面向阿尔茨海默病的脑网络多频融合图核

汪新蕾^{1),2)} 王之琼^{2),3)} 王中阳²⁾ 信俊昌¹⁾ 谷 峪¹⁾

²⁾(东北大学医学与生物信息工程学院 沈阳 110169)

3)(沈阳东软智能医疗科技研究院有限公司 沈阳 110000)

摘 要 复杂网络分析与机器学习方法相结合的阿尔茨海默病辅助诊断研究受到了越来越多的关注,其通常采用脑功能网络的方法来描述大脑活动的信息.然而,现有的成果大多基于时域信号匹配构建脑功能网络,忽略了脑活动信息在各个频段下的差异.因此,本文提出了脑网络多频融合图核的阿尔茨海默病诊断方法.首先,将功能磁共振成像产生的图像通过小波变换的方法进行分频段处理;其次,分别计算得到的各频段图像中任意两个脑区间的互信息,并设定阈值与互信息值进行比较进而构造出多频脑网络模型;然后,基于此提出面向多频脑网络模型的融合图核;最后,基于多频融合图核、采用核极限学习机在 ADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)公开数据库中获取的一组数据以及在 OASIS(Open Access Series of Imaging Studies)公开数据库上获取的一组数据进行阿尔茨海默病的诊断.同时,还通过实验验证了不同参数设置对诊断结果的影响.两组数据集的实验结果表明,提出的多频融合图核的辅助诊断方法能够取得最佳性能,且该方法的辅助诊断准确率在两种数据集上比对比方法的最好结果分别提高了 13.79%和 15.29%.

关键词 阿尔茨海默病;功能磁共振成像;脑功能网络;多频融合图核;核极限学习机中图法分类号 TP391 DOI号 10.11897/SP.J.1016,2020.00064

Multi-Frequency Fused Graph Kernel of Brain Network for Alzheimer's Disease

WANG Xin-Lei^(1),2) WANG Zhi-Qiong^{2),3)} WANG Zhong-Yang²⁾ XIN Jun-Chang¹⁾ GU Yu¹⁾
 ¹⁾ (School of Computer Science and Engineering, Northeastern University, Shenyang 110169)
 ²⁾ (College of Medicine and Biological Information Engineering, Northeastern University, Shenyang 110169)
 ³⁾ (Neusoft Institute of Intelligent Healthcare Technology, Co. Ed., Shenyang 110000)

Abstract In recent years, Alzheimer's disease aided diagnosis research combining complex network analysis and machine learning method has received more and more attention. Usually, brain functional networks are used to describe the information of brain activity, and they are becoming one of the most important ways to diagnose some mental diseases. However, in the existing solutions, brain networks are mostly constructed based on signal matching in the time domain, which ignores the differences of brain activity information at various frequency bands. Furthermore, machine learning method cannot be applied to the data in the form of graphs. Based on it, we define the similarity between two graphs by the method of graph kernel, and then realize the classification by using the graph kernel for machine learning. Aiming at dealing with the problems, we propose a diagnosis method for multi-frequency fused graph kernel of brain

收稿日期:2018-07-16;在线出版日期:2019-08-23.本课题得到国家自然科学基金(61472069,61402089,61872070)、中央高校基本科研业 务费(N180101028,N180408019,N171605001,N161602003,N160601001)、中国博士后科学基金(2019T120216,2018M641705)、十三五 装备预研中国电科联合基金和沈阳东软智能医疗科技研究院有限公司开放课题基金(NRIHTOP1802)资助. **汪新蕾**,博士研究生,主要 研究方向为医学信息学和数据库. E-mail: wangxinlei@stumail. neu. edu. cn. **王之琼**,博士,副教授,中国计算机学会(CCF)会员,主要研 究方向为医学图像处理、健康大数据分析、数据挖掘及深度学习. **王中阳**,博士研究生,主要研究方向为医学信息学和数据库. 信俊昌(通 信作者),博士,教授,中国计算机学会(CCF)会员,主要研究领域为大数据管理与分析、感知数据管理、不确定数据管理和计算机辅助诊 断. E-mail: xinjunchang@mail. neu. edu. cn. **谷** 峪,博士,教授,中国计算机学会(CCF)高级会员,主要研究领域为物联网数据管理、图 数据管理、分布式计算和大数据分析.

network, which is used to classify the patients with Alzheimer's disease and the normal people combined with the machine learning method. This method not only retains the multi-band information of brain activity, but also considers the unique topological characteristics of the brain network itself. Specifically, the resting state functional magnetic resonance imaging is first processed to different frequency bands by the wavelet transform technique, in order to obtain multiple frequency bands and construct the brain networks and calculate the graph kernels in different frequency bands of the image. In this way, it can express the activity information reflected by the brain at different frequencies. Secondly, the mutual information values between any two brain regions in each frequency band are calculated and the multi-frequency brain networks are obtained by comparing mutual information values and thresholds in different frequency bands. Then, the brain networks in all frequency bands together form a multi-frequency brain functional network model. After constructing the multi-frequency brain network model, the multi-frequency fused graph kernel of brain network is proposed. According to the obtained multi-frequency brain network model, the graph kernel between any two brain networks in the corresponding frequency band is calculated, and then the calculated graph kernels of different frequency bands are linearly combined according to the multiple kernel learning method. Consequently, all the graph kernels of different frequency bands are fused into one kernel to form a multi-frequency fused graph kernel of brain network. Finally, a multi-frequency fused graph kernel and kernel-based extreme learning machine are combined to use for diagnosis of Alzheimer's disease on real data sets acquired from the ADNI database and OASIS database. At the same time, the influence of different parameter settings on the diagnostic results is also tested by the experiments. The experimental results show that the proposed multi-frequency fused graph kernel of brain network can get the best performance and improve the diagnostic accuracy by 13.79% and 15.29% compared to the best results of the comparison method on ADNI data sets and OASIS data sets respectively. These results reflect that the multi-frequency fused graph kernel can better describe the similarity between brain networks through the structural information and multi-frequency information of the brain functional networks.

Keywords Alzheimer's disease; functional magnetic resonance imaging; brain functional network; multi-frequency fused graph kernel; kernel-based extreme learning machine

1 引 言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种继心脏病、肿瘤和脑血管疾病之后在老年人群中较多发的疾病,主要表现为记忆力和认知功能下降,其发病机制非常复杂.研究显示:AD患者的大脑不同脑区之间存在结构和功能的异常连接^[1-2].这种异常连接使得 AD患者难以完成复杂的认知任务.近年来,神经影像技术特别是功能影像学取得了飞速的进步,这为研究 AD病人各个脑区具有的功能提供了相应的技术.功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)技术作为其中一种成熟的功能影像学检测技术,其对脑结构和功能进行观

察的方法日益成熟,已经成为研究大脑活动的可视 化工具^[3-4].目前,已有大量研究工作通过 fMRI 图 像构建脑功能网络来实现对 AD 进行辅助诊断.

