

基于 3D-PCANet 的阿尔兹海默病辅助诊断

李书通 肖 斌 李伟生 王国胤

(重庆邮电大学计算智能重庆市重点实验室 重庆 400065)

摘 要 深度学习在医疗辅助诊断上发挥着越来越重要的作用。然而,深度学习在辅助诊断的过程中,常常会遇到数据标签不足的问题。研究了以非监督深度学习的思想来解决数据标签不足的问题,提出了一种非监督学习方法——3D-PCANet,以对阿尔兹海默病症的 MRI 图像进行计算机的辅助诊断。该方法使用三维的 MRI 图像作为数据源。实验结果显示,3D-PCANet 算法在阿尔兹海默病诊断中实现了良好的分类效果。

关键词 深度学习,迁移学习,卷积神经网络,阿尔兹海默病的诊断

中图分类号 TP301

文献标识码 A

Diagnosis of Alzheimer's Disease Based on 3D-PCANet

LI Shu-tong XIAO Bin LI Wei-sheng WANG Guo-yin

(Chongqing Key Laboratory of Computational Intelligence, Chongqing University of Posts and Telecommunications, Chongqing 400065, China)

Abstract Deep learning technologies play more and more important roles in computer aided diagnosis (CAD) in medicine. However, they always face the problem that insufficient labeled data is available for deep learning methods to learn the millions of weights. This paper took the idea of non-supervised to solve the problem on limited labeled labels, and proposed a 3D-PCANet method from aspects of unsupervised deep learning for computer aided AD prediction on limited labeled MRI image. Simultaneously, full 3-D view of MRI images are used in the proposed methods. Experimental results show that the proposed method achieves promising performance in AD prediction.

Keywords Deep learning, Transfer learning, Convolutional neural network, Alzheimer's disease prediction

1 引言

阿尔兹海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种精神疾病,潜伏期很长,随着时间的推移病症会慢慢恶化,患者神经元被逐步破坏,使其记忆和认知能力也逐步下降,最终导致死亡。全球有三千万人正在忍受着阿尔兹海默病的痛苦,随着预期寿命的增加,病症患者预计到 2050 年将增加 3 倍^[1]。虽然当前有许多治疗的药物,但药物的功效只能减缓病症的恶化^[19],尚没有药物可以完全治疗阿尔兹海默病或者完全阻止病症的恶化^[4]。医学证实,在患病早期,病人会出现轻度认知障碍的情况,它介于正常状态和患病状态之间,被称为 MCI (Mild Cognitive Impairment),当前诸多研究寄希望于患者处于 MCI 阶段时能够及时发现,然后采取有效措施来防止病情的进一步恶化。因此,对 AD 的早期诊断显得尤为重要,如何判断患者处于病症的何种阶段成为当前研究的重点。

近年来,随着神经影像技术的飞速发展,人们可以无创地检查脑部结构和脑部代谢的变化。通过 AD 和 MCI 患者的疾病进展和治疗效果之间的关联,使用神经影像学的方法可以有效预测患者处于哪个阶段。神经影像成像技术,如核磁共振成像(MRI)^[18]、功能磁共振和扩散张量成像等技术常被用于获取阿尔兹海默病的生物标记。研究表明,各种成像技

术中,核磁共振成像是临床中最规范和应用最广泛的成像方式之一^[16]。

深度学习在医学图像中的应用受到学术界的广泛关注,而且医学图像的分类一直是国内外学者的主要研究方向之一。深度学习的模型包括卷积神经网络(Convolution Neural Networks, CNN)和深度信念网络(Deep Belief Network, DBN)等,其中 CNN 被广泛应用于学习图像数据的深层特征。近年来, CNN 在许多领域获得了较好的表现,不仅在图像识别^[9]和语音识别^[14]领域率先打破了分类的记录,而且在预测潜在药物分子活性^[10]方面,也打败了其他的机器学习模型。CNN 在医学图像诊断方面也受到了较大的关注,文献[5]最先尝试利用自编码器从 MRI 图像中学习特征来用于阿尔兹海默病的诊断,该方法使用自编码器学习到的参数作为卷积层滤波器的权值。文献[13]通过使用 Softmax 函数搭建三层卷积神经网络分类器,来实现对 AD 的诊断。最近文献[7]也提出了 3D-CNN 的方法,通过提取 AD 病症生物标记物实现了病症的分类。在最新的研究中^[6],通过使用一种基础 CNN 的深层次方法,实现了向 AD 转换的过程中认知衰退的预测。

