

基于 AlexNet 模型的 AD 分类

张柏雯, 林 岚, 吴水才

(北京工业大学生命科学与生物工程学院, 北京 100124)

摘要: 阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)一经发现难以逆转,早期诊断对延缓 AD 的病程发展非常重要. 虽然深度卷积网络近年来在图像识别领域有着大量突出的表现,但将从自然图像中训练得到的二维经典的深度网络直接运用到三维的结构磁共振影像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)上进行 AD 疾病状态的分类还存在一些问题. 基于 194 例 AD、123 例晚期轻度认知障碍(late mild cognitive impairment, LMCI)与 105 例正常老化(normal control, NC)的 sMRI,运用特征迁移学习的方法,从经典的深度卷积模型——AlexNet 中提取各阶段受试者的图像特征,并对所提特征进行三维重组,再运用最大池化、主成分分析等方式降维,并运用向前序列选择方法对各分类组进行特征选择,最后运用支持向量机建立分类模型,实现 AD、LMCI 与 NC 的分类. 在 AlexNet 的三、四、五层卷积层,AD 与 NC 的分类准确率分别为 89.93%、91.28%、87.25%,AD 与 LMCI 的分类结果分别为 80.77%、76.92%、78.21%,NC 与 LMCI 的分类结果分别为 72.46%、75.45%、73.65%. 结果证明,通过经典卷积网络获得的特征,经过三维重组,能够较好地实现 AD 分类.

关键词: AlexNet; 三维特征重组; 阿尔兹海默症(AD); 结构磁共振图像; 迁移学习; 特征提取

中图分类号: R 445.2

文献标志码: A

文章编号: 0254-0037(2020)01-0068-07

doi: 10.11936/bjtxb2018070029

Efficient Alzheimer's Disease Classification Based on AlexNet Model

ZHANG Baiwen, LIN Lan, WU Shuicai

(College of Life Science and Bioengineering, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) generally results in irreversible brain damages. Early diagnosis of disease plays an important role in preventing the progression of AD. Deep convolutional neural networks (CNN) have achieved prominent performance in the field of natural image recognition, while some problems exist in applying a classic CNN model on 3D MRI for AD classification. To address these issues, with 194 AD subjects, late mild cognitive impairment (LMCI) 123 subjects and 105 normal control (NC) subjects, a hybrid computational strategy was proposed based on a pre-trained AlexNet CNN model and sMRI for AD classification. The feature presentation of pre-trained network was efficiently transferred to AD classification task by using transfer learning, 3D features reconstruction, feature reduction using Max pooling and principal component analysis (PCA), and selection feature using sequential forward search and (SFS) method. Then, support vector machines (SVM) was applied to classification. The classification accuracy values on conv3, conv4, conv5 layers of AlexNet were 89.93%, 91.28%, and 87.25% of AD/NC, respectively, 80.77%, 76.92%, and 78.21% of AD/LMCI, respectively, 72.46%, 75.45%, and 73.65% of NC/LMCI, respectively. Results show that

收稿日期: 2018-07-23

基金项目: 北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金资助项目(L182010),北京市教委计划一般项目(KM201810005033),
国家科技支撑计划课题(2015BAI02B03)

作者简介: 张柏雯(1988—),女,博士研究生,主要从事深度学习在神经影像方面的研究, E-mail: zbwrhj@126.com

通信作者: 林 岚(1974—),男,副教授,主要从事神经影像方法学方面的研究, E-mail: lanlin@bjut.edu.cn

features extracted from a classic CNN model and their 3D reconstruction can achieve good performance on AD classification.

Key words: AlexNet; 3D features reconstruct; Alzheimer's disease (AD); structural magnetic resonance imaging (sMRI); transform learning; feature extract

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是最为常见的神经退行性疾病。随老龄化趋势, 预计到 2050 年, 全球 AD 患者将达到 1.6 亿^[1]。目前 AD 的发病机制尚不明确, 一经发现难以逆转。但 AD 一般具有较长的临床前期, 若能在 AD 早期发现并及时做出正向的治疗干预, 将有可能延缓 AD 的发病时间^[2]。轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是介于 AD 与正常老化 (normal control, NC) 的一种中间状态, MCI 患者被认为是 AD 患病的高危人群^[3]。但老年人的认知退化程度与临床表现常存在特异性^[4], 单凭认知量表测量难以准确区分。结构磁共振图像 (structural magnetic resonance imaging, sMRI) 因其对脑部组织解剖结构显像的高分辨率, 且具有无创、图像易获取等优势, 被广泛用于 AD 的早期诊断中。

