

模式分类方法在阿尔茨海默病诊断中的应用

池敏越 郭圣文

【摘要】 阿尔茨海默病是老年人常见的神经变性病,早期诊断、转化预测对早期干预、延缓病情进展具有重要意义。本文重点阐述模式分类方法之原理和流程,以及该方法在阿尔茨海默病临床研究和辅助诊断中的应用。其中,生物学标记、神经影像学和神经心理学测验为其重要特征,通过各种分类计算方法可以区分正常老龄化、轻度认知损害和阿尔茨海默病,并对轻度认知损害的动态追踪分析具有较好作用。

【关键词】 分类法; 阿尔茨海默病; 生物学标记; 综述

Application of pattern classification in the diagnosis of Alzheimer's disease

CHI Min-yue, GUO Sheng-wen

Department of Biomedical Engineering, School of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, Guangdong, China

Corresponding author: GUO Sheng-wen (Email: shwguo@scut.edu.cn)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease in the elderly. Early diagnosis and prediction plays an important role in early intervention and delaying disease progression of AD. This paper focused on the principles and process of pattern classification method, and its application in the clinical study and auxiliary diagnosis of AD. The biomarkers, neuroimaging and cognitive ability scales are important features for pattern classification. Various classification algorithms including Bayesian networks, decision trees, support vector machines (SVM) and multilayer perception have been adopted to distinguish AD, mild cognitive impairment (MCI) and normal aging subjects. Besides, they can effectively trace and analyze MCI patients.

【Key words】 Classification; Alzheimer disease; Biological markers; Review

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 31371008, 81171179).

阿尔茨海默病(AD)是一种老年期慢性神经变性病,主要表现为记忆力及其他认知功能减退。据世界卫生组织(WHO)统计,2010年全球阿尔茨海默病患者约为 35.60×10^6 例,相关费用达 604×10^9 美元^[1],以其目前增长速度预计,至2040年全球患病例数将达 80×10^6 例^[2],由此可见,阿尔茨海默病不仅严重影响患者身心健康和生活质量,而且给家庭和社会带来沉重负担。阿尔茨海默病早期症状以记忆力减退为主,无法记住新信息;最先发生于神经细胞功能失调和凋亡的脑组织,即形成新记忆的

脑区,此后逐渐延伸至其他脑区,使更多的认知功能缺失。除记忆障碍,阿尔茨海默病患者制定计划和解决问题能力减退,对时间和地点混淆,无法读写单词,回避工作和社会活动,伴情感淡漠或抑郁等。随着病情进展,神经功能全面下降,至疾病晚期失去生活自理能力,甚至失去语言交流能力。

阿尔茨海默病典型神经病理学特征是神经元胞外神经炎性斑[NPs,亦称老年斑(SPs)]沉积和神经元胞内神经原纤维缠结(NFTs)形成^[3-4],以及淀粉样脑血管病(CAA)、星形胶质细胞增生和小胶质细胞激活^[5-6]。1984年,美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)制定阿尔茨海默病临床诊断标准^[7],包括医师检查记录、临床检查、神经心理学测验和实验室评价。并在此后的30年内为阿尔茨海默病的临床诊断提供可靠且合理的依据。随着神

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.07.005

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:31371008);
国家自然科学基金资助项目(项目编号:81171179)

作者单位:510006 广州,华南理工大学材料科学与工程学院生物医学工程系

通讯作者:郭圣文(Email:shwguo@scut.edu.cn)