随着 CNN 技术在计算机辅助诊断 CAD(Computer Aided Diagnosis)上的不断发展,实现了从传统人工分析到计算机辅助分析的转换。但在辅助诊断的过程中,常常会遇到数

本文受国家自然科学基金(61572092),国家自然科学基金-广东联合基金(U1401252),国家重点研发计划(2016YFC1000307-3)资助。

李书通(1993—),男,硕士生,主要研究方向为医学图像处理;肖 斌(1982—),男,博士,副教授,主要研究方向为图像处理、模式识别及数字水印等, E-mail: xiaobin@cqupt.edu.cn; 李伟生(1976—),男,博士,教授,博士生导师,主要研究方向为智能信息处理与模式识别; 王国胤(1970—),男,博士,教授,博士生导师,主要研究方向为粗糙集、粒计算、数据挖掘、机器学习、神经网络、认知计算、模式识别等。

据标签不足的问题。本文以非监督的深度学习的思想来解决该问题,使用基于非监督的深度学习的方法 3D-PCANet 学习三维的 MRI 图像的深层次特征表达,以实现阿尔兹海默病患者(即 AD、MCI 和正常情况(Normal Cognitive, NC))MRI 图像的自动分类诊断。3D-PCANet 算法以传统的主成分分析(Principal Components Analysis, PCA)为基础,以非监督式特征提取的方法学习样本数据的深层次特征表达。使用 MRI 成像的 3D 数据作为数据源,通过得到更多的数据信息来实现对全三维 MRI 图像的自动分类诊断。

本文第 2 节阐述了 3D-PCANet 的理论基础与算法;第 3 节和第 4 节给出了实验过程和实验分析,并对实验的结果进行了讨论;最后总结全文。

2 3D-PCANet 的理论基础与算法步骤

本文采用三维的 MRI 图像作为阿尔兹海默病诊断的数据源,以 PCANet^[3]为基础,构建一种 3D-PCANet 方法来对阿尔兹海默病进行分析和诊断。3D-PCANet 的流程图如图 1 所示,主要步骤包括第一步 PCA 卷积、第二步 PCA 卷积和输出(哈希运算和直方图运算)。

1) 第一步 PCA 卷积阶段

给定 N 个不同的 $r \times s \times t$ 3D MRI 图像,对于第 i 个样本 $I_i \in \mathbb{R}^{r \times s \times t}$ ($i \in [1, N]$),以 $k_1 \times k_2 \times k_3$ 大小的片段截取每个像素,得到所有的重叠片段,将这些片段进行矢量化并组合为 $k_1 \times k_2 \times k_3$ 行和 $(r-k_1+1) \times (s-k_2+1) \times (t-k_3+1)$ 列的 X_i 矩阵,然后对所有样本进行同样处理后,得到:

$$X = [\bar{X}_1, \bar{X}_2, \dots, \bar{X}_N] \in \mathbb{R}^{k_1 k_2 k_3 \times N(r-k_1+1)(s-k_2+1)(t-k_3+1)} \quad (1)$$

其中, $\bar{X}_i \in \mathbb{R}^{k_1 k_2 k_3 \times (r-k_1+1)(s-k_2+1)(t-k_3+1)}$ ($i \in [1, N]$) 是对 X_i 向量化后并减去均值的向量。假设第一阶段 PCA 的滤波参数为 L_1 ,使用 PCA 算法对样本集进行计算,PCA 算法的表达式如下:

$$W_l^1 = \text{mat}_{k_1, k_2, k_3}(q_l(\mathbf{X}\mathbf{X}^T)) \in \mathbb{R}^{k_1 \times k_2 \times k_3}, l=1, 2, \dots, L_1 \quad (2)$$

其中, $\text{mat}(v)$ 表示将向量 $q_l(\mathbf{X}\mathbf{X}^T) \in \mathbb{R}^{1 \times k_1 k_2 k_3}$ 投影为 3D 矩阵 $W \in \mathbb{R}^{k_1 \times k_2 \times k_3}$ 的函数, $q_l(\mathbf{X}\mathbf{X}^T) \in \mathbb{R}^{1 \times k_1 k_2 k_3}$ 表示计算 $\mathbf{X}\mathbf{X}^T$ 的第 l 个主成分特征向量。