深度卷积神经网络 (convolutional neural networks, CNN) 近年来在图像识别领域表现突出, 逐渐被运用于医学图像领域的研究中^[5]。相比于传统机器学习算法需要手工特征提取, 深度学习的方法不但能够发现一些潜在的疾病特征, 同时减少了手工提取感兴趣区的人为因素, 避免或减少了模型构建前的预处理步骤, 提高了工作效率^[6]。由于 sMRI 是三维的影像模态, 最合适的研究方法是直接建立三维的 CNN 模型。但总体来说, 三维的 CNN 模型目前还不是特别成熟。在深度学习时代, 数据至少与算法一样重要, CNN 需要大量的数据进行预训练。神经影像的样本数目远小于自然图像的数目。三维的 CNN 模型必须在模型复杂度和训练收敛性之间做一个权衡, 难以充分发挥三维模型的优势。Hosseini-Asl 等^[7]运用自编码器与三维 CNN 结合的方法进行 AD 分类预测, 在 AD 与 NC 中取得了 97.6% 的分类准确率。尽管该模型取得了优异的性能, 但它需要将三维体素块输入自编码器进行大量训练, 得到预训练好的卷积核后再输入三维的 CNN 模型中。这种网络训练的方式, 存在训练复杂度高、模型深度较浅的问题。另一种可行的方法是借鉴在 ImageNet 举办的大规模视觉识别挑战赛 (ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge, ILSVRC) 中

脱颖而出的经典网络, 如 AlexNet^[8]、GoogleNet^[9]等, 来进行 AD、MCI 与 NC 的分类研究^[10]。Sarraf 等^[11]将功能磁共振成像 (function MRI, fMRI) 和 sMRI 转换为二维的图像切片后分别输入 LeNet-5^[12] 和 GoogleNet 中, 通过对经典网络模型的迁移训练实现对 AD 与 NC 分类。该方法在 fMRI 中获得了 94.32% 的准确率, 在 sMRI 分类准确率中最高一组达到 98.7%。但该方法的一个严重缺陷是没有考虑到同一受试者的二维 sMRI 切片间存在很高的空间相关性, 同时 fMRI 二维切片也存在时间和空间相关性。这样, 预测集和验证集图像间有很高的相关性, 实际的分类模型并不能很好地解释 AD 的分类结果。吕鸿蒙等^[13]运用 AlexNet 及增强 AlexNet 网络模型, 在 AD 与 NC、AD 与 MCI、MCI 与 NC 的分类中分别取得了 94.70%、97.10%、80.62% 的准确率。但该研究同样也存在没有考虑 sMRI 空间相关性的问题。

在 ILSVRC 出现的经典模型中学习的权重可用于初始化其他数据集的模型, 并显著提高性能。本文基于 NC、MCI 和 AD 的 sMRI 和 CNN 中的经典模型 AlexNet, 运用迁移学习的方法提取图像特征, 再进行三维特征重组, 之后结合机器学习的方法建立分类模型, 实现 AD、MCI 及 NC 的分类。

1 材料与方法

1.1 研究对象及数据获取

本研究受试对象为 422 名年龄在 55~90 岁的老年人, 数据均来自于阿尔兹海默症神经影像学计划 (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) 数据库 (<http://adni.loni.usc.edu/>)。采用的是 ADNI-1 阶段的延续“ADNI 重大计划项目” (ADNI Grand Opportunities, ADNI-GO) 与 ADNI-2 阶段的 AD、晚期 MCI (late MCI, LMCI) 与 NC 受试者的基线 (baseline, 即第 0 个月) sMRI 数据^[14]。受试者均无抑郁等精神疾病, 并根据 ADNI 的要求接受跟踪随访的数据采集, 每次受试均接受简易精神量表 (mini-mental state examination, MMSE) 及临床痴呆评测表 (clinical dementia rating, CDR) 评测。实验对象具体特征如表 1 所示。