经影像学 and 生物化学等诊断技术的进步,2011 年, NINCDS-ADRDA 对其进行重新修订,新版诊断标准中有两项显著变化,即明确疾病状态的生物学标记和疾病阶段的标准化^[8-11]。生物学标记主要分为两大类:一类为 β -淀粉样蛋白(A β)沉积生物学标记,包括 PET 显像中示踪剂滞留异常和脑脊液 A β 水平较低;另一类为神经元退行性变或损伤生物学标记,包括脑脊液 tau 蛋白水平升高、¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG) PET 显像呈现颞顶叶¹⁸F-FDG 摄取降低和结构性 MRI 显示颞顶叶萎缩^[12-14]。新版诊断标准将阿尔茨海默病定义为正在进行的病理生理变化过程,而非单纯临床阶段,因为其病理改变早于临床阶段^[15],患者经历长时间无症状阶段时,病理生理改变即已发生,可通过相关生物学标记的检测来判断是否已处于向临床转化并存在认知损害风险的阶段。因此,应准确定义阿尔茨海默病临床前阶段,以为进入临床阶段的患者提供早期干预机会。除上述生物学标记外,神经影像学[MRI、磁共振波谱(MRS)、灌注成像(PWI)、fMRI、扩散张量成像(DTI)等]和神经心理学测验也是诊断阿尔茨海默病的重要方法。研究此三类特征之间的关系,并利用其区分正常老龄化、轻度认知损害(MCI)和阿尔茨海默病,以实现轻度认知损害和阿尔茨海默病的定性和定量诊断,以及对病情动态追踪、分析和预测,此为目前阿尔茨海默病研究的重要问题之一。模式分类方法通过对大量信息或数据的自动分析而获取阿尔茨海默病患者内在规律,并利用这些规律对未知数据进行分类和预测。该方法自 20 世纪 60 年代出现以来,已在文字、语音、影像学、生物信号和信息等领域广泛应用,其中模式分类算法用于疾病智能分类和预测,能够区分不同疾病并分辨疾病不同阶段,从而实现计算机辅助诊断,具有重要意义^[16-17]。将生物学标记、影像学特征和神经心理学测验作为关键信息代入模式分类算法,经过处理和分析后对正常老龄化、轻度认知损害和阿尔茨海默病进行描述、辨认、分类和解释,对轻度认知损害和阿尔茨海默病之发病机制、早期诊断、转化预测和疗效评价均具有重要的研究意义和临床应用价值。

一、模式分类方法

1. 阿尔茨海默病诊断的模式分类流程 (1) 训练数据集:数据集须满足两个要求,一是样本量充足,以突出群体特点,从而降低个体差异对分类的

影响;二是具有突出群体特点之属性或特征,此为分类的标准和依据。(2) 特征提取和数据降维:训练数据集包括生物学标记、MRI、PET 等影像学特征和神经心理学测验。其中,生物学标记和神经心理学测验的数据维度较低,无需降维即可直接应用。而神经影像学的体数据,由于以体素为单位,如对于 512×512×120 大小的体数据,数据量极为庞大,即使经统计分析后获得差异有统计学意义的体素,一般也可达数万甚至数十万。关于皮质厚度的测量,也是基于体素的方法,数据量亦极其庞大。如此庞大的数据,若直接将其作为特征,既增加计算量,分类时又存在大量冗余,故应对其特征进行降维,筛选有效特征或进行特征转换,以新的低维度特征表征样本属性。(3) 模型训练和最优化:通过输入训练数据集和已知分类标签,采用分类器计算获得一项区分类别的规则。可以选择多种监督学习的计算方法如支持向量机、贝叶斯网络、决策树等,模型参数亦可依据训练数据集进行最优化调整。交叉验证法是一种广泛应用于参数调节的方法,N-fold 交叉验证即是将数据随机分为 N 份,其中(N-1)份作为训练,剩余 1 份进行测试。不断重复该过程直至每一子集均进行一次测试集,然后计算整体错误率。(4) 分类测试:经过训练的模型和参数用于数据测试,一般将测试数据集和训练数据集分开,二者无关联性;若数据量较少,可采用交叉验证法以检验模型的分类效果。

2. 特征选择与降维 特征是个体在某一特定过程中可测量的属性,通过机器学习方法,这些特征可进行分类识别。其中的冗余特征和非相关特征既增加运算时间,又降低分类和预测准确率^[18]。特征选择是选择原始特征的一个子集,该子集能够较好代表原始特征,在保证准确率的条件下,能够尽可能减少数据维度,主要是减少或剔除冗余特征和非相关特征。冗余特征系指两项或多项特征高度相关,多余特征无法提供更多的类别信息,故可通过选择较少的独特特征来表征数据。非相关特征系指与类别完全无相关性的特征,在分类预测中是纯粹噪声,可引起偏差,主要发生于对研究对象缺乏足够了解时。

3. 分类器 分类器可以分为两类:一类是统计分析方法,另一类是机器学习方法。常用的统计分析方法有朴素贝叶斯、K 最近邻法、线性判别式法、二次判别式法或贝叶斯网络等;常用的机器学习方