2) 第二步 PCA 卷积阶段

第二步 PCA 卷积的步骤和第一步类似。第 l 个第一步 PCA 卷积的输出表达式为:

$$I_i^l = I_i * W_l^1, I_i^l \in \mathbb{R}^{r \times s \times t}, i \in [1, N] \quad (3)$$

其中, $*$ 代表 3D 卷积过程。与第一步相同,截取所有重叠片段 I_i^l ,得到:

$$Y^l = [\bar{Y}_1^l, \bar{Y}_2^l, \dots, \bar{Y}_N^l] \in \mathbb{R}^{k_1 k_2 k_3 \times N(r-k_1+1)(s-k_2+1)(t-k_3+1)} \quad (4)$$

组合 Y^l 结果的矩阵为:

$$Y = [Y^1, Y^2, \dots, Y^{L_1}] \in \mathbb{R}^{k_1 k_2 k_3 \times L_1 N(r-k_1+1)(s-k_2+1)(t-k_3+1)} \quad (5)$$

第二步 PCA 算法的结果为 W_l^2 :

$$W_l^2 = \text{mat}_{k_1 \times k_2 \times k_3}(q_l(\mathbf{Y}\mathbf{Y}^T)) \in \mathbb{R}^{k_1 \times k_2 \times k_3}, l=1, 2, \dots, L_2 \quad (6)$$

其中, L_2 表示第二步 PCA 卷积的滤波参数。

3) 输出阶段

输出阶段包含两个步骤:哈希运算和局部直方图运算。首先对原始 3D 样本 I_i^l 二值化并进行加权处理,得到:

$$T_i^l = \sum_{l=1}^{L_2} 2^{l-1} H(L_i^l * W_l^2) \quad (7)$$

其中, $H(\cdot)$ 表示使用赫维赛德阶跃函数对特征值进行二值化。每个原始 3D 样本 I_i^l 对应的输出 T_i^l ($l \in [1, L_1]$) 可被分为 B 个块,对每个块分别进行直方图统计,然后将以上结果向量化:

$$f_i = [\text{Bhist}(T_i^1), \dots, \text{Bhist}(T_i^{L_1})]^T \in \mathbb{R}^{(2^{L_2})^{L_1} B} \quad (8)$$

其中, $\text{Bhist}(T_i^l)$ 表示分块及直方图统计, f_i 表示采用 3D-PCANet 提取第 i 个原始样本 I_i^l 的最终特征向量。

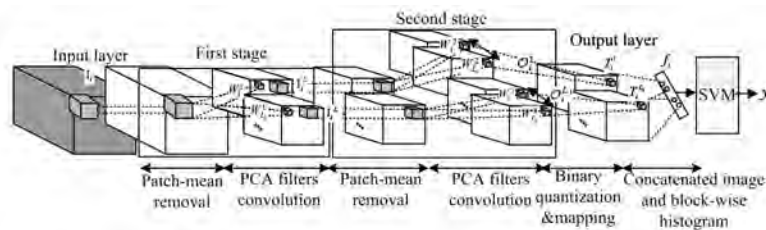


图 1 3D-PCANet 模型的流程图

通过以上 3 个步骤,三维 MRI 图像的深层次特征表达被提取出来。然后使用 SVM 对提取的特征向量进行分类,以实现阿尔兹海默病的诊断。

3 实验

3.1 ADNI 数据集

本文实验的数据来源于阿尔兹海默病神经影像学倡议(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)数据库¹⁾。ADNI 是由美国国立老年研究所(National Institute on Aging, NIA)、国家生物医学成像和生物工程研究所(National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, NIBIB)、

美国食物和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)及一些民营医药企业和非盈利组织于 2003 年创建的,目前已有 59 个数据采集点。ADNI 的主要目的是尽可能早地检测出 AD 疾病,并根据生物标志物来追踪疾病;研究发现最有效的早期阶段诊断方法,协助研究人员和临床医师制定新的治疗方法并观察其成效,以减轻临床实验的时间和成本。在本文的实验中,采集 1076 个受试者的 MRI 图像进行训练和测试。这些样本数据被分为 3 个类别:1) AD(Alzheimer's Disease),诊断结果为阿尔兹海默病(243 个样本);2) NC(Normal Cognitive),诊断结果为正常认知(307 个样本);3) MCI(Mild Cognitive Impairment),诊断结果为轻度认知障碍(525 个样本)。