表1 实验对象特征

Table 1 Characteristics of the subjects

病程阶段	试验对象个数	性别(男/女)	年龄/岁	教育水平/a	CDR/分	MMSE/分
NC	194	90/104	72.4 ± 4.9	16.4 ± 2.3	0	29.2 ± 2.1
LMCI	123	67/56	72.1 ± 5.5	16.4 ± 2.1	0.5	27.4 ± 1.8
AD	105	59/46	74.4 ± 6.2	16.0 ± 2.5	1.0	22.9 ± 2.0

数据集采集设备均为 Philips 3.0T MRI 扫描设备,研究所需图像为三维磁化快速梯度回波成像 MPRAGE, TR = 6.8 mm, TE = 3.1 mm, FOV: RL = 204 mm; AP = 240 mm; FH = 256 mm, 扫描层厚为 1.2 mm, 层数为 170, 体素为 1 mm × 1 mm × 1.2 mm.

1.2 AlexNet 网络结构

本研究中特征迁移学习使用的基础网络模型为 AlexNet, 结构如图 1 所示. AlexNet 为 8 层网络结构, 前 5 层为卷积层, 后 3 层为全连接层, 其中前 2 层卷积和第 5 层卷积后均跟随池化层, 每一个卷积层均采用 ReLU 激活函数^[8]. 大小为 227 × 227 的

RGB 三通道图像输入 AlexNet, 分别经过了卷积、ReLU、池化、归一化过程. 其中第 1 层卷积过程的卷积核大小为 11 × 11, 步长为 4; 池化采用为重叠池化, 设置步幅为 2、池宽为 3 的滑动窗口. 第 2 层卷积过程的卷积核为 5 × 5, 步长为 1, 池化方式与第 1 层一致. 经过上述过程, 在第 2 层的输出大小变为了 13 × 13 × 256. 之后的 3 个卷积层均采用卷积核大小为 3 × 3, 步长为 1. 在第 5 层卷积后跟随 1 次池化, 池化方式与前 2 层相同. 经过 5 次卷积计算, 可将图像的特征进行抽象, 往往能表达出具有分类特征的信息. 各层具体的网络参数如表 2 所示.

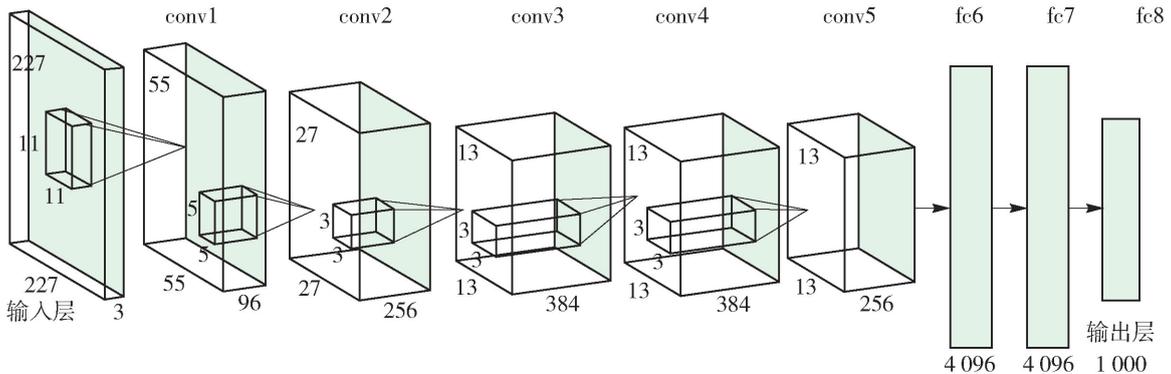


图1 AlexNet 网络结构

Fig. 1 Structure of AlexNet

表2 AlexNet 网络参数

Table 2 Network parameters of AlexNet

类型	表示	输入大小	卷积核	步长	输出
输入层	input data	227 × 227 × 3	NA	NA	227 × 227 × 3
卷积层	conv1	227 × 227 × 3	11 × 11	4	55 × 55 × 96
池化层	pool1	55 × 55 × 96	3 × 3	2	27 × 27 × 96
卷积层	conv2	27 × 27 × 96	5 × 5	1	27 × 27 × 256
池化层	pool2	27 × 27 × 256	3 × 3	2	13 × 13 × 256
卷积层	conv3	13 × 13 × 256	3 × 3	1	13 × 13 × 384
卷积层	conv4	13 × 13 × 384	3 × 3	1	13 × 13 × 384
卷积层	conv5	13 × 13 × 384	3 × 3	1	13 × 13 × 256
池化层	pool5	13 × 13 × 256	3 × 3	2	6 × 6 × 256
全连接层	fc6	6 × 6 × 256	6 × 6	1	4 096
全连接层	fc7	4 096	1 × 1	1	4 096
全连接层	fc8	4 096	1 × 1	1	1 000