法包括决策树、支持向量机、人工神经网络等^[19]。Chen 和 Herskovits^[20]对 7 种分类器(判别式分析、逻辑回归、朴素贝叶斯、贝叶斯网络、决策树、支持向量机和多层感知器)诊断早期轻度认知损害的效果进行比较,结果显示,以全脑 91 个加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)脑区为特征时,贝叶斯网络和支持向量机的区分能力较判别式分析和逻辑回归高 7%,且前两者的错误率仅为后两者的 50%;以内侧颞叶邻近的 12 个 MNI 脑区为特征时,判别式分析和逻辑回归的区分能力提高,其与贝叶斯网络和支持向量机的差距减少 $\geq 3\%$,且错误率也接近。对模型普遍性的评价表明,所有模型的训练效果与测试效果均存在一定差异,训练准确率普遍高于测试准确率^[20]。与此同时,线性模型的普遍性优于非线性模型,测试准确率与训练准确率更接近。Plant 等^[21]分别采用贝叶斯分类器、支持向量机、特征区间投票对阿尔茨海默病进行预测,三者区分正常老龄化与阿尔茨海默病的效果比较,贝叶斯分类器、支持向量机、特征区间投票的分类准确率分别为 92%、90%和 78%;对于轻度认知损害转化分类,三者的分类准确率分别为 91.67%、95.83%和 95.83%。

二、模式分类方法在阿尔茨海默病诊断中的应用

模式分类方法广泛应用于阿尔茨海默病的辅助诊断,例如区分正常老龄化与阿尔茨海默病、正常老龄化与轻度认知损害^[22]、正常老龄化与阿尔茨海默病病变过程^[23]、转化型轻度认知损害与非转化型轻度认知损害^[24]。分类所采用的特征包括诊断标准建议的多种生物学标记,既有神经影像学技术,也包括脑脊液生化标记^[12,25-26],例如, A β 沉积的检测,既可采用¹¹C-匹兹堡复合物 B(¹¹C-PIB) PET,亦可直接测定脑脊液 A β 水平,证实 A β 沉积早于阿尔茨海默病,甚至发生于任何认知损害症状前^[27]。其他阿尔茨海默病相关神经功能变化,如突触功能下降,既可采用¹⁸F-FDG PET^[28],也可直接测定脑脊液 tau 蛋白水平;神经元缺失致脑萎缩,可采用结构性 MRI 测定脑体积变化;白质纤维束变化则以 DTI 最佳。上述生物学标记的变化均与阿尔茨海默病病程不同阶段密切相关,对预测和追踪病情进展有重要价值^[27,29]。

轻度认知损害是定义明确的临床综合征,包括记忆力及其他认知功能减退^[30],为正常老龄化与阿尔茨海默病之间的过渡阶段。轻度认知损害患者

是进展至阿尔茨海默病的高危人群,因此,对阿尔茨海默病及其前期轻度认知损害阶段早期诊断的需求越来越迫切,若能在疾病初期予以干预,可延缓病情,甚至可稳定认知功能状态^[31]。基于此,大量研究应用模式分类方法诊断轻度认知损害和阿尔茨海默病,其中不同模态的数据包括结构性 MRI、fMRI、PET、DTI 和脑脊液检测,既可单独应用亦可联合应用,均可成功区分正常老龄化与阿尔茨海默病,正常老龄化与轻度认知损害,其分类准确率分别为 82.70%^[32] ~ 100%^[33] 和 71.09%^[34] ~ 100%^[35]。尽管多模态联合方法并非均能获得最有效结果,但大多数文献仍建议采用多模态联合方法作为特征以提高不同群组之间的分类准确性,例如, fMRI 与 PET 联合应用可使正常老龄化与轻度认知损害的分类准确率达 100%,而单纯应用 fMRI 的分类准确率仅为 87%^[33]。这是由于脑萎缩是阿尔茨海默病的显著标记,早期诊断研究主要以神经解剖学为分类依据,如以海马为兴趣区(ROI)可较好区分正常老龄化与阿尔茨海默病,其分类准确率为 94%、灵敏度 96%、特异度 92%,其区分正常老龄化与轻度认知损害分别为 83%、83%和 84%^[36]。晚近研究应用静息态 fMRI 从大规模网络分析角度进行分类,亦获得相似结果^[37]。