¹⁾ <http://adni.loni.usc.edu/>

3.2 图像预处理

在数据分析的过程中,使用基于 MATLAB 平台的 SPM12(Statistical Parametric Mapping)软件,将所有 MRI 图像配准到同一个标准的脑模板上,以减小数据个体差异和噪声对实验结果的影响。SPM12 配置有加权图像的正电子密度模板和 7 阶 B 样条插值,其他参数设置为默认值;归一化之后的图像维度大小为 $79 \times 95 \times 79$ 。图 2 展示了归一化后的 MRI 图像的 3 个切面,其使用 MRICron^[11] 软件,通过调整图像中海马体中心的十字交叉位置得到。

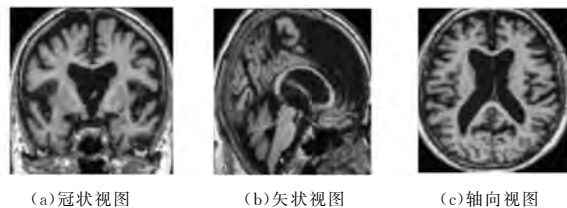


图 2 阿尔兹海默病 MRI 成像的 3 个切面

3.3 实验结果

实验中采用 5 折交叉验证方法,对于 1076 个样本数据,将样本数据分割为 5 个子样本,每个子样本占总数的 20%,其中一个单独的子样本用于测试,其他的 4 个子样本用于训练。交叉验证重复 5 次,可得到 5 个分类的正确率,将 5 个分类正确率的平均值作为分类的性能指标。实验采用两两分类方法(AD vs. NC, AD vs. MCI, MCI vs. NC)充分验证了不同分类对实验结果造成的影响。实验选择分类结果和 AUC (Area Under roc Curve)值作为诊断性能的指标。实验中使用 SVM 作为 3D-PCANet 方法的分类器,其中 SVM 使用线性核进行分类。3D-PCANet 的输出层是由二值化的哈希映射和直方图构成的完全线性结构,同时 3D-PCANet 方法提取的特征具有高纬度的特点,因此 SVM 使用线性核的分类器能够较大地缩短整个训练的过程,并且实现较高的识别率。惩罚系数 C 通过线性搜索获取^[2],该搜索是在 5 折交叉验证搜索中进行的,在进行线性搜索时, C 值的变化区间为 $-5 \sim 5$,增量为 0.5;随着 C 值的线性变化,当 AUC 值达到最高时,将此时的 C 值用于诊断分类。表 1 列出了 3D-PCANet 方法对于 AD/NC, AD/MCI 和 MCI/NC 的分类结果,图 3 给出了 ROC 曲线和 AUC 值。

表 1 3D-PCANet 实验的分类情况

方法	分类正确率
3D-PCANet with 3D MRI data	AD vs. MCI 82.53%
	AD vs. NC 83.95%
	MCI vs. NC 80.15%
	Average 82.21%

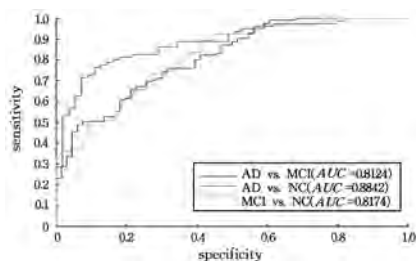


图 3 3D-PCANet 方法的 ROC 曲线

近年来,学者提出了许多关于阿尔兹海默病的诊断算法,由于这些算法使用了不同数据库和不同的预处理方法,直接

进行对比实验较为困难,因此筛选了在不同样本数量中表现较好的相关算法进行对比,表 2 列出了各算法的样本量和分类的结果。文献[8]通过使用高斯核的 SVM,将惩罚回归和数据重采样相结合,对数据提取特征并进行分类。文献[17]使用独立成分分析(Independent Component Analysis, ICA)进行特征提取,并与 SVM 算法相结合用于阿尔兹海默病的预测。文献[12]使用 Bagging 算法和 SVM 用于 AD/NC 的分类,使用 Boosting 算法的逻辑回归模型用于 MCI/NC 的分类。文献[16]通过提取局部密度块作为特征,并使用图的多示例学习技术用于样本的分类。文献[15]使用深度全链接网络和堆叠自编码器,实现了对阿尔兹海默病的诊断预测。