在 fMRI 图像中,可以看出人脑的各个脑区之间存在着有序的功能活动,被认为是一个多层次的复杂网络,近些年随着研究的深入,越来越多的研究 开始将图论中的复杂网络应用于脑网络,通过对脑 网络的构建和分析可以更好地描述大脑的活动状态 以及各个神经元或脑区之间的交互.大脑中的各个 脑区之间的信号波动存在着同步性,通过计算脑区 之间的这种同步性来衡量两个脑区之间的相关程 度,即功能连接关系.

在 fMRI 数据中,不同频段下的信号包含了不同的大脑活动信息.而现有研究中的脑功能网络大

多是基于时域信号构建的,忽略了频域中各个频段 下的差异信息^[5].以往的研究表明,经过小波变换后 的图像在不同的频段下具有不同的小世界属性、平 均路径长度及聚类系数等信息,Bhavsar等人^[6]发 现了心率变化的低频和高频 EEG 信息中的 δ ,α,β 频率之间存在正相关,Koenig 等人^[7]应用全局场同 步测量证明了 AD 患者的同步强度在 α,β 和 γ 频带 中降低,在 δ 频带中增加,因此构建融合多个频段的 脑功能网络来描述大脑活动信息是十分有意义的.

在脑网络构建的过程中,通常运用图论的方法, 关于图分类主要使用其拓扑特征和基于局部子结构 的特征,除此之外,还提出了图核用以计算两个图之 间的相似性^[8].核函数能够解决分类过程中高维特 征所带来的一系列问题,且具有良好的泛化能力.并 且,由图核构成的核矩阵可以建立核函数与核机器 的关联,因而可以直接将其应用于基于核函数的机 器学习方法中^[9]实现辅助诊断.

因此,提出了多频脑网络模型及其融合图核的设计方法,这种方法既考虑了脑网络在多个频段下的差异,又考虑到了脑网络的结构信息,并在诊断过程中将其用于基于核函数的极限学习机(Kernel Extreme Learning Machine,KELM)进行阿尔茨海默病的辅助诊断.

在 AD 的诊断过程中,由于 KELM 算法是一种 单层前馈神经网络算法,通过用图核函数替换 ELM 中隐藏激活函数来创建 KELM 模型,可以提高 ELM 的泛化能力并减少用于确定隐藏层节点数量的时间消 耗^[10],因此,与支持向量机(Support Vector Machine, SVM)方法进行对比,它在分类过程中获得比 SVM 更好或与 SVM 相似的分类准确度的基础上还具有 更快的计算速度^[11].此外,它结构简单,收敛迅速,通 常将其用于模式识别和非线性函数逼近等^[12].综上, 提出了使用 KELM 的方法进行 AD 的辅助诊断.

本文的主要贡献如下:

(1)采用多频脑网络模型进行脑功能网络的构建.多频脑网络可以反映出多个频段下的脑区连接模式,更完整的描述了脑活动信息和脑区之间的相互连接关系.

(2)设计脑网络多频融合图核,并将此图核与 核 ELM 结合进行 AD 的辅助诊断,完善了脑网络 的频域信息和结构信息,提高了脑网络的学习速度 和分类效果.

(3)对 ADNI 数据库及 OASIS 数据库中获取的 两组 fMRI 数据集进行实验,实验表明相较于对比图

核方法中的最好结果,提出的脑网络多频融合图核方法的辅助诊断准确率分别提高了13.79%和15.29%.

2 相关工作

在根据 fMRI 图像进行阿尔茨海默病的诊断 时,首先需要根据图像构建脑功能网络.目前已经产 生了一系列有关脑功能网络构建的研究,Guo 等 人[13]提出了一种超网络构建方法来表征多个大脑 区域之间的高阶关系,其中每个边缘连接到两个以 上的大脑区域并且可以用超图来表示,通过弹性网 方法构建 fMRI 时间序列的稀疏线性回归模型来构 建脑功能超网络. Fabrizio 等人^[14]通过建立无向和 加权脑网络来评估弥散张量成像测量的结构损伤 与脑整合的功能异常之间具有的可能相关关系. Hojjati 等人^[15]利用图论和机器学习的方法预测轻 度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)患 者的进展,从而证明静息态 fMRI 能够预测从 MCI 到 AD 的转换. 然而,上述脑功能网络都是基于时域 信号匹配而构建的,忽略了不同频段下的信息, Achard 等人^[16]发现了信号在频域中的信息,提出 将离散小波变换应用于 fMRI 时间序列的方法,从 而发现了在 fMRI 图像中脑血氧水平依赖 (Blood Oxygen Level Dependent, BOLD)信号的不同频段 存在着不同的信息.因此,构建了包含多个频段信息 的多频脑网络用于表示脑区的功能连接.

现阶段,机器学习技术已经成为对阿尔茨海默 病进行诊断的重要方法之一. 在机器学习的分类过 程中,图核为脑功能网络相似性的计算提供了一种 方法.图核[17] 对应的是再生核希尔伯特空间的内 积,可以直观地计算图的相似性,图核适用于结构化 的数据,能够保留图数据的局部连接结构信息.目 前,已有关于图核的大量的研究,Cui 等人[18]利用图 核 PCA 从大脑网络中提取拓扑特征,图核用来将脑 网络从原始网络空间映射到特征空间,并通过比较 它们的拓扑结构来测量两个脑网络之间的相似性. Narayanan 等人^[19]通过图同构测试设计 Weisfeiler-Lehman 图核实现对恶意软件的检测. Shrivastava 等人^[20]提出了一个对称正半定矩阵,作为邻接矩阵 A的一个表示,它可以直接对图形式的数据进行比 较,其第(i,i)个条目等于归一化向量 $A^{i}e$ 和 $A^{j}e$ 之 间的协方差.给定幂迭代次数 i 和 j,向量之间的协 方差形式 Aie 和 Aie 是一个表示图的信息特征,可 以对图数据进行表示,这自然提供了一种针对图的 相似度量度.然而,由于脑网络中的节点是唯一的, 脑网络不具有同构性质.在此基础上,接标等人^[21] 提出了一种专门针对脑网络的新型图核,以脑网络 中的每个节点为中心构造子网络组,然后计算每对 子网组之间的相似性函数,最后根据相似性函数得 到图核.然而,这些图核都是基于时域信号构建脑网 络所得到的,没有考虑到多个频段下的脑网络相似 性.因此,提出了基于多频段脑网络的图核进行脑网 络相似性的度量.

近年来,深度学习也被用于阿尔茨海默病的诊断中,Shi等人^[22]融合多模态影像数据,提出了一种 多模式堆叠深度多项式网络(Multimodal Stacked Deep Polynomial Networks, MM-SDPN)算法进行 AD 的诊断,它由两级 SDPN 组成,首先用于融合和 学习 MRI 和 PET 数据中的特征,然后将其传输到 另一个 SDPN 以融合图像信息. McCrackin等人^[23] 提出了一种 3D 多通道卷积神经网络架构,以区分 患有阿尔茨海默病的患者与正常对照组.Kazemi 等 人^[24]通过卷积神经网络结构 AlexNet 分类阿尔茨 海默病的五个不同阶段. 但是由于深度学习只是客 观地挖掘网络的深层特征,而图核方法可以主观地 考虑到患病者脑网络结构的差异,且图核方法用于 核 ELM 等分类器具有更快的速度,因此,选择了多 频融合图核的方法进行 AD 的诊断.