1.3 图像预处理

前人研究显示灰质萎缩是早期 AD 与 NC 区分

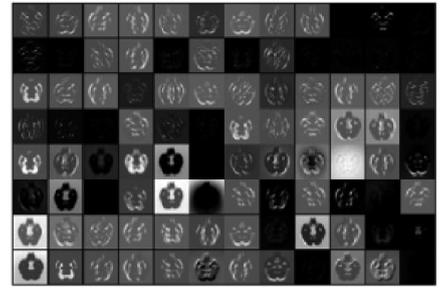
的重要依据^[15], 本研究中应用体素形态学 (voxel-base morphometry, VBM) 的方法, 基于受试者全脑的

灰质密度图而进行分析^[16]. 全脑的灰质密度图在 Matlab2015b (the mathworks, Sherborn, US) 中运行通用工具包 SPM-12 (statistical parametric mapping, London, UK) 完成^[17]. 主要步骤有: DICOM 至 img + hdr 的格式转化; 将所有受试者的图像空间标准化到统一模板; 再将脑组织进行分割, 提取灰质信息; 运用 Dartel 工具箱^[18] 将每位受试者图像依次迭代, 与前一次生成的灰质模板进行配准, 之后将所有配准后的图像平均得到新的模板, 直到得到最优模板. 再将所有灰质图像标准化到最优模板, 灰质平滑设置半高宽为 8 mm 的高斯平滑核. 经过调制后的灰质密度图, 体素值就反映了相应的灰质密度信息.

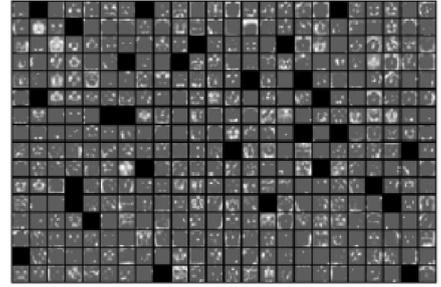
AlexNet 的输入图像尺寸为 227×227 的 RGB 三通道. 经过上述灰质密度图的生成步骤后, 对每位受试者图像均进行插值、剪切与填充等步骤, 以符合 AlexNet 的网络输入需求. 本文采用的是横断位图像输入网络模型的方式, 考虑到 AD 与 LMCI 多发生于海马、内嗅皮质区、颞中回等区域, 由于 SPM-12 生成灰质密度图的过程中, 预处理过的图像在 z 轴横断面上、下均存在着空白区域, 靠近 z 轴上端保留着少部分脑皮层区域、下端保留着小脑邱体, 这些区域对 AD 与 LMCI 分类并不敏感. 为了降低后续分类中特征维度远远大于特征数对分类模型精度带来的影响, 将这些空白区域与不敏感区域舍去, 最终保留每位受试者在横断面的 65 层图像信息, 再将所有图像分别转换为 RGB 三通道的伪彩图.