表 2 阿尔兹海默病预测诊断的方法的样本量和分类结果

方法	样本量	分类正确率
文献[8]	Baseline MRI; 198 AD, 409 MCI (pMCI and sMCI), 231 NC	Baseline MRI: AD vs. NC 87.9% pMCI vs. NC 83.2% pMCI vs. sMCI 70.4%
		75% of data in training set: AD vs. NC 78.4% MCI vs. NC 71.2% 90% of data in training set: AD vs. NC 85.7% MCI vs. NC 79.2%
文献[17]	202 AD, 410 MCI, 236 NC	AD vs. NC 89% MCI vs. NC 72%
文献[12]	56 AD, 60 MCI, 60 NC	AD vs. NC 88.8% pMCI vs. sMCI 69.6%
文献[16]	198 AD, 238 sMCI, 167 pMCI, 234 NC	AD vs. NC 87.76% MCI vs. NC 76.92%
文献[15]	65 AD, 67 cMCI, 102 ncMCI, 77 HC	

4 讨论

本文提出一种非监督的深度学习 3D-PCANet,用于阿尔兹海默病的诊断。该方法基于传统的 PCA 方法,通过非监督的方式学习数据之间的联系和特征,同时,该方法以全三维的 MRI 数据作为数据源,为 AD 的诊断提供了更多的病症数据信息,提高了分类正确率。3D-PCANet 方法中,AD/MCI 的 AUC 为 0.8124, AD/NC 的 AUC 为 0.8842, MCI/NC 的 AUC 为 0.8174,实现了平均 82.21% 的分类正确率。实验结果证明了本文提出的 3D-PCANet 算法的有效性。通过与当前主流的 AD 诊断方法作比较(见表 2),本文提出的 3D-PCANet 方法在“ADNI1; Screening 1.5T”库 1076 个样本中,在没有数据筛选和数据排除的情况下,分类的平均精度达到了 82.21%。然而,其他一些主流的 AD 诊断方法,只有通过筛选受试者的数量或者在特定图像集上选择数据,才能达到相同的分类结果。

结束语 随着 CNN 技术在计算机辅助诊断 CAD 上的不断发展,实现了从传统人工分析到计算机辅助分析的转换。但在辅助诊断的过程中,常常会遇到数据标签不足的问题。本文以阿尔兹海默病诊断为例,通过使用非监督的深度学习 3D-PCANet 来解决该问题。使用三维的 MRI 图像作为数据源,对阿尔兹海默病患者的 MRI 图像进行自动分类诊断。实验结果表明,在没有筛选排除的 ADNI 数据库中,所提方法实现了 82.21% 的分类正确率,证明了该方法的有效性,并且验证了非监督的深度学习方法能够作为有效的方法来解决计算机辅助诊断中数据标签不足的问题。

(下转第 156 页)

- method for exact recovery of corrupted low-rank matrices[OL]. <https://arxiv.org/abs/1009.5055>.
- [16] NASEEM I, TOGNERI R, BENNAMOUN M. Linear regression for face recognition [J]. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 2010, 32(11): 2106-2112.
- [17] TROPP J A, GILBERT A C. Signal recovery from random measurements via orthogonal matching pursuit [J]. *IEEE Transactions on Information Theory*, 2007, 53(12): 4655-4666.
- [18] OSBORNE M R, PRESNELL B, TURLACH B A. A new approach to variable selection in least squares problems [J]. *IMA Journal of Numerical Analysis*, 2000, 20(3): 389-403.
- [19] XU Y, ZHANG D, YANG J. A two-phase test sample sparse representation method for use with face recognition [J]. *IEEE Transactions on Circuits and Systems for Video Technology*, 2011, 21(9): 1255-1262.
- [20] MARTINEZ A, BENAVENTE R. The AR Face Database[R]. Purdue University, Computer Vision Center, West Lafayette, 1998.
- [21] PHILLIPS P J. The facial recognition technology (FERET) database[OL]. http://www.itl.nist.gov/iad/humanid/feret/feret_master.html.
- [22] YAO B, JIANG X, KHOSLA A, et al. Human action recognition by learning bases of action attributes and parts [C]// *International Conference on Computer Vision (ICCV)*. 2011: 1331-1338.
- [23] WAH C, BRANSON S, WELINDER P, et al. The caltech-ucsd birds-200-2011 dataset[OL]. <http://www.vision.caltech.edu/visipedia/CUB-200-2011.html>.
- [24] NILSBACK M E, ZISSERMAN A. Automated flower classification over a large number of classes [C]// *Sixth Indian Conference on Computer Vision, Graphics & Image Processing*, 2008 (ICVGIP'08). 2008: 722-729.
- [25] ABDI H, WILLIAMS L J. Principal component analysis[J]. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Stat.*, 2010, 2(4): 433-459.
- [26] SIMONYAN K, ZISSERMAN A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition [C]// *Proceedings of the International Conference on Learning Representations (ICLR)*. 2014.