模式分类方法不仅适用于区分正常老龄化与阿尔茨海默病,对不同原因引起的痴呆亦同样有效。Klöppel 等^[38]研究显示, MRI 模式分类方法区分正常老龄化与阿尔茨海默病的准确率约为 95%,区分阿尔茨海默病与额颞叶痴呆(FTD)的准确率亦可达 89.20%;同时证实该项机器学习方法具有普遍性,不同研究中心获得的数据均能达到类似效果。随后 Klöppel 等^[39]又对机器诊断与放射科医师人工诊断结果进行比较,指出计算机辅助诊断更具临床应用潜力。关于不同病因的痴呆分类,2011 年, Dukart 等^[40]研究显示,结构性 MRI 与 PET 联合的影像学技术对阿尔茨海默病与额颞叶痴呆的分类准确率为 91.70%。

关于轻度认知损害患者的病情追踪和转化分析,尽管有 40% ~ 60% 的轻度认知损害患者于发病后 4 ~ 6 年可转化为阿尔茨海默病,但仍有相当一部分患者可维持认知功能不再继续进展,甚至可恢复至正常水平^[30-31],提示轻度认知损害症状并非一定是阿尔茨海默病所致,故阿尔茨海默病诊断的另一主要应用是预测有轻度认知损害症状的患者是否

病情进展,甚至转化为阿尔茨海默病。Fan 等^[41]发现,并非所有轻度认知损害患者均存在明显脑萎缩,通过结构性 MRI 所显示的脑萎缩程度对轻度认知损害转化为阿尔茨海默病的可能性进行预测,准确率为 87%。同类研究还包括 Costafreda 等^[42]进行的基于海马三维形态学特征预测轻度认知损害转化为阿尔茨海默病的准确性,结果显示,其预测脑萎缩患者 1 年内由轻度认知损害转化为阿尔茨海默病的准确率为 80%,同时强调,可能发生转化的轻度认知损害患者具有更显著、更迅速的认知功能恶化现象。亦有研究显示,仅部分轻度认知损害患者¹¹C-PIB PET 显示存在 A β 沉积^[43]。Haller 等^[44]通过 DTI 提供的白质纤维束完整性信息预测轻度认知损害患者 1 年后病情进展程度,其准确率高达 98.40%,认为可将白质纤维束完整性作为基线以预测可能出现的认知功能减退,该方法在随访期较短的临床试验中可获得较好的预测准确率。Landau 等^[45]分别采用基因学和脑脊液检测,以及神经影像学和神经心理学测验对轻度认知损害患者病情进展进行预测,结果显示,¹⁸F-FDG PET 和情景记忆能力能够较好预测病情转化,而脑脊液磷酸化 tau 蛋白和 A β 水平则可预测认知功能下降。

基于多模态数据能够提高模式分类方法准确性的假设,多项研究均采用多模态方法,如 MRI 与脑脊液检测联合^[25,46-47]、MRI 与神经心理学测验联合^[48]、¹⁸F-FDG PET 与脑脊液检测联合^[49]。Davatzikos 等^[24]采用结构性 MRI 与脑脊液生物学标记联合的方法对 1 年内轻度认知损害转化为阿尔茨海默病进行预测,其分类准确率为 60.80%;同时发现,发生转化的轻度认知损害患者颞叶、后扣带回、楔前叶、岛叶均出现灰白质萎缩,并伴阿尔茨海默病特征性脑脊液生物学标记表达阳性;与未发生转化者相比,发生转化者萎缩脑区和脑脊液生物学标记并无固定模式,尽管其分类准确性较低,但其诊断灵敏度达 84.20%、特异度 50%。推测其原因,可能是由于入组的 1 年内未发生转化者于 1 年后发生转化;与之类似,Nho 等^[50]研究发现,1 年内转化特异性低于 2 年内转化特异性。Cui 等^[34]将 MRI、脑脊液检测和神经心理学测验相结合,对轻度认知损害 2 年内转化为阿尔茨海默病进行预测,其分类准确率为 67.13%、灵敏度 96.43%、特异度 48.28%,明显高于任意一种单模态预测值。一项针对轻度认知损害患者开展的 MRI、脑脊液检测与 PET 联合研究