3 面向 AD 的多频融合图核方法

面向阿尔茨海默病的脑网络多频融合图核方法 的核心思想是:首先,对获取的 fMRI 图像进行预处 理并滤波,并将其匹配到定义为 90 个脑区的解剖自 动标记(Anatomical Automatic Labeling, AAL)模 板上以表征脑网络的 90 个节点;其次,对匹配后的 fMRI 图像做小波变换以实现分频段处理;然后,通 过互信息^[25]的方法构建多频段的脑网络模型并分 别计算每个频段下的图核函数;随后,通过多核学习 将各个频段分别得到的图核函数进行线性组合,从 而得到一个多频融合图核;最终,将其用于基于核函 数的 ELM 分类器中以实现 AD 的诊断. 面向阿尔 茨海默病的脑网络多频融合图核方法的辅助诊断过 程如图 1 所示.



图 1 面向 AD 的脑网络多频融合图核方法的诊断过程

3.1 多频脑网络模型

已有的脑网络分析方法多是基于时域信号构建的,然而在频域中仍存在着大量的不同频段的差异 信息,因此采用对图像分频的方法构建多频脑网络 来进行脑连接模式的描述,使脑活动的更多信息得 到有效的利用.

在进行多频脑网络模型的构建时,由于在信号 的采集过程中会受到人体头动、个体差异以及扫描 设备等的影响,需要对图像进行预处理以减少他们 所带来的影响;然后将预处理后的 fMRI 图像匹配 到 AAL 模板上,利用大脑的脑区作为脑网络中的 节点,并将每个脑区中所有体素信号的算术平均 表示为该节点的值;然后,分别将每幅图像通过小 波变换的方式进行分频处理,将其分为 L 个频段, 最后;通过互信息计算每个频段的脑网络中各个 节点之间的匹配关系,并利用多条边对所有频段 得到的匹配关系进行图像节点间的关联模式描述,由此形成一个多频段的脑网络模型.具体过程 如下:

首先,将预处理后的 fMRI 静息态图像分别匹 配到 90 个脑区的 AAL 模板上,构成一个以脑区为 节点的模型.

然后,使用小波变换的方法将一个 fMRI 图像 逐层分解成 L 个频段^[16],分解过程如图 2 所示,图 中 x[n]表示输入的预处理后的 fMRI 图像,将这些 图像分别逐层输入到低通滤波器 g(n)及高通滤波 器 h(n)中得到相应高、低频率范围的结果;然后通 过降采样得到这一级进行频率分解后的图像;随后 对图像的低频信号进行逐层分解;最终得到各层分 频后的输出图像即为分频后的图像.



图 2 fMRI图像小波变换分解过程

将这些 fMRI 图像经小波变换处理后得到的 每个频段上的图像 $x_{1,H}[n], x_{2,H}[n], ..., x_{K,H}[n],$ 也就是对 fMRI 图像进行分频段处理所产生的一 组每个频段下所有脑区的信号频域图,记为 $\varphi = \{x_{1,H}[n], x_{2,H}[n], ..., x_{K,H}[n]\} = \{\varphi_1, \varphi_2, ..., \varphi_K\},$ φ 中的每个矩阵描述了一幅图像在不同频段的所有 节点的信号频域上的变化趋势,

其中,将fMRI图像小波变换产生的第 m 个频 段的结果为

$$\varphi_m = x_{m,H} [n] = \sum_{k=0}^{N-1} x_{m-1,L} [2n-k]h[k]$$
(1)

分频后,在两节点间关联性的计算中采用互信 息的方法.互信息表示变量间相互依赖性的量度,它 可以准确测量两个序列之间的信息传递,并对两个 信号之间的关联进行量化,已有将其用于评估阿尔 茨海默病患者不同病理区域之间的信息传递的研 究^[26],因此它可以作为功能连接的一种度量.根据 每个 fMRI 图像在第 *m* 个频段上得到的分频结果, 对分频得到图像的各个节点之间的匹配关系进行计 算,确定在该频段下的脑网络中边的表示,采用互信 息的方法来计算各个节点之间的相关关系^[27],即:

$$\mathbf{M}(X,Y) = \sum_{y \in Y} \sum_{x \in X} p(x,y) \lg \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)} \quad (2)$$

其中,概率 p(x,y)是图像 φ 中 X 和 Y 两个节点产 生的 fMRI 序列的联合概率分布函数,而概率 p(x)和概率 p(y)分别是节点 X 和 Y 产生的 fMRI 序列 的边缘概率分布函数.

同时可以将式(2)等价表示为两个序列的熵的 形式,即:

M(X,Y) = H(X,Y) - H(X|Y) - H(Y|X) (3) 其中,H(X,Y)为 X,Y两个节点产生的 fMRI 序列 的联合熵,H(X|Y)和 H(Y|X)为 X,Y两个节点产 生的 fMRI 序列的条件熵.

通过上式计算出任意两个节点序列之间的互信 息值后,设定阈值 T 来判断两个节点之间的匹配关 系,当互信息值比设定的阈值 T 大时,将其边设为 1,即两节点之间有关联,否则将其边设为0,即无关 联,由此建立每个频段下的脑功能网络.

由上述方法图像中每两个节点间是否存在联系 有了多个频段的描述,即得到的脑网络中任意两个 节点间存在着多条边,由此构成了一个可以描述多 频段信息的多频脑网络模型,算法如算法1所示.

算法1. 多频脑网络的构建.

输入: fMRI 图像 x[n], 阈值 T

输出:脑功能网络χ

1. $\varphi = frequency domain(x[n]);$

2. $\{\varphi_1, \varphi_2, \cdots, \varphi_K\} = frequency demultiplication(\varphi);$

3. FOR i=1 to L do

4. $M_i = Mutual \ Information(\varphi_i)$

5. IF $M_i(x, y) \ge T$

$$M_i(x,y)=1$$

7. ELSE

$$M_i(x, y) = 0$$

9. $\chi_i = network \ construction(\mathbf{M}_i)$

10. RETURN $\chi = \{\chi_1, \dots, \chi_K\}$

在多频脑网络的构建中,首先将获取的 fMRI 图像 x[n]转化到频域中得到频域内的图像 φ (第1 行),其次对图像 φ 进行分频段处理(第2行),然后 通过计算各个频段脑网络中任意两个节点之间的互 信息得到关联矩阵,并将关联矩阵中的互信息值与 设定的阈值进行比较得到邻接矩阵 $M_i(x,y)$,由这 个邻接矩阵可以得到脑网络的表示(第3~9行),最 后各个频段下所得的脑网络可以共同构成一个多频 脑网络模型(第10行).

3.2 脑网络多频融合图核

图核是一种可以表示两个图之间相似性的核函数,在以往的基于核的机器学习方法中,图核是基于 时域信号产生的脑网络来进行计算的,这忽略了大脑fMRI图像中多个频段上的差异信息,在提到的 多频脑网络的基础上对每个频段进行图核的计算, 然后将所有图核进行融合,可以更加全面地描述脑 网络各个频段的信息,大大提高 AD诊断的准确性.