1.4 基于 AlexNet 的迁移学习特征提取

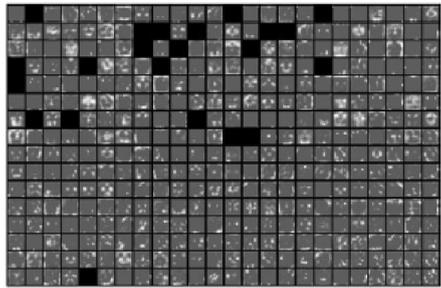
特征提取运行环境为: Ubuntu14.04, CAFFE 深度学习平台, 配置 CUDA 8.0 环境, GPU 为 Tesla k20c, 内存为 64 GB. 将图像输入预先训练好 AlexNet 模型, 设置相对应的参数, 进行逐层特征提取. 如图 2 为一幅灰质图像输入 AlexNet 模型后提取特征可视化后的示意图. 根据特征迁移学习的原理^[19], 靠近输入层的前端卷积层一般反映出的是图像的边缘、纹理等信息, 如图 2(a); 靠近全连接层的后端卷积层一般反映的是图像细节信息, 这些中能抽象出具有代表性的分类特征. 在 AlexNet 中一般认为 conv3、conv4、conv5 三个卷积层能用作之后的分类提取^[18], 如图 2(b) ~ (d). 将每位受试者的图像按照 z 轴从上到下的顺序依次输入 AlexNet 提取特征, 根据 AlexNet 模型的参数, 如表 2 所示, 即每一层图像在 conv3、conv4 的特征维度为 $13 \times 13 \times 384$, conv5 特征维度为 $13 \times 13 \times 256$, 将每位受试者的特征变量按照原 65 层排列顺序重新组成一组三维特征.



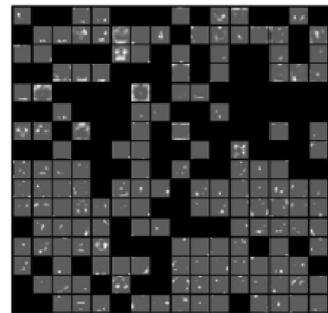
(a) conv1特征可视化



(b) conv3特征可视化



(c) conv4特征可视化



(d) conv5特征可视化

图 2 AlexNet 各层特征提取示例

Fig. 2 Example for feature extract using AlexNet model

经过重组后的特征, 每位受试者在 conv3 和 conv4 的特征维度都达到 140 万维以上 ($65 \times 13 \times 13 \times 384$), 而在后续分类中, 每组的样本总量不足 400 例, 这样的特征维度不但远远大于样本总量, 而且存在过多的冗余信息, 无疑会对后续分类造成维度灾难^[20]. 因此对特征选用与 AlexNet 中一样尺寸的池化方法.

1.5 特征降维与选择

需要对 AD 与 NC、AD 与 LMCI、LMCI 与 NC 三

组分别进行二分类。conv3、conv4 和 conv5 虽然都能反映出输入图像的细节信息,但是具体在哪一层有更好的表现,在不同研究中并无定论,所以本研究将 conv3、conv4 和 conv5 的特征均作为下一步的分类特征。在上述重叠池化降维后,虽然维度相较提取时的已有大幅降低,但相对于每个分类组的个数仍处于特征数远远大于分类样本数量,因此本研究分类模型构建首先进行了特征降维,再经过特征选择,最后构建分类器分类。

具体方法步骤如下。

步骤 1 运用主成分分析(principal component analysis, PCA)对各个分类组的原始特征进行降维。PCA 能通过线性或非线性组合的方法构造相关特征,使原始的高维特征映射到低维,保留最重要的特征信息,可以从多元事物中更好地解析出主要的影响因素^[21]。PCA 主要计算过程有:读取各分类集数据;去均值、计算协方差矩阵;计算特征向量及特征值,并按照特征值大小排序;再根据各个主成分累计的贡献率大小选取主成分,从而得到降维后的矩阵。

步骤 2 运用序列前向搜索(sequential forward search, SFS)特征选择。虽然经上一步骤所保留的特征已按照贡献率大小排名,但并不能说明贡献率高的特征对于接下来的分类器训练最佳。因此接下来选用 SFS 的方法在每个 PCA 后的分类组的训练集中分别进行特征选择。SFS 通过自上而下的搜索找到最佳特征,是一种“只出不进”的贪心算法^[22]。根据各组别受试者的实际个数,选择每组别随机化后合适数量的受试者作为 SFS 特征选择及之后分类器的训练集。SFS 主要计算过程有:首先从空集开始;当遇到最佳分类特征时更新特征子集;重复上述过程,直到目标子集数量达到设定的个数为止;在实际选择特征时,能通过最终的特征目标子集的误分比率的最低值来确定哪些特征及多少个特征个数作为后续特征分类的训练集最佳。

步骤 3 运用支持向量机(support vector machines, SVM)构建特征分类器。使用 LIBSVM 工具包^[23],设置线性核函数对各分类组分别进行分类。每组选用与上述 SFS 算法一致的子集作为训练集,其余受试者均为测试集。最后,统计 SVM 的分类结果,对整体模型设计进行评估。