结果显示,其对转化型与非转化型轻度认知损害的分类准确率为 12、18、24 和 36 个月时分别为 82.90%、86.40%、75.40% 和 68%^[51]。然而,一项包括 MRI、脑脊液检测和神经心理学测验的多模态研究显示,单模态对轻度认知损害转化的预测效果与多模态相近,其中预测效果最佳的单模态指标为右侧内嗅皮质(EC)和连线测验 B^[52]。

三、小结与展望

模式分类方法在阿尔茨海默病诊断中的研究和应用,是目前关注的焦点之一,且已在计算机辅助诊断并预测阿尔茨海默病中取得一定进展。该分类方法具有以下优势:(1)可定性描述并定量分析所获得的信息,为临床诊断提供客观依据,从而弥补人工判断存在的主观偏差。(2)融合生物学标记、影像学、神经心理学测验等多模态特征,较好地揭示各种特征之间的关系。(3)对影像学特征的分析 and 分类研究有助于阐明阿尔茨海默病患者脑萎缩主要解剖学部位、病理学演变过程与机制,确定疾病分类敏感脑区。

然而,目前模式分类方法用于轻度认知损害和阿尔茨海默病的临床诊断仍面临许多挑战:(1)阿尔茨海默病的早期诊断。生物学标记对阿尔茨海默病的早期阶段较为敏感。虽然神经影像学有助于阐明阿尔茨海默病的病理生理学机制,但对于无临床症状的早期患者,尚未发现可靠的影像学特征,而且影像学特征与生化特征之间的内在关系尚不明确。分子生物学和基因技术的发展,可为进一步阐明轻度认知损害与阿尔茨海默病发病机制和敏感生物学标记检测等提供更为翔实的依据,而神经影像学研究则依赖于高分辨力(微米和纳米级)成像技术的发展。(2)影像学特征(PET、结构性 MRI 和 fMRI)研究。目前影像学研究更为关注脑结构、脑功能和脑连接组学,尤其是脑功能与脑网络特征(如静息态和任务态 fMRI 脑功能与脑网络)之间的关系研究,或脑功能与脑结构之间的相关性分析等。利用脑结构、脑功能和脑网络特征对阿尔茨海默病进行分类,可进一步提高辅助诊断的准确性和可靠性。此外,还需考察不同影像学特征的区别和联系,选择对轻度认知损害和阿尔茨海默病更为敏感、有效的特征,如皮质厚度、沟回深度、灰质体积、皮质表面几何特征等,以更准确地反映脑萎缩程度。(3)多模态特征之间的内在关系不明确。各类特征既有区别,又有内在联系,利用统计分析方法,

阐明不同类型特征之间的关系,明确其对分类结果的重要性和区分性能,有效融合多模态特征,对阿尔茨海默病进行早期监测、动态追踪和预测。(4)阿尔茨海默病治疗效果的评价与预测。目前主要聚焦于对阿尔茨海默病发病机制的探讨和诊断方法的研究。应加强对阿尔茨海默病患者治疗后的随访、复查和评价,为疗效评价和病情预测提供充分的客观依据。