69

构建出多频脑网络模型后,分别对第 m 个频段的脑网络来计算图核^[21],首先,以脑网络 χ 中的每个节点 i 为中心,j 为最短路径,其中 $j=1,2,\dots,h,$ 分别构造子网 χ_i^j ,根据脑网络的性质可以计算在第 m个频段上各个子网络组中每个对应子网 χ_i^j 和 ζ_i^j 之间的相似性:

 $f(\chi_{i}^{h}, \zeta_{i}^{h}) = \frac{1}{h} \sum_{j=1}^{h} \exp\left(-\frac{1}{2} \lg\left(|\Sigma_{i}^{j}| / \sqrt{|C^{\chi_{i}^{j}}||C^{\xi_{i}^{j}}|}\right)\right)$ (4) 在上式中, |•|表示对矩阵做行列式计算, $\Sigma_{i}^{j} =$ $(C^{\chi_{i}^{j}} + C^{\xi_{i}^{j}}) / 2, C^{\chi_{i}^{j}}$ 为定义在子网 χ_{i}^{j} (用邻接矩阵 A 来表示)上的对称半正定矩阵^[20] $C^{\chi_{i}^{j}} \in \mathbb{R}^{l \times l}$,其中 $C^{\chi_{i}^{j}}(x, y) = cov\left(\frac{mA^{*}e}{\|A^{*}e\|}, \frac{mA^{*}e}{\|A^{*}e\|}\right)$,在此式中, cov 表 示协方差, e 表示所有元素都是1的向量, $A^{*}e$ 表示 在给定向量 e 上对矩阵 A 的第 x 次幂迭代, l 表示 幂迭代的次数, 同理 $C^{\xi_{i}^{j}}$ 也是定义在子网 ξ_{i}^{j} 上的对 称半正定矩阵.

由此得到第 m 个频段的图核为

$$k_m(\boldsymbol{\chi}_m,\boldsymbol{\zeta}_m) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f(\boldsymbol{\chi}_i^h,\boldsymbol{\zeta}_i^h)$$

其中,N表示脑功能网络中节点的总个数,根据文献[20]及文献[28]可知得到的图核是半正定并且是 有效核,因此可以直接将其应用到基于核的机器学 习方法中.

通过上述方法得到 L 个频段下的图核,然后将 其线性组合来学习出一个融合图核,即

$$k(\boldsymbol{\chi},\boldsymbol{\zeta}) = \sum_{m=1}^{K} \mu_m k_m(\boldsymbol{\chi}_m,\boldsymbol{\zeta}_m)$$
(6)

其中, $k_m(\chi_m, \zeta_m)$ 表示构建在第 m 频段脑网络的图 核, χ_m 和 ζ_m 对应着第 m 个频段下的脑网络, L 是频 段的个数, μ_m 是一个非负权重向量,并且满足约束 $\sum_{m=1}^{\kappa} \mu_m = 1$,采用网格搜索的方法来确定最优 μ_m ,将 多个频段下的图核融合成为一个图核,算法如算法 2 所示.

算法 2. 脑网络多频融合图核. 输入:脑功能网络 $\chi, \zeta, 子网规模大小 h$ 输出:多频融合图核 $k(\chi, \zeta)$ 1. FOR m=1 to L do 2. FOR i=1 to N do 3. FOR j=1 to h do 4. $\chi_i^j = subnet(\chi), \zeta_i^j = subnet(\zeta);$

5. $\mathbf{C}^{\chi_i^j} = Symmetric \ positive \ semidefinition(\chi_i^j);$

- 6. $C^{\xi_{i}^{j}} = Symmetric \text{ positive semidefinition}(\zeta_{i}^{j});$ 7. $f(\chi_{i}^{h}, \zeta_{i}^{h}) = \frac{1}{h} \sum_{j=1}^{h} \exp\left(-\frac{1}{2} \lg\left(|\Sigma_{i}^{j}| / \sqrt{|C^{\chi_{i}^{j}}||C^{\xi_{i}^{j}}|}\right)\right);$
- 8. RETURN $f(\chi_i^h, \zeta_i^h)$;

9.
$$k_m(\boldsymbol{\chi}_m,\boldsymbol{\zeta}_m) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f(\boldsymbol{\chi}_i^h,\boldsymbol{\zeta}_i^h);$$

10. RETURN $k_m(\chi_m, \zeta_m)$;

11. RETURN $k = \{k_1, \cdots, k_K\}$;

12. $k(\chi, \zeta) = fused graph kernel(k_m(\chi_m, \zeta_m));$

首先分别以脑功能网络中的每个节点为中心构 建子网络组(第1~4行),然后计算每个子网所对应 的对称半正定矩阵(第5~6行),随后根据对称半正 定矩阵计算出两个脑网络之间的相似性函数(第 7~8行),并通过相似性函数得到每个频段下的图 核(第9~10行),对每个频段进行此操作后得到所 有频段下的图核(第11行),将所有频段下的图核进 行线性组合融合成为一个核(第12行),最终构成了 一个脑网络多频融合图核.

3.3 基于核极限学习机的 AD 诊断

在构造分类函数的过程中,涉及到样本点之间 的点积运算时,则可以通过引入核函数将样本映射 到高维希尔伯特空间中.它既能够保留住基于向量 核的全部优点,也能够体现图数据在高维希尔伯特 空间中的结构信息,因此选用核极限学习机方法进 行 AD 的诊断.

首先通过脑网络多频融合图核的方法计算任意 两个脑网络之间的图核,得到图核矩阵.核矩阵 L 的第 p 行第 q 列元素为第 p 个脑网络 x_p (即脑网络 χ)与第 q 个脑网络 x_q (即脑网络 ζ)计算得到的图 核,即 $K(p,q) = k(x_p, x_q) = k(\chi, \zeta)$,在核 ELM 分 类中,将图核构成的矩阵作为核 ELM 的核矩阵,形 式如下:

 $\Omega_{\text{ELM}} = \boldsymbol{H} \boldsymbol{H}^{\mathrm{T}} : \Omega_{\text{ELM}} = h(x_p) \cdot h(x_q) = \boldsymbol{K}(p,q) \quad (7)$ 则核 ELM 分类器可表示为

$$g(x) = h(x) \boldsymbol{H}^{\mathrm{T}} \left(\frac{\boldsymbol{I}}{C} + \boldsymbol{H} \boldsymbol{H}^{\mathrm{T}} \right)^{-1} \boldsymbol{T}$$
$$= \begin{bmatrix} k(x, x_{1}) \\ \vdots \\ k(x, x_{n}) \end{bmatrix}^{\mathrm{T}} \left(\frac{\boldsymbol{I}}{C} + \boldsymbol{\Omega}_{\mathrm{ELM}} \right)^{-1} \boldsymbol{T} \qquad (8)$$

在这种特殊情况下,不需要知道数据的特征映射,只需要给出相应的核^[11]即可,因此图核函数可 以直接应用到核 ELM 中,脑网络多频融合图核的 核 ELM 诊断算法如算法 3 所示. **算法 3.** 核 ELM 诊断算法.

