



Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



Research
AI for Precision Medicine—Review

人工智能算法在精神疾病中的应用简述

刘光迪^{a,b,✉}, 李雨辰^{c,✉}, 张伟^{c,*}, 章乐^{a,d,*}

^a College of Computer and Information Science, Southwest University, Chongqing 400715, China

^b Library of Chengdu University, Chengdu University, Chengdu 610106, China

^c The Mental Health Center and Psychiatric Laboratory & the State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

^d College of Computer Science, Sichuan University, Chengdu 610065, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 January 2019

Revised 7 June 2019

Accepted 20 June 2019

Available online 28 August 2019

关键词

人工智能

精神疾病

神经影像学

摘要

为了研究精神疾病的病因和发病机制，各国开展了大量脑研究计划。尽管精神疾病是脑科学研究的重要部分，但精神疾病的诊断仍然依靠医生的主观经验，而非疾病的病理生理学指标。因此，为了开发有效的治疗方式和干预措施，我们迫切需要对重大精神疾病的病因和发病机制有一个清晰的认识。当前，人工智能（AI）技术在精神疾病的广泛应用方面发展迅速，但缺少对其进行系统化的总结和展望。因此，本研究简要回顾了用于研究精神疾病的三种主要观测技术，即磁共振成像（MRI）、脑电图（EEG）和基于体势学的诊断（与模式识别相关的AI算法）技术。最后，我们讨论了AI应用面临的挑战、机遇和未来的发展方向。

© 2020 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

1990年和2010年全球疾病负担研究[1]发现，精神障碍和物质滥用是造成以伤残调整生命年（DALY）衡量的第四大疾病负担的主要原因[2,3]，并且是导致全球范围内伤残的主要原因。

为了研究精神疾病的致病因素和发病机制[4]，同时增加对大脑的干预能力和提高对精神疾病的临床治疗水平，各国开展了大量脑研究计划[5]。如美国2013年推出的推进创新神经技术脑研究计划（Brain Research through Advancing Innovative Neuroethology initiative）[4]、欧盟2013年推出的人类大脑计划（Human Brain Project, HBP）[4]、日本2014年启动的脑库网络（Brain

Bank Network）项目[5]。我国也非常重视该领域的研究，并于2016年发布了“中国脑计划：脑科学与类脑研究”，该项目涵盖了大脑疾病的神经机制的基础研究和临床研究[6]。

尽管精神疾病是脑科学研究的一个重要领域，但是大多数精神病学专家仍然基于主观经验而不是通过病理生理学指标对该疾病进行诊断[7,8]。这可能会误诊及无法准确判断治疗路径。因此，我们迫切需要对重大精神疾病的病因和发病机制有一个清晰的认识，以便为大脑疾病开发有效的治疗和干预措施。

近年来，基于人工智能（AI）的应用已被迅速用于精神病学研究和诊断[9–15]。例如，Jan等[16]提出了一种用于监测抑郁症的AI系统，该系统可以预测贝克忧郁

* Corresponding author.

E-mail address: weizhanghx@163.com (W. Zhang), zhangle06@scu.edu.cn (L. Zhang)

These authors contributed equally to this work.

量表II (BDI-II) 中声音和视觉表达分数。另外, Wen等[17]基于多模态神经影像学提取了多种类型的灰-白质特征, 并使用多核学习分类器为每个特征的核函数分配权重。

然而, 目前尚无系统性的综述对AI在精神病学研究和诊断中的应用情况进行阐述。因此, 我们将对该部分内容进行简要阐述, 并对如何使用AI技术去探索精神疾病的生物标志物进行讨论。

2. 精神疾病诊断中与 AI 相关的主要技术

AI技术[18,19]正被逐步应用于精神疾病诊断。大脑结构和功能是精神疾病最重要的生物学表型和关键的诊断标志物[20]。因此, 使用AI技术可以获得用以表征不同精神疾病的详细信息, 从而对这些疾病进行诊断[16]。

图1描述了精神疾病研究中用于大脑观察的三种主要技术: 磁共振成像 (MRI)、脑电图 (EEG) 和基于体势学的诊断[21]的技术。接下来, 我们将讨论这些技术基于AI的相关应用。

2.1. 磁共振成像

MRI是用于研究行为和认知神经科学的主要技术, 因为该技术可以探测明显的精神异常, 而这些精神异常是计算机断层扫描 (CT) 技术所无法检测到的[22–25]。目前, 脑成像常用的AI技术包括多任务/多模式学习、分类、核心和深度学习方法[26], 这些方法有助于有效分析现有疾病数据、探索关键生物标志物和提高大脑疾