综上所述,围绕阿尔茨海默病早期诊断、轻度认知损害动态追踪、转化预测、疗效评价等问题,结合最新诊断标准中的多种生物学标记,融合 MRI、PET、DTI 等多模态数据,阐明阿尔茨海默病发病机制、演变过程、发病特点,并对不同阶段患者进行分类,将成为今后阿尔茨海默病的研究方向;建立具有较强鲁棒性的模式分类模型和有效的特征降维方法,是改进模式分类方法的重要任务;融合各种生物学标记特征,将模式分类方法应用于临床,是阿尔茨海默病研究的重要目标。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization; Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority. World Health Organization, 2012 [2014 - 09 - 21]. http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/
- [2] Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005, 366:2112-2117.
- [3] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991, 82:239-259.
- [4] Thal DR, von Arnim C, Griffin WS, Yamaguchi H, Mrazek RE, Attems J, Upadhyaya AR. Pathology of clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 263 Suppl 2:137-145.
- [5] Itagaki S, McGeer PL, Akiyama H, Zhu S, Selkoe D. Relationship of microglia and astrocytes to amyloid deposits of Alzheimer disease. *J Neuroimmunol*, 1989, 24:173-182.
- [6] Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*, 2011, 69:320-327.
- [7] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS - ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984, 34:939-944.
- [8] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:270-279.
- [9] Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:257-262.
- [10] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. 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. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:263-269.
- [11] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison - Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2011, 7:280-292.
- [12] Hampel H, Burger K, Teipel SJ, Bokde AL, Zetterberg H, Blennow K. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2008, 4: 38-48.
- [13] Edison P, Carter SF, Rinne JO, Gelosa G, Herholz K, Nordberg A, Brooks DJ, Hinz R. Comparison of MRI based and PET template based approaches in the quantitative analysis of amyloid imaging with PIB-PET. *Neuroimage*, 2013, 70:423-433.
- [14] Förster S, Yousefi BH, Wester HJ, Klupp E, Rominger A, Förstl H, Kurz A, Grimmer T, Drzezga A. Quantitative longitudinal interrelationships between brain metabolism and amyloid deposition during a 2-year follow-up in patients with early Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Imaging*, 2012, 39: 1927-1936.
- [15] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*, 2010, 9:1118-1127.
- [16] Salvatore C, Cerasa A, Castiglioni I, Gallivanone F, Augimeri A, Lopez M, Arabia G, Morelli M, Gilardi MC, Quattrone A. Machine learning on brain MRI data for differential diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy. *J Neurosci Methods*, 2014, 222:230-237.
- [17] Dyrba M, Ewers M, Wegrzyn M, Kilimann I, Plant C, Oswald A, Meindl T, Pievani M, Bokde AL, Fellgiebel A, Filippi M, Hampel H, Kloppel S, Hauenstein K, Kirste T, Teipel SJ; EDSD Study Group. Robust automated detection of microstructural white matter degeneration in Alzheimer's disease using machine learning classification of multicenter DTI data. *PLoS One*, 2013, 8:E64925.
- [18] Guyon I, Elisseeff A. An introduction to variable and feature selection. *J Machine Learning Res*, 2003, 3(7/8):1157-1182.
- [19] Lemm S, Blankertz B, Dickhaus T, Müller KR. Introduction to machine learning for brain imaging. *Neuroimage*, 2011, 56:387-399.
- [20] Chen R, Herskovits EH. Machine - learning techniques for building a diagnostic model for very mild dementia.