输入:训练集样本数 *n*,训练集 $\psi = \{ \mathbf{X} = \{ x_l \}_{l=1}^n, \mathbf{T} = \{ t_l \}_{l=1}^n \}, 非零常数 C$

输出:核 ELM 输出 g(x)

- 1. FOR p=1 to n do
- 2. FOR q=1 to n do

3.
$$\Omega_{\text{ELM}} = \mathbf{K}(p,q) = kernel \ matrix(k(x_p, x_q)))$$

4.
$$g(x) = \begin{bmatrix} k(x,x_1) \\ \vdots \\ k(x,x_n) \end{bmatrix}^{\mathsf{T}} \left(\frac{\mathbf{I}}{C} + \Omega_{\mathsf{ELM}}\right)^{-1} \mathbf{I}$$

5. RETURN g(x)

通过任意两个脑网络计算得到的图核构成一个 核矩阵(第1~3行),并将其放入核 ELM 分类器 中,最终得到了核 ELM 的输出函数(第4~5行), 实现对 AD 的辅助诊断.

4 实验环境

使用 MATLAB R2017b 进行实验代码的编写 及实验分析图的绘制,分别通过数据集的分析、功能 性磁共振图像的预处理、AAL 模板匹配、多频脑功 能网络的构建、脑网络多频融合图核的计算以及阿 尔茨海默病诊断准确率的优化这几个方面进行实 验,并且通过实验验证了提出方法能够明显提高阿 尔茨海默病的诊断准确率.

4.1 数据集

实验共获取了两组功能性磁共振数据,分别来 自 ADNI 公开数据库(http://adni.loni.usc.edu)和 OASIS公开数据库(http://www.oasis-brains.org). ADNI 数据库是由首席研究员 Weiner 博士领导的 一个非营利性组织,于 2003 年推出,ADNI 数据库 的主要目标是测试 MRI、PET、其它生物标记物以 及临床检验和神经心理学评估是否可以结合起来进 行 MCI 和早期 AD 进展的测量.OASIS 数据库是 一个旨在为科学界免费提供神经影像数据集以供研 究的组织,它通过编译和自由分发这种多模态数据 集,促进基础和临床神经科学的未来研究.实验中选 用了 OASIS 数据库中的 OASIS-3 数据库,它包含 的是正常衰老人群和阿尔茨海默病患者大脑的纵向 神经影像学、临床、认知和生物标记物数据集.

(1)第一组实验数据来自 ADNI 数据库,共获 取了 214 例静息态功能性磁共振数据,其中包括 107 例患有阿尔茨海默病的病人和 107 例正常对照 组,并且为了避免同一样本多次扫描数据对实验结 果的影响,只选取了同一样本的单次扫描数据,对每 个数据样本采集了 140 张序列图,且全部样本采用 Philips 3.0T 扫描仪获取.图像的 X,Y 像素间距分 别为 3.3125 mm,翻转角度为 80°,脉冲序列为 GR, 切片厚度为 3.31 mm, TE=30 ms, TR=3.0 s,其他 数据详情如表 1 所示.

表 1 ADNI 第一组数据集详情

数据集	样本数(男/女)	年龄	体重/kg
AD	49/58	72 ± 17	89.3±30.5
NC	53/54	70.5 \pm 15.5	80.9 \pm 28.3

(2) 第二组实验数据来自 OASIS-3 数据库,共 获取了 726 例功能性磁共振数据,其中包括 326 例 阿尔茨海默病患者和 400 例正常对照组,并且只选 取了同一样本的单次扫描数据.在选取的全部样本 中,所有人均为非西班牙裔,并全部采用 Siemens 3.0T 扫描仪进行扫描,对于所有扫描,使用了 16 通 道头部线圈,其它数据详情如表 2 所示.

表 2 OASIS 第二组数据集详情

数据集	样本数(男/女)	年龄	身高/in	体重/lbs
AD	171/155	78.5 ± 16.6	73.6 ± 16	178 ± 65
NC	207/193	75.9 \pm 15.8	74.5 \pm 18	175 ± 61

4.2 多频脑网络的构建

在多频脑网络的构建过程中,分别对获取到的 AD和NC两组数据集使用统计参数映射软件包 (Statistical Parametric Mapping Software Package, SPM12)进行时间片校正和头动校正来完成对fMRI 图像的预处理.在预处理过程中,首先对每个样本中 的序列图进行扫描层间采集时间延迟的校正,使一 个TR中各层的获取时间相同;而后进行头动校正, 消除头部不由自主的轻微运动带来的影响;最后,对 图像进行滤波平滑处理,消除由于设备的原因以及 人体的生理活动带来的高频噪声影响,使得图像分 频后的频率小于 0.34 Hz.

通过提出的多频脑网络的构建方法,对两组数 据集中的数据进行多频脑网络的构建,其中以将 fMRI图像分为5个频段为例,表示出正常人与阿 尔茨海默病患者的脑区间功能连接关系,这种连接 模式如图3、图4所示.在已经建立的多频脑功能网 络基础上,由文献[16]可知经过小波变换后,在 0.03~0.06 Hz(第4频段)的低频范围内,构建的脑 功能网络的小世界属性最为显著,在 0.01~0.03 Hz (第5频段)范围内这种属性略有下降,但在 0.007~ 0.01 Hz(第6频段)范围内小世界属性开始有了明 显的降低,这说明分频后的图像在第4,5 频段下可 以更好地表示大脑中脑区之间的功能连接关系.为 了验证最佳频段个数的选择,在小波变换过程中选 择将图像分别分为3,4,5,6,7个频段进行实验并选 择具有最高分类精度的频段个数.在脑功能网络连 接密度的选择中,由文献[29]可知当脑功能网络的 连接密度在[20%,75%]时分类效果最好,因此设置 比较互信息值时的阈值 T=0.2, T=0.3, T=0.4,T=0.5, T=0.6, T=0.7 阈值化多频段的连接网络 来获取多频脑网络,并通过实验选取多频脑网络的 平均连接密度符合[20%,75%]之间的最优结果.





4.3 阿尔茨海默病的诊断

在阿尔茨海默病的诊断过程中采用核极限学习 机分类器进行诊断,首先采用提出的脑网络多频融 合图核的方法对任意两个分频段后的多频脑功能网 络进行计算得到每个频段下的图核,并形成每个频 段下的图核矩阵;然后将其分别分配权重系数并进 行线性组合得到一个多频融合图核矩阵;最后采用 基于核极限学习机的分类方法,根据式(8)将线性组 合后得到的多频融合图核函数替换到核 ELM 中的 核函数来进行 AD 的诊断. 多核学习大多用来学习核极限学习机分类器中 的其它参数,在此通过网格搜索的方法来学习得到 多核学习中分类效果最优的权重系数μ_m,并根据 式(6)得到线性组合后的多频融合图核,将此多频融 合图核放入到核极限学习机的核函数中进行分类, 最终得到优化后的权系数,从而得到具有最优分类 效果的多频融合图核,同时对在分类的过程中采用 十折交叉验证得到的结果进行分类性能指标的评价 及诊断结果的分析,基于核极限学习机的分类方法 实现并优化了对阿尔茨海默病患者的诊断.

