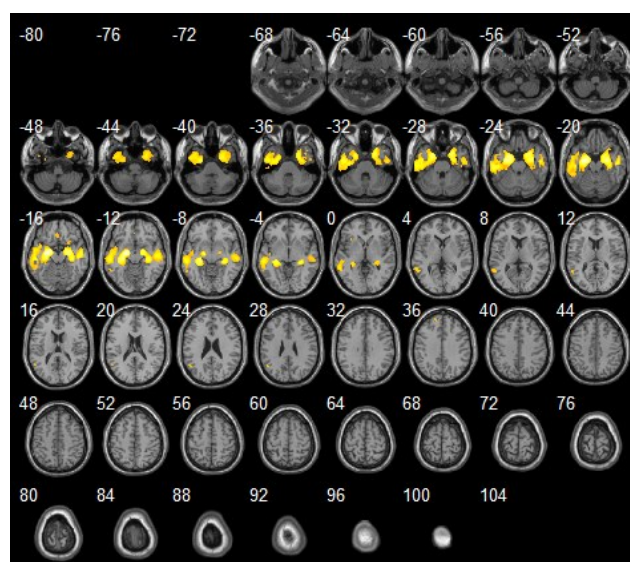


图4 全脑激活切片视图

Fig.4 Whole brain activation slice view

效度(specificity)的3项指标来进行结果分析,其公式如下:

$$\text{正确率} = \frac{TP + TN}{TP + FP + TN + FN} \quad (17)$$

$$\text{灵敏度} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (18)$$

$$\text{特效度} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (19)$$

其中,TP(True Positive)为被正确划分为正例的个数;FP(False Positive)为被错误划分为正例的个数;TN(True Negative)为被正确划分为负例的个数;FN(False Negative)为被错误划分为负例的个数。具体实验结果如表2所示。

根据表2的实验结果可知,同PCA方法相比,KPCA整体的分类正确率提高了5%~10%,灵敏度和特效度也有相应的提升,并且分类准确率能达到76%以上,说明KPCA方法能够提取出数据中更多的非线性特征,有助于更加准确地进行病灶区的判断。

综上所述,本实验通过统计分析被试者年龄和性别,并对样本数据进行预处理,利用双样本 t 检验的统计学方法找到AD患者的病灶区,以海马区为参考区域,选取重要脑切片,为后续实验提供依据。通

表2 对比实验结果(%)
Tab.2 Comparison results (%)

Methods	Parameter	AD vs NC	AD vs MCI	NC vs MCI
PCA+Adaboost	Accuracy	77.40	75.00	74.56
	Sensitive	76.56	73.77	76.14
	Specificity	78.37	76.36	73.17
KPCA+Adaboost	Accuracy	84.12	82.75	80.25
	Sensitive	80.62	80.64	79.83
	Specificity	88.46	85.18	80.70

PCA: Principal component analysis; KPCA: Kernel principal component analysis

过实验发现,KPCA将数据隐式映射到高维线性可分空间,利用核函数进行处理,由于能够提取出数据的非线性特征,因此KPCA比PCA方法更有助于分类,可更好地辅助医生对AD进行诊断。

4 结束语

利用机器学习方法辅助诊断解决医学问题,是其不断发展的主要表现之一。利用机器学习对AD进行分类,传统方法多是通过提取纹理特征和形态学特征,然后利用分类器进行分类,但由于医学数据的特殊性往往使得数据出现“维度灾难”。本文利用KPCA算法对预处理后的图像进行核主成分分析,得到降维后的特征向量,并与PCA进行比较,能够获得更好的分类表现器。实验结果表明,本文提出的算法可以有效地对被试者sMRI进行分类,从而辅助医生对AD患者进行正确诊断。

【参考文献】

- [1] HAHN K, MYERS N, PRIGARIN S, et al. Selectively and progressively disrupted structural connectivity of functional brain networks in Alzheimer's disease: revealed by a novel framework to analyze edge distributions of networks detecting disruptions with strong statistical evidence[J]. Neuroimage, 2013, 81: 96-109.
- [2] BROOKMEYER R, JOHNSON E, ZIEGLERGRAHAM K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2007, 3(3): 186-191.
- [3] ZHU X, SUK H I, SHEN D. A novel matrix-similarity based loss function for joint regression and classification in AD diagnosis[J]. Neuroimage, 2014, 100: 91-105.
- [4] HARRISON J, MINASSIAN S L, JENKINS L, et al. A neuropsychological test battery for use in Alzheimer disease clinical trials[J]. Arch Neurol, 2007, 64(9): 1323.
- [5] LI G, NIE J, WU G, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2014, 15(4): 869-877.
- [6] RAMSHINI H, EBRAHIM-HABIBI A, ARYANEJAD S, et al. Effect of cinnamomum verum extract on the amyloid formation of hen egg-white lysozyme and study of its possible role in Alzheimer's disease [J]. Basic Clin Neurosci, 2015, 6(1): 29-37.
- [7] ZETTERBERG H, SKILLBÄCK T, MATSSON N, et al. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with Alzheimer disease progression[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(1): 60.
- [8] MORADI E, PEPE A, GASER C, et al. Machine learning framework for early MRI-based Alzheimer's conversion prediction in MCI subjects [J]. Neuroimage, 2015, 104: 398-412.
- [9] LÖTJÖNEN J, WOLZ R, KOIKKALAINEN J, et al. Fast and robust extraction of hippocampus from MR images for diagnostics of Alzheimer's disease[J]. Neuroimage, 2011, 56(1): 185.
- [10] CUINGNET R, GERARDIN E, TESSIERAS J, et al. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database [J]. Neuroimage, 2011, 56(2): 766-781.
- [11] FALAHATI F, WESTMAN E, SIMMONS A. Multivariate data analysis and machine learning in Alzheimer's disease with a focus on structural magnetic resonance imaging[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 41 (3): 685-708.
- [12] RIISE J, PLATH N, PAKKENBERG B, et al. Aberrant Wnt signaling pathway in medial temporal lobe structures of Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm, 2015, 122(9): 1303-1318.
- [13] SALVATORE C, BATTISTA P, CASTIGLIONI I. Frontiers for the early diagnosis of AD by means of MRI brain imaging and support vector machines[J]. Curr Alzheimer Res, 2016, 13(5): 509.
- [14] PEARSON K. On lines and planes of closest fit to systems of points in space[J]. Philos Mag, 1901, 2(6): 559-572.
- [15] FREUND Y, SCHAPIRE R E. Decision-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting[J]. J Comp Syst Sci, 1997, 55(1): 119-139.

(编辑:黄开颜)