- Neuroimage, 2010, 52:234-244.
- [21] Plant C, Teipel SJ, Oswald A, Böhm C, Meindl T, Mourao-Miranda J, Bokde AW, Hampel H, Ewers M. Automated detection of brain atrophy patterns based on MRI for the prediction of Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2010, 50:162-174.
- [22] Aguilar C, Westman E, Muehlboeck JS, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, Kloszewska I, Soininen H, Lovestone S, Spenger C, Simmons A, Wahlund LO. Different multivariate techniques for automated classification of MRI data in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychiatry Res*, 2013, 212:89-98.
- [23] Aguilar C, Muehlboeck JS, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, Kloszewska I, Soininen H, Lovestone S, Wahlund LO, Simmons A, Westman E, AddNeuroMed Consortium. Application of a MRI based index to longitudinal atrophy change in Alzheimer disease, mild cognitive impairment and healthy older individuals in the AddNeuroMed cohort. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6:145.
- [24] Davatzikos C, Bhatt P, Shaw LM, Batmanghelich KN, Trojanowski JQ. Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification. *Neurobiol Aging*, 2011, 32:2322.
- [25] Hampel H, Frank R, Broich K, Teipel SJ, Katz RG, Hardy J, Herholz K, Bokde AL, Jessen F, Hoessler YC, Sanhai WR, Zetterberg H, Woodcock J, Blennow K. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9:560-574.
- [26] Hampel H, Lista S, Khachaturian ZS. Development of biomarkers to chart all Alzheimer's disease stages: the royal road to cutting the therapeutic Gordian Knot. *Alzheimers Dement*, 2012, 8:312-336.
- [27] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 2010, 9:119-128.
- [28] Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, Weiner MW, Jagust WJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging*, 2011, 32:1207-1218.
- [29] Ewers M, Sperling RA, Klunk WE, Weiner MW, Hampel H. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. *Trends Neurosci*, 2011, 34:430-442.
- [30] Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR Jr. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*, 2009, 66:1447-1455.
- [31] Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr*, 2008, 13:45-53.
- [32] Arimura H, Yoshiura T, Kumazawa S, Tanaka K, Koga H, Mihara F, Honda H, Sakai S, Toyofuku F, Higashida Y. Automated method for identification of patients with Alzheimer's disease based on three-dimensional MR images. *Acad Radiol*, 2008, 15:274-284.
- [33] Graña M, Termenon M, Savio A, Gonzalez-Pinto A, Echeveste J, Pérez JM, Besga A. Computer aided diagnosis system for Alzheimer disease using brain diffusion tensor imaging features selected by Pearson's correlation. *Neurosci Lett*, 2011, 502:225-229.
- [34] Cui Y, Liu B, Luo S, Zhen X, Fan M, Liu T, Zhu W, Park M, Jiang T, Jin JS; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Identification of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using multivariate predictors. *PLoS One*, 2011, 6:E21896.
- [35] Fan Y, Resnick SM, Wu X, Davatzikos C. Structural and functional biomarkers of prodromal Alzheimer's disease: a high-dimensional pattern classification study. *Neuroimage*, 2008, 41:277-285.
- [36] Gerardin E, Chételat G, Chupin M, Cuingnet R, Desgranges B, Kim HS, Niethammer M, Dubois B, Lehericy S, Garnero L, Eustache F, Colliot O; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *Neuroimage*, 2009, 47:1476-1486.
- [37] Chen G, Ward BD, Xie C, Li W, Wu Z, Jones JL, Franczak M, Antuono P, Li SJ. Classification of Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal cognitive status with large-scale network analysis based on resting-state functional MR imaging. *Radiology*, 2011, 259:213-221.
- [38] Klöppel S, Stonnington CM, Chu C, Draganski B, Scabill RI, Rohrer JD, Fox NC, Jack CR Jr, Ashburner J, Frackowiak RS. Automatic classification of MR scans in Alzheimer's disease. *Brain*, 2008, 131(Pt 3):681-689.
- [39] Klöppel S, Stonnington CM, Barnes J, Chen F, Chu C, Good CD, Mader I, Mitchell LA, Patel AC, Roberts CC, Fox NC, Jack CR Jr, Ashburner J, Frackowiak RS. Accuracy of dementia diagnosis: a direct comparison between radiologists and a computerized method. *Brain*, 2008, 131(Pt 11):2969-2974.
- [40] Dukart J, Mueller K, Horstmann A, Barthel H, Moller HE, Villringer A, Sabri O, Schroeter ML. Combined evaluation of FDG-PET and MRI improves detection and differentiation of dementia. *PLoS One*, 2011, 6:E18111.
- [41] Fan Y, Batmanghelich N, Clark CM, Davatzikos C; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Spatial patterns of brain atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification, predict subsequent cognitive decline. *Neuroimage*, 2008, 39:1731-1743.
- [42] Costafreda SG, Dinov ID, Tu Z, Shi Y, Liu CY, Kloszewska I, Mecocci P, Soininen H, Tsolaki M, Vellas B, Wahlund LO, Spenger C, Toga AW, Lovestone S, Simmons A. Automated hippocampal shape analysis predicts the onset of dementia in mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 2011, 56:212-219.
- [43] Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26:991-999.
- [44] Haller S, Nguyen D, Rodriguez C, Emch J, Gold G, Bartsch A, Lovblad KO, Giannakopoulos P. Individual prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment using support vector machine-based analysis of diffusion tensor imaging data. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22:315-327.
- [45] Landau SM, Harvey D, Madison CM, Reiman EM, Foster NL, Aisen PS, Petersen RC, Shaw LM, Trojanowski JQ, Jack CR Jr, Weiner MW, Jagust WJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 2010, 75:230-238.
- [46] Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR Jr; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: predicting future clinical change. *Neurology*, 2009, 73:294-301.
- [47] Bouwman FH, Schoonenboom SN, van der Flier WM, van Elk EJ, Kok A, Barkhof F, Blankenstein MA, Scheltens P. CSF biomarkers and medial temporal lobe atrophy predict dementia in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2007, 28:1070-1074.