5 实验分析

在利用多频融合图核方法对阿尔茨海默病患者 进行诊断的实验中,分别分析了构建多频脑功能网 络时对脑网络分频的频段个数,划分脑功能网络的 子网组时每个子网的规模 h,计算脑网络多频融合 图核时对称半正定矩阵的幂迭代的次数 l 以及构建 多频脑网络时的阈值 T 对分类精度的影响,通过控 制变量分别取不同的参数变量值来寻找具有最优分 类效果的参数值,如表 3 所示.

表 3 实验参数取值

参数名称	参数变量
频段个数	3 4 5 6 7
子网规模 h	1 2 3 4
幂迭代次数 l	4 5 6 7 8
阈值 T	0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7

表中加粗参数为采用多频融合图核方法进行实 验得到的分类精度最高的参数值,观察上表可知,当 对脑功能网络分频时的频段个数为5,构建脑功能 网络的子网组时的子网规模 h=2 以及构建多频脑 网络时的阈值 T=0.4 时的分类结果最好,对于构 建脑网络多频融合图核时对称半正定矩阵的幂迭代 次数 l,通过两组数据集进行实验分析可知其分类 精度随幂迭代次数 l 的变化也有所波动,但在不同 取值情况下其分类结果基本保持平稳,说明分类精 度随幂迭代次数 l 的变化是鲁棒的,且在大多数情 况下,l 取值为 6 时结果最优.

5.1 分类性能

为了对比提出的脑网络多频融合图核方法的 分类性能的优越性,本文比较了现阶段常用的一些 图核方法,分别是 Shervashidze 等人^[30]提出的 Weisfeiler-Lehman 子树核、Weisfeiler-Lehman 最 短路径核和 Weisfeiler-Lehman 边核(将其分别表示 为WL-subtree、WL-shortestpath 和WL-edge),以 及接标等人^[21]提出的基于时域信号构建的脑功能 网络的新型图核方法.此外,将直接提取脑功能网络 节点的聚类系数等节点特征进行阿尔茨海默病与正 常对照组分类的方法作为 Baseline 方法,并分别将 这些不同的图核方法用在核 SVM 与核 ELM 分类 器上进行阿尔茨海默病患者与正常对照组的分类, 比较每种图核方法在不同分类器上所表现的分类性 能,表 4、表 5 分别给出了在两组数据集下采用不同 方法进行实验的分类结果.

表 4	第一组数	据集上不	同方法在不同	司分类器下的	的分类性能
	大 社	八米現	<u> </u> ///	協咸庄/0/	<u></u> 赴 已 南 / 0/

方法	分类器	精确度/%	敏感度/%	特异度/%
De e elime	核 SVM	57.50	60.00	55.00
Dasenne	核 ELM	60.00	60.00	60.00
WI day	核 SVM	60.00	70.00	50.00
w L-edge	核 ELM	62.50	75.00	50.00
1171 1	核 SVM	60.00	65.00	55.00
wL-snortestpath	核 ELM	62.50	70.00	55.00
WI L	核 SVM	65.00	70.00	60.00
WL- subtree	核 ELM	67.50	75.00	60.00
脑网络的团技	核 SVM	70.00	75.00	65.00
脑网络的图核	核 ELM	72.50	75.00	70.00
夕城融合团坊	核 SVM	77.50	80.00	75.00
夕殃陬首皆肉	核 ELM	82.50	85.00	80.00

表 5 第二组数据集上不同方法在不同分类器下的分类性能

方法	分类器	精确度/%	敏感度/%	特异度/%
Deseline	核 SVM	64.49	65.00	64.04
Dasenne	核 ELM	65.89	67.00	64.91
WI adam	核 SVM	65.42	67.00	64.04
wL- edge	核 ELM	67.29	69.00	65.79
WI shouts the th	核 SVM	66.82	68.00	65.79
w L-snortestpath	核 ELM	68.22	69.00	67.54
WI subture	核 SVM	67.29	68.00	66.67
WL- Subtree	核 ELM	68.69	70.00	67.54
脑网络的团技	核 SVM	70.56	71.00	70.18
脑网络的图核	核 ELM	73.36	74.00	72.81
夕崎融入团坊	核 SVM	81.78	81.00	79.82
多则融合图核	核 ELM	84.58	85.00	84.21

通过两组数据集在两种分类器上采用不同方法 进行实验,由表4、表5中可以看出,脑网络多频融 合图核的分类性能都远远好于几种对比的方法,在 两组数据集上,脑网络多频融合图核的方法在核 ELM 上的分类精度分别为 82.50% 和 84.58%, 在 核 SVM 上的分类精度分别为 77.50% 和 81.78%; 而与之对比的最好方法为脑网络的图核方法,这种 方法在两组数据集中通过核 ELM 进行实验的分类 精度分别为 72.50%和 73.36%,通过核 SVM 进行 实验的分类精度分别为 70.00%和 70.56%. 由此可 知,与对比方法的最好结果相比较,提出方法的辅助 诊断准确率在两种数据集上分别提高了 13.79%和 15.29%,同时通过核 ELM 与核 SVM 相比较的结 果可以看出,不同的方法在不同的数据集上核 ELM 的分类效果都优于核 SVM 的分类效果. 实验结果 表明提出的脑网络多频融合图核的方法可以在脑网 络相似性的计算中得到更好的结果,从而可以更好 地进行 AD 患者的辅助诊断.

其次,为了进一步证明提出方法的有效性,在分 类效果较好的核 ELM 上对比两组数据集下不同方 法,并画出两组数据下不同方法进行实验的 ROC 曲线,结果如图 5、图 6 所示.



图 5 第一组数据集下各种方法的 ROC 曲线





通过上图的 ROC 曲线可以直观地观察到脑网 络多频融合图核方法具有最好的性能,体现了提出 方法的优越性,并且通过实验可以知道在第一组数 据集中,对比的方法中最好的结果有着 0.78 的 AUC 值,而脑网络多频融合图核有 0.87 的 AUC 值;在 第二组数据集中,对比的方法中最好的结果有着 0.76 的 AUC 值,而脑网络多频融合图核有 0.88 的 AUC 值,这也说明了提出方法在阿尔茨海默病的辅 助诊断中的准确性和有效性.

5.2 频段个数的影响

为了验证提出方法中将 fMRI 图像分频段所产 生的最优结果,分别将 fMRI 图像分成 3,4,5,6,7 个频段用于脑网络多频融合图核的计算,并分别将 不同频段个数得到的融合图核用于核 ELM 分类器 中进行 AD 和 NC 的分类,子网规模大小 h 和阈值 T 均取表 4 中的最优值,l 取在大多数情况下结果 最优的值 l=6来进行验证,图 7 表示两组数据集下 不同频段个数对分类精度的影响.





由图 7 可知,在其他参数选取最优值的前提下, 当频段个数为 5 时对 AD 的诊断准确率最高,在两 组数据集下其分类精度分别为 82.50%和 84.58%, 当频段个数为 4 时的分类精度略小于频段个数为 5 时的最高准确率,其分类精度分别为 80.00%和 81.31%,而其他频段个数的分类精度则远小于最高 分类精度.这是由于小波变换对图像进行分频的处 理是逐层对低频部分进行分解,且大脑的功能连接 大多体现在低频部分,并且在频率为 0.01 Hz ~ 0.06 Hz 的范围内具有最突出的功能连接属性,当 频率开始小于 0.01 Hz 时,这种属性开始减弱,因此 导致分频的频段个数为 4 或 5 时分类结果较好,在 其他频段时的分类精度会有明显的降低.