2 结果

首先,将 conv3、conv4 和 conv5 的各分类组进行 PCA 降维,保留贡献度在前 95% 的特征。经过 PCA

后,所有分类组的特征个数均小于受试者的个数。但是贡献度的排名并不能等同于分类信息的排名,如图 3 所示,在 conv3 中 AD 与 LMCI 分类组,图 3(a)显示第一主成分的贡献率也只占到 13%,排名的前 50 个主成分占到的主成分贡献率也不足 50%。由图 3(b)可以看出,AD 与 LMCI 并无明显的分界,说明即便第一主成分与第二主成分也不具有较强的分类敏感性。所以需要在训练集进行 SFS 的特征选择,AD、LMCI 与 NC 每组分别选择随机化后的 75 例受试者作为训练集,其余均作为测试集,各组分类集与测试集的个数如表 3 所示。根据各分类组的 SFS 错误分类比率,大约在第 20 个特征时,错误分类率达到最低,且误分比率相对稳定。conv3 中 AD 与 LMCI 分类组中 SFS 错误分类比率的统计图如图 4 所示。所以对 3 个分类组 SFS 均选取 20 个特征作为下一步分类器构建。

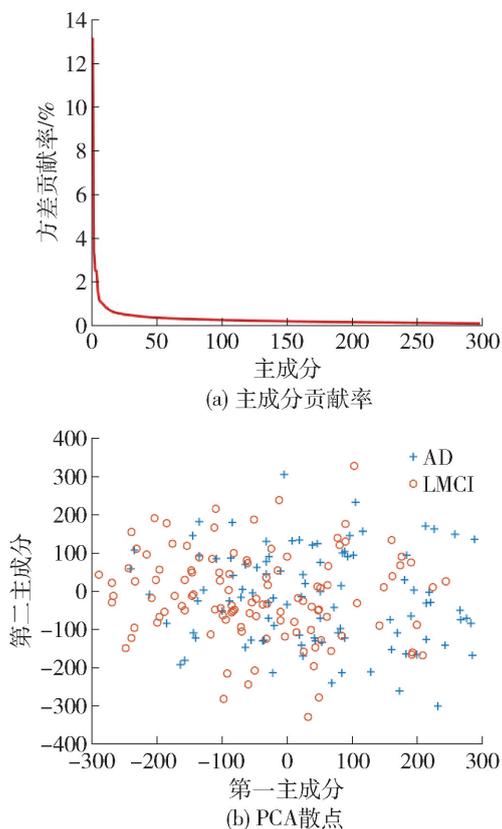


图 3 PCA 特征分析

Fig. 3 PCA features analysis

表 3 训练集与测试集

Table 3 Organization of training set and testing set

分类组别	训练集/例	测试集/例
AD/NC	75/75	30/119
AD/LMCI	75/75	30/48
NC/LMCI	75/75	119/48

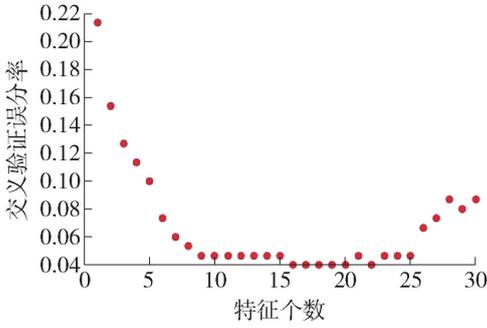


图 4 SFS 错误分类比率

Fig. 4 Misclassification error rate of SFS

将 SFS 选择出的各分类组的特征作为 SVM 分类器的输入,得到 conv3、conv4 和 conv5 的各个分类组的分类结果,如表 4 所示. 实验结果评价采用准确率 (Accuracy)、灵敏度 (Sensitivity) 与特异性 (Specificity) 3 项作为模型评价指标. 其定义为

$$Accuracy = \frac{n_{TP} + n_{TN}}{n_{TP} + n_{TN} + n_{FP} + n_{FN}} \quad (1)$$

$$Sensitivity = \frac{n_{TP}}{n_{TP} + n_{FN}} \quad (2)$$

$$Specificity = \frac{n_{TN}}{n_{TN} + n_{FP}} \quad (3)$$

式中: n_{TP} 为真阳性 (true positive) 在 AD 与 NC、AD 与 LMCI 的分类中,为被准确识别出的 AD 样本个数;在 LMCI 与 NC 的分类中,表示准确识别的 LMCI 样本个数.