- [48] Devanand DP, Liu X, Tabert MH, Pradhaban G, Cusay K, Bell K, de Leon MJ, Doty RL, Stern Y, Pelton GH. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 2008, 64: 871-879.
- [49] Fellgiebel A, Scheurich A, Bartenstein P, Müller MJ. FDG-PET and CSF phospho-tau for prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment. *Psychiatry Res*, 2007, 155:167-171.
- [50] Nho K, Shen L, Kim S, Risacher SL, West JD, Foroud T, Jack CR, Weiner MW, Saykin AJ. Automatic prediction of conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease using structural magnetic resonance imaging. *AMIA Annu Symp Proc*, 2010:542-546.
- [51] Westman E, Muehlboeck JS, Simmons A. Combining MRI and CSF measures for classification of Alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment conversion. *Neuroimage*, 2012, 62:229-238.
- [52] Ewers M, Walsh C, Trojanowski JQ, Shaw LM, Petersen RC, Jack CR Jr, Feldman HH, Bokde AL, Alexander GE, Scheltens P, Vellas B, Dubois B, Weiner M, Hampel H; North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 1203-1214.

(收稿日期:2015-05-18)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

非痴呆型血管性认知损害

vascular cognitive impairment-no dementia(VCIND)

非血管性轻度认知损害

non-vascular mild cognitive impairment(nVMCI)

非运动症状 non-motor symptoms(NMS)

非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drug(NSAID)

Rey-Osterrieth 复杂图形测验

Rey-Osterrieth Complex Figure Test(ROCF)

副肿瘤边缘性脑炎 paraneoplastic limbic encephalitis(PLE)

副肿瘤综合征 paraneoplastic syndrome(PNS)

Addenbrooke 改良认知评价量表

Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised(ACE-R)

钙拮抗剂 calcium channel blocker(CCB)

干燥综合征 Sjögren's syndrome(SS)

甘油三酯 triglycerides(TG)

高碘酸-雪夫 periodic acid-Schiff(PAS)

高密度脂蛋白胆固醇

high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C)

工具性日常生活活动力量量表

Instrumental Activities of Daily Living(IADL)

谷氨酸受体 glutamate receptor(GluR)

骨髓间充质干细胞

bone marrow-derived mesenchymal stem cells(BMSCs)

故事回忆测验 Story Recall Test(SRT)

灌注成像 perfusion-weighted imaging(PWI)

国际阿尔茨海默病协会

Alzheimer's Disease International(ADI)

国际工作组 International Working Group(IWG)

国际疾病分类法-10

International Classification of Disease-10(ICD-10)

国际血管性行为与认知障碍学会

International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders(VASCOG)

国家阿尔茨海默病计划法案

National Alzheimer's Project Act(NAPA)

含缬氨酸蛋白 valosin-containing protein(VCP)

汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)

汉密尔顿抑郁量表

Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)

核内包涵体 intranuclear inclusions(INIs)

核糖核蛋白 ribonucleoprotein(RNP)

后部皮质萎缩 posterior cortical atrophy(PCA)

画钟测验 Clock Drawing Test(CDT)

混合性痴呆 mixed dementia(MD)

肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)

积木测验 Block Design Test(BD)

Meynert 基底核 nucleus basalis of Meynert(NBM)

基于体素的形态学分析 voxel-based morphometry(VBM)

加拿大蒙特利尔神经病学研究所

Montreal Neurological Institute(MNI)

N-甲基-D-天冬氨酸受体

N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)

间充质干细胞 mesenchymal stem cells(MSCs)

简易记忆和执行功能测验

Brief Memory and Executive Test(BMET)

简易智能状态检查量表

Mini-Mental State Examination(MMSE)

剑桥老年精神障碍检查

Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (CAMDEX)

剑桥认知评价量表

Cambridge Cognitive Examination(CAMCog)

交感皮肤反应 sympathetic skin response(SSR)

胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)

接触蛋白相关蛋白-2 contactin-associated protein 2(Caspr2)

结蛋白 desmin(Des)

结构性磁共振成像

structural magnetic resonance imaging(sMRI)