(上接第 142 页)

参 考 文 献

- [1] BARNES D E, YAFFE K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence [J]. *Alzheimers & Dementia the Journal of the Alzheimers Association*, 2011, 10(9): 819.
- [2] CHANG C C, LIN C J. LIBSVM: A library for support vector machines [J]. *ACM*, 2011, 2(3): 1-27.
- [3] CHAN T H, JIA K, GAO S, et al. PCANet: A Simple Deep Learning Baseline for Image Classification? [J]. *IEEE Transactions on Image Processing*, 2015, 24(12): 5017-5032.
- [4] CLARK C M, DAVATZIKOS C, BORTHAKUR A, et al. Biomarkers for Early Detection of Alzheimer Pathology [J]. *Neurosignals*, 2007, 16(1): 11-18.
- [5] GUPTA A, MAIDA A S, AYHAN M. Natural Image Bases to Represent Neuroimaging Data [C]// *International Conference on Machine Learning*. 2013: 987-994.
- [6] CHOI H, JIN K H. Predicting Cognitive Decline with Deep Learning of Brain Metabolism and Amyloid Imaging [J]. *Behavioral Brain Research*, 2017, 344: 103-109.
- [7] HOSSEINI A S L, GIMEL'FARB G, ELBAZ A. Alzheimer's Disease Diagnostics by a Deeply Supervised Adaptable 3D Convolutional Network [J]. *Front Biosci*, 2018, 23: 584-596.
- [8] JANOUŠOVÁ E, VOUNOU M, WOLZ R, et al. Biomarker discovery for sparse classification of brain images in Alzheimer's disease [J]. *Neurology Neurosurgery Neurosciences*, 2012, 2012(2): 1-11.
- [9] KRIZHEVSKY A, SUTSKEVER I, HINTON G E. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks [J]. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2012, 25(2): 2012.
- [10] MA J, SHERIDAN R P, LIAW A, et al. Deep Neural Nets as a Method for Quantitative Structure-Activity Relationships [J]. *Journal of Chemical Information & Modeling*, 2015, 55(2): 263-274.
- [11] MRICron [OL]. <http://www.nitrc.org/projects/mricron>.
- [12] BATMANGHELICH N, TASKAR B, DAVATZIKOS C. A general and unifying framework for feature construction, in image-based pattern classification [C]// *Information Processing in Medical Imaging*. Springer, 2009: 423-434.
- [13] PAYAN A, MONTANA G. Predicting Alzheimer's disease: a neuroimaging study with 3D convolutional neural networks [J]. *arXiv*: 1502.02506v1.
- [14] SAINATH T N, MOHAMED A R, KINGSBURY B, et al. Deep convolutional neural networks for LVCSR [C]// *IEEE International Conference on Acoustics*. 2013: 8614-8618.
- [15] LIU S Q, LIU S D, CAI W D, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease with deep learning [C]// *2014 IEEE 11th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. IEEE, 2014: 1015-1018.
- [16] TONG T, WOLZ R, GAO Q, et al. Multiple instance learning for classification of dementia in brain MRI [J]. *Medical Image Analysis*, 2013, 16(Pt 2): 599-606.
- [17] YANG W L, LUI R L M, GAO J H, et al. Independent component analysis-based classification of Alzheimer's disease MRI data [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011, 24(4): 775-783.
- [18] WOLZ R, JULKUNEN V, KOIKKALAINEN J, et al. Multi-method analysis of MRI images in early diagnostics of Alzheimer's disease [J]. *Plos One*, 2011, 6(10): e25446.
- [19] YIANNPOULOU K G, PAPAGEORGIOU S G. Current and future treatments for Alzheimer's disease [J]. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2013, 6(1): 19-33.