表 4 各组二分类结果

Table 4 Result of binary classification %

分类组别	层名称	准确率	灵敏度	特异性
AD/NC	conv3	89.93	86.87	90.76
	conv4	91.28	83.33	93.28
	conv5	87.25	83.33	88.24
AD/LMCI	conv3	80.77	70.00	87.50
	conv4	76.92	63.33	85.42
	conv5	78.21	76.67	79.17
NC/LMCI	conv3	72.46	68.75	73.95
	conv4	75.45	68.75	77.31
	conv5	73.65	66.67	78.99

n_{FP} 为假阳性 (false positive) 在 AD 与 NC、AD 与 LMCI 的分类中,为 AD 受试者被划分为了 NC 或 LMCI 组的样本个数;在 LMCI 与 NC 的分类中,为 LMCI 划分到了 NC 组的样本个数.

n_{FN} 为假阴性 (false negative) 在 AD 与 NC、AD 与 LMCI 的分类中,为 NC 或 LMCI 受试者被划分为了 AD 组的样本个数;在 LMCI 与 NC 的分类中,为 NC 划分到了 LMCI 组的样本个数.

n_{TN} 为真阴性 (true negative) 在 AD 与 NC、LMCI 与 NC 的分类中,为被准确识别出的 NC 样本个数,在 AD 与 LMCI 的分类中为准确识别出的 LMCI 样本个数.

3 结论

1) 由表 4 的二分类结果表明,通过迁移学习提取图像特征再进行三维重组的方式,对于 AD、LMCI 与 NC 之间的分类是一种可行的方法. 对 conv3、conv4 与 conv5 三个卷积层分别进行了分类,经方差分析,得到 $p=0.97 (p > 0.05)$,说明 conv3、conv4 与 conv5 三层在分类结果的差异不具有统计学意义.

2) sMRI 本身是三维图像,任何一个扫描层都可能与其上下层的扫描信息存在着重要的关联. 将三维图像转成二维,再使用深度学习网络训练的方法,并不会将每位受试者的信息作为一个整体. 这样训练集和测试集间存在高度相关,结果并不具有实际意义. 三维卷积网络由于神经影像数量的限制,并不能充分发挥三维卷积网络的特性,而且训练比较复杂. 本研究中,基于经典的二维卷积网络模型,通过三维特征组合的方式,将每位受试者看作一个整体而构建分类模型,取得了较好的分类结果.

3) 研究中也还存在一些缺陷. 更深、更广的深度模型是近期 CNN 领域研究的方向. 与 AlexNet 相比,VGG-16、ResNet、GoogleNet 等网络模型在网络宽度更宽、在网络深度上更深、模型结构更加复杂^[24],它们非常可能会为 AD 分类提供更好的结果. 与前人用深度学习方法在 AD、MCI 与 NC 分类研究中的结果对比,本研究的方法并未在实验结果中有明显的改进. 一个可能的原因可能是采用了迁移学习的算法来提取图像的通用特征,特征并没有为神经影像进行优化,后续的研究中将通过经典网络进行微调训练来进一步提高模型性能.

参考文献:

[1] NORTON S, MATTHEWS F E, BARNES D E, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data [J]. The Lancet Neurology, 2014, 13(8): 788-794.

[2] HOLTZMAN D M, MORRIS J C, GOATE A M.