5.3 单一频率的影响

通过实验分析可知对脑网络进行分频时的频段 个数为5时的分类结果最优,为了评价单一频率下 每个频段给实验结果带来的影响,将图像分为5个 频段后分别以每个频段的结果构建脑功能网络并计 算其图核,在两组数据集中进行实验,得到的分类精 度如图8所示.



图 8 两组数据集下单一频率的分类精度

通过图 8 可以看出在前三个频段下分类精度较低,在第 4 频段时结果骤增达到最高分类精度,在第 一、二组数据集上分别为 72.50%和 73.83%,并在 第 5 频段时有所下降,且每个单一频率下的分类结 果都小于融合多个频段得到的结果,进一步验证了 提出方法的有效性.

5.4 参数的影响

在提出的脑网络多频融合图核的诊断方法中, 存在着三个可变的参数:幂迭代次数 *l*、子网规模 *h* 以及阈值 *T*,其中幂迭代次数 *l* 表示在构建多频融 合图核时计算对称半正定矩阵所需幂迭代的次数, 子网规模 *h* 表示计算相似性函数过程中构建子网组 时每个子网的规模大小,T表示构建多频脑网络过 程中比较互信息值时设定的阈值,为了评价这三个 参数在 AD 的辅助诊断过程中对分类性能的影响, 分别依次选用不同的参数值来计算每个参数对分类 精度的影响.

由于图像分为 5 个频段时分类精度最高,因此 选择将 fMRI 图像分为 5 个频段,然后测试使用子 网规模大小 h(h=1,2,3,4)和阈值 T(T=0.2,0.3,0.4,0.5,0.6,0.7)不同取值时幂迭代次数 l 对 AD 与 NC 分类结果的影响,在实验过程中,分别保持 两个参数 h 和 T 不变,则两组数据集中参数 l 对 AD 进行诊断的分类精度的影响如图 9 所示.





由图 9 可知,当构建子网时的子网规模 h 和构 建脑网络时的阈值 T 的值保持不变时,观察到在对 阿尔茨海默病进行诊断时,随着幂迭代次数 l 值的 变化,其准确率的变化幅度较为平缓,且在两组数据 集中每个子网规模 h 的取值下,不同幂迭代次数 l 所对应的分类精度的最大差异不超过 3.0%,这说 明提出的多频融合图核的方法对阿尔茨海默病进行 诊断的准确率随幂迭代次数 l 的变化是鲁棒的,并 且综合两组数据集下子网规模 h 和阈值 T 的所有 不同取值下的实验结果可以看出,在大多数情况下 *l*=6的分类结果最优.

其次,判断构建多频脑网络时与互信息值进行 比较的阈值 T(T=0.2,0.3,0.4,0.5,0.6,0.7)不 同取值时,子网规模 h 对使用提出的多频融合图核 方法进行阿尔茨海默病诊断的分类精度的影响,由 于实验结果表明的分类精度随幂迭代次数 l 的变化 是鲁棒的,且参数 l 取 6 时的分类结果多为最优结 果,因此将幂迭代次数 l 取值为 6,分别保持两个参 数 l 和 T 不变进行实验,则两组数据集中参数 h 对 分类精度的影响如图 10 所示.



图 10 两组数据集中参数 h 对分类精度的影响

由图 10 可知,当阈值 T 和幂迭代次数 l 值保持 不变时,分类精度随子网规模 h 值变化的差异较大, 也就是分类精度受参数 h 值的影响较大,由于子网 规模 h 决定了构建子网组时每组子网的规模大小, 因此脑功能网络的局部拓扑特性对图核的计算有着 重要的影响,但无论参数 T 和 l 取值如何,h 值取 2 时的分类结果最好.

最后,当保持子网规模 h 与幂迭代次数 l 值不 变时,判断子网规模 h(h=1,2,3,4)在不同取值下 阈值 T 对阿尔茨海默病诊断结果的影响,将幂迭代 次数 l 仍取值为 6,则两组数据集下参数 T 对分类 精度的影响如图 11 所示.

由图 11 可知,当子网规模 h 和幂迭代次数 l 值 保持不变时,分类精度随阈值 T 的变化也产生了较 大的差异,说明分类精度受参数 T 值的影响同样较 大.由于阈值的取值不同会导致脑功能网络的连接 密度发生变化,当阈值过大或过小时,脑网络连接密 度会超出可以得到最好分类精度的[25%,75%]的 区间范围,因此相应阈值进行实验得到的分类精度 会产生明显的下降,但无论参数 h 和 l 取值如何,T 取 0.4 时诊断结果最优.



图 11 两组数据集中参数 T 对分类精度的影响

因此,由图 11 可知在提出的脑网络多频融合图 核方法中子网规模大小 h 值和阈值 T 值的选择极 为重要.通过观察上图还可以看到使用脑网络多频 融合图核的方法进行分类时,分类精度在大多数情 况下仍高于使用对比的基于时域信号构建脑网络的 图核方法进行分类所得到的分类精度,这也进一步 表明了提出方法的优越性.

6 总 结

针对已有图核大多是建立在基于时域信号的脑 网络之上,忽略了大脑信号在多个频段下的差异的 问题,提出了脑网络多频融合图核来进行阿尔茨海 默病的诊断,它既从多频段的角度构建了脑网络,充 分考虑了大脑不同频段下的频域信息,又保留了不 同频段下脑网络的局部拓扑特性,融合了多频段的 大脑活动信息以及图核所包含的结构信息,通过大 量的实验证明,提出的脑网络多频融合图核能够更 加全面地保留大脑活动的信息,提高了对阿尔茨海 默病患者辅助诊断的准确性.进一步的工作将在图 核方法中融入深度特征进行阿尔茨海默病的诊断.

参考文献

- [1] He Xiaoxi, Qin Wen, Liu Yong, et al. Abnormal salience network in normal aging and in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Human Brain Mapping, 2014, 35(7): 3446-3464
- [2] Tijms B M, Wink A M, De H W, et al. Alzheimer's disease: Connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. Neurobiology of Aging, 2013, 34(8): 2023-2036
- [3] Gizewski E R. Functional brain imaging. Der Radiologe, 2016, 56(2): 148-158
- [4] Atluri G, Iii M D, Lim K O, et al. The brain-network paradigm: Using functional imaging data to study how the brain works. Computer, 2016, 49(10): 65-71
- [5] Wu Di, Zhou Yuchen, Xiang Jing, et al. Multi-frequency analysis of brain connectivity networks in migraineurs: A magnetoencephalography study. Journal of Headache & Pain, 2016, 17(1): 1-10
- [6] Bhavsar R, Daveya N, Sun Yi, et al. An investigation of how wavelet transform can affect the correlation performance of biomedical signals: The correlation of EEG and HRV frequency bands in the frontal lobe of the brain//Proceedings of the 11th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies. Funchal, Portugal, 2018, 4: 139-146
- [7] Koenig T, Prichep L, Dierks T, et al. Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Neurobiology of Aging, 2005, 26(2): 165-171
- [8] Mansurul B, Mohammad A H. Representing graphs as bag of vertices and partitions for graph classification. Data Science and Engineering, 2018, 3(2): 150-165
- [9] Xu Lixiang, Niu Xin, Xie Jin, et al. A local-global mixed kernel with reproducing property. Neurocomputing, 2015, 168, 190-199
- [10] Rodriguez N, Cabrera G, Lagos C, et al. Stationary wavelet singular entropy and kernel extreme learning for bearing multi-fault diagnosis. Entropy, 2017, 19(10): 541
- [11] Huang Guangbin, Zhou Hongming, Ding Xiaojian, et al. Extreme learning machine for regression and multiclass classification. IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part B: Cybernetic, 2012, 42(2): 513-529
- [12] Li B, Rong X, Li Y. An improved kernel based extreme learning machine for robot execution failures. The Scientific World Journal, 2014, 2014(1): 906546
- [13] Guo H, Li Y, Xu Y, et al. Resting-state brain functional hyper-network construction based on elastic net and group lasso methods. Frontiers in Neuroinformatics, 2018, 12: 25
- [14] Fabrizio V, Francesca M, Giuseppe C, et al. Cortical brain connectivity evaluated by graph theory in dementia: A correlation study between functional and structural data. Journal of Alzheimers Disease, 2016, 127(3): e124

- [15] Hojjati S H, Ebrahimzadeh A, Khazaee A, et al. Predicting conversion from MCI to AD using resting-state fMRI, graph theoretical approach and SVM. Journal of Neuroscience Methods, 2017, 282: 69-80
- [16] Achard S, Salvador R, Whitcher B, et al. A resilient, lowfrequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. Journal of Neuroscience, 2006, 26(1): 63-72
- [17] Vishwanathan S V N, Schraudolph N N, Kondor R, et al. Graph kernels. Journal of Machine Learning Research, 2008, 11(2): 1201-1242
- [18] Cui X, Xiang J, Guo H, et al. Classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal controls with subnetwork selection and graph kernel principal component analysis based on minimum spanning tree brain functional network. Frontiers in Computational Neuroscience, 2018, 12: 31
- [19] Narayanan A, Meng G, Yang L, et al. Contextual Weisfeiler-Lehman graph kernel for malware detection//Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks. Vancouver, Canada, 2016: 4701-4708
- Shrivastava A, Li Ping. A new space for comparing graphs// Proceedings of the IEEE/ACM International Conference on Advances in Social Networks Analysis and Mining. Beijing, China, 2014: 62-71
- [21] Jie Biao, Zhang Dao-Qiang. The novel graph kernel for brain networks with application to MCI classification. Chinese Journal of Computers, 2016, 39(8): 1667-1680(in Chinese) (接标, 张道强. 面向脑网络的新型图核及其在 MCI 分类上

的应用. 计算机学报, 2016, 39(8): 1667-1680)

- [22] Shi J, Zheng X, Li Y, et al. Multimodal neuroimaging feature learning with multimodal stacked deep polynomial networks for diagnosis of Alzheimer's disease. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 2018, 22(1): 173-183
- [23] McCrackin L. Early detection of Alzheimer's disease using deep learning//Proceedings of the 31st Canadian Conference on Artificial Intelligence. Toronto, Canada, 2018: 355-359
- [24] Kazemi Y, Houghten S K. A deep learning pipeline to classify different stages of Alzheimer's disease from fMRI data// Proceedings of the IEEE Conference on Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology. Saint Louis, USA, 2018, 1-8
- [25] Ciganovic N, Beaudry N J, Renner R. Smooth max-information as one-shot generalization for mutual information. IEEE Transactions on Information Theory, 2014, 60(3): 1573-1581
- [26] Yin Z, Li J, Zhang Y, et al. Functional brain network analysis of schizophrenic patients with positive and negative syndrome based on mutual information of EEG time series. Biomedical Signal Processing & Control, 2017, 31: 331-338

- [27] Liu C J, Huang C F, Huang R Y, et al. Solving reality problems by using mutual information analysis. Mathematical Problems in Engineering, 2014, 2014(1): 1-5
- [28] Schölkopf B, Smola A. Learning with Kernels. London, UK: MIT Press, 2002; 2165-2176
- [29] Zanin M, Sousa P, Papo D, et al. Optimizing functional



WANG Xin-Lei, Ph. D. candidate. Her current research interests include medical informatics and databases.

WANG Zhi-Qiong, Ph. D., associate professor. Her main research interests include medical image processing, health big data analysis, data mining and deep learning.

Background

Recent years, diagnosis for Alzheimer's disease has been a hot topic in the area of data management, data mining and computer aided diagnosis. It is combined with complex network analysis and machine learning in the diagnosis. In the complex network, brain functional networks are often used to describe the information of brain activity. However, in the existing achievements, brain networks are mostly constructed based on signal matching in the time domain, which ignores the differences in brain activity information at various frequency bands. Therefore, the multi-frequency brain network model was proposed in this paper. Furthermore, machine learning method cannot be applied to the data in the form of graphs directly. Therefore, we define the similarity between two graphs by the method of graph kernel, and then design the multi-frequency fused graph kernel. In addition, the machine learning methods are widely used in many areas. In the diagnosis process of Alzheimer's disease, since the kernel-based extreme learning machine algorithm is a singlelayer feedforward neural network algorithm, it has better performance than SVM or similar classification accuracy with SVM compared with the support vector machine method but

network representation of multivariate time series. Scientific Reports, 2012, 2(630): 1-6

[30] Shervashidze N, Schweitzer P, Leeuwen E J V, et al. Weisfeiler-Lehman graph kernels. Journal of Machine Learning Research, 2011, 12(3): 2539-2561

WANG Zhong-Yang, Ph. D. candidate. His current research interests include medical informatics and databases.

XIN Jun-Chang, Ph. D., professor. His main research interests include big data management and analysis, sensed data management, uncertain data management and computer aided diagnosis.

GU Yu, Ph. D., professor. His main research interests include Internet of things data management, graph data management, distributed computing and big data analysis.

has faster calculation speed. Therefore, an aided diagnosis of Alzheimer's disease using a kernel-based ELM method is proposed in this paper. Overall, the proposed multi-frequency fused graph kernel of brain network can get the best results and improve the diagnostic accuracy by 13. 79% and 15. 29% compared to the best results of the comparison method on the two data sets respectively. We can see from the results that the multi-frequency fused graph kernel can describe the similarity between brain networks more accurately according to the structural information and multi-frequency information of the brain functional networks.

This project is supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 61472069, 61402089, 61872070), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (Nos. N180101028, N180408019, N171605001, N161602003, N160601001), the China Postdoctoral Science Foundation (Nos. 2019T120216, 2018M641705), the CETC Joint Fund and the Open Program of Neusoft Institute of Intelligent Healthcare Technology, Co. Ltd. (NRIHTOP1802). These projects aim to solve problems related to graph query, similarity calculation and classification.