- Alzheimer's disease: the challenge of the second century [J]. *Science Translational Medicine*, 2011, 3(77): 77.
- [3] PETERSEN R C, CARACCILOLO B, BRAYNE C, et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution [J]. *Journal of Internal Medicine*, 2014, 275(3): 214-228.
- [4] 林岚, 张柏雯, 王婧璇, 等. 认知储备在大脑老化中的研究进展[J]. *医疗卫生装备*, 2017, 38(9): 93-98.
LIN L, ZHANG B W, WANG J X, et al. Research advance of cognitive reserve in brain aging [J]. *Chinese Medical Equipment Journal*, 2017, 38(9): 93-98. (in Chinese)
- [5] LITJENS G, KOOI T, BEJNORDI B E, et al. A survey on deep learning in medical image analysis [J]. *Medical Image Analysis*, 2017, 42: 60-88.
- [6] XU Y, MO T, FENG Q, et al. Deep learning of feature representation with multiple instance learning for medical image analysis [C] // *International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*. Piscataway: IEEE, 2014: 1626-1630.
- [7] HOSSEINI-ASL E, KEYNTON R, EL-BAZ A. Alzheimer's disease diagnostics by adaptation of 3D convolutional network [C] // *International Conference on Image Processing (ICIP)*. Piscataway: IEEE, 2016: 126-130.
- [8] KRIZHEVSKY A, SUTSKEVER I, HINTON G E. ImageNet classification with deep convolutional neural networks [C] // *Advances in neural information processing systems (NIPS)*. Nevada: Massachusetts Institute of Technology Press, 2012: 1097-1105.
- [9] SZEGEDY C, LIU W, JIA Y, ET AL. Going deeper with convolutions [C] // *Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. Piscataway: IEEE, 2015: 1-9.
- [10] 张柏雯, 林岚, 吴水才. 深度学习在轻度认知障碍转化与分类中的应用分析[J]. *医疗卫生装备*, 2017, 38(9): 105-111.
ZHANG B W, LIN L, WU S C. Application of deep learning to mild cognitive impairment conversion and classification [J]. *Chinese Medical Equipment Journal*, 2017, 38(9): 105-111. (in Chinese)
- [11] SARRAF S, TOFIGHI G. DeepAD: Alzheimer's disease classification via deep convolutional neural networks using MRI and fMRI [J]. *BioRxiv*, 2016. doi: <https://doi.org/10.1101/070441>.
- [12] EL-SAWY A, HAZEM E L B, LOEY M. CNN for handwritten Arabic digits recognition based on LeNet-5 [C] // *International Conference on Advanced Intelligent Systems and Informatics*. Berlin: Springer, 2016: 566-575.
- [13] 吕鸿蒙, 赵地, 迟学斌, 等. 基于增强 AlexNet 的深度学习的阿尔茨海默病的早期诊断 [J]. *计算机科学*, 2017, 44(增刊1): 50-60.
LV H M, ZHAO D, CHI X B, et al. Deep learning for early diagnosis of Alzheimer's disease based on intensive AlexNet [J]. *Computer Science*, 2017, 44(Suppl 1): 50-60. (in Chinese)
- [14] WEINER M W, VEITCH D P, AISEN P S, et al. 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception [J]. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2015, 11(6): e1-e120.
- [15] BUSATTO G F, GARRIDO G E J, ALMEIDA O P, et al. A voxel-based morphometry study of temporal lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiology of Aging*, 2003, 24(2): 221-231.
- [16] ASHBURNER J, FRISTON K J. Voxel-based morphometry—the methods [J]. *NeuroImage*, 2000, 11(6): 805-821.
- [17] ASHBURNER J. Computational anatomy with the SPM software [J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2009, 27(8): 1163-1174.
- [18] ASHBURNER J. A fast diffeomorphic image registration algorithm [J]. *NeuroImage*, 2007, 38(1): 95-113.
- [19] HOO-CHANG S, ROTH H R, GAO M, et al. Deep convolutional neural networks for computer-aided detection: CNN architectures, dataset characteristics and transfer learning [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2016, 35(5): 1285.
- [20] FRÖBERG C E. Intrinsic dimension estimation: advances and open problems [J]. *Information Sciences*, 2016, 328(4): 26-41.
- [21] KUNCHEVA L I, FAITHFULL W J. PCA feature extraction for change detection in multidimensional unlabeled data [J]. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, 2014, 25(1): 69-80.
- [22] GUYON I, ELISSEEFF A. An introduction to variable and feature selection [J]. *Journal of Machine Learning Research*, 2003, 3(3): 1157-1182.
- [23] CHANG C C, LIN C J. LIBSVM: a library for support vector machines [J]. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology (TIST)*, 2011, 2(3): 27.
- [24] JU C, BIBAUT A, VAN DER LAAN M. The relative performance of ensemble methods with deep convolutional neural networks for image classification [J]. *Journal of Applied Statistics*, 2018, 45(15): 2800-2818.