病的临床治疗能力[24,25]。尽管许多与AI相关的技术已经被应用到MRI [26–28], 但本节我们主要介绍被用于神经成像研究的卷积神经网络 (CNN) [29]和深度神经网络 (DNN) [30–32], 以阐明精神疾病的神经相关性 [30,33–36]。例如, Hosseini-Asl等[37]提出了一种新的自适应三维 (3D) 深度监督CNN, 该网络可以自动提取和识别阿尔茨海默病的特征、捕捉由阿尔茨海默病引起的变化, 以及利用这些网络对MRI图像进行分析和识别。此外, Koyamada等[38]使用DNN构建了一种主题传输解码器。该解码器是由人脑连接组计划 (HCP) 中的功能性MRI (fMRI) 数据集所训练的, 它具有比其他解码方法更高的解码精度。

目前, 虽然MRI是一种重要的精神疾病诊断工具, 但它仍存在几个主要的缺点。首先, MRI需要大量的计算机配置。其次, 它需要大量数据来优化模型的关键参数。第三, 它的成像过程耗时较长。因此, 如何改进现有的基于AI的应用来解决这些问题是MRI未来的重要研究方向。

2.2. 脑电图

目前, EEG信号对于理解人类大脑如何处理信息和诊断精神疾病是非常重要的, 我们可以通过检测和记录人类的EEG信号来完成神经系统疾病的诊断和治疗 [39]。与CT和MRI相比, EEG具有更高的时间分辨率 [40]。因此, 尽管EEG的空间分辨率有限, 但它仍然是一个有价值的研究和诊断工具, 特别是当特定的研究需要毫秒级的时间分辨率时, 如关于焦虑症、精神病和抑

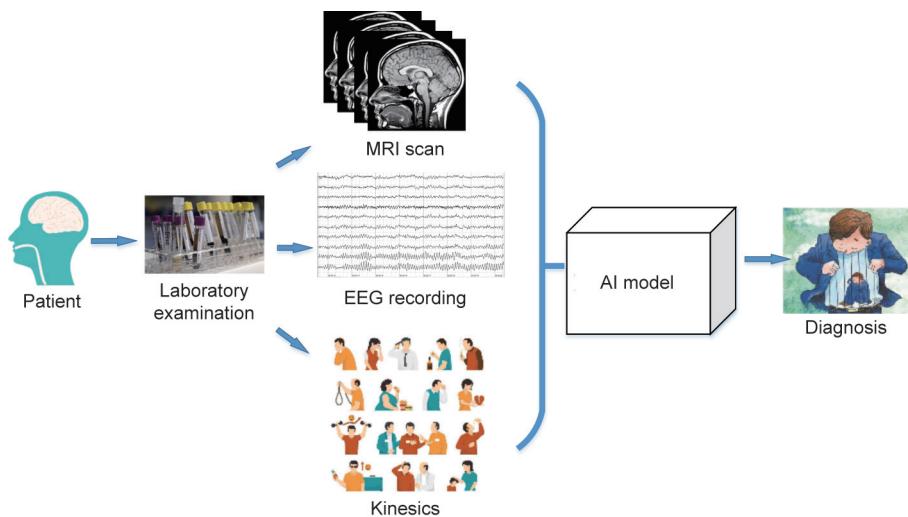


图1. 精神疾病的主要观察技术。

抑郁症的研究[41]。

在这里，我们重点描述了经典机器学习算法在EEG中的应用。由于EEG数据是用图形表示的，所以研究人员通常利用基于AI的模型来对其进行分析[42–45]。例如，Field和Diego [46]采用线性判别分析法处理EEG数据，并且在对正常患者和抑郁症患者进行分类时获得了67%的准确率。此外，Iosifescu等[47]采用支持向量机(SVM)对88名受试者额头上的8导联中点的静息状态EEG数据进行分类，分类准确率达70%。此外，Bisch等[48]采用逻辑回归(LR)对抑郁症的9导联EEG数据进行分类，分类准确率达83.3%。

尽管EGG可以简化数据采集过程，但其会造成信息丢失。更重要的是，EGG数据存在的大量未被挖掘的因素会导致分类决策出现大量噪声。因此，开发更适合EGG数据的机器学习模型是我们未来的主要研究方向。

2.3. 体势学

体势学数据（包括行为[49]、面部[50]等数据[48]）对于研究精神疾病的发病机制、发展转化和辅助诊断非常重要。AI技术被广泛应用于分析这些数据，以帮助诊断和预测精神疾病。

近几年，与AI相关的应用已被用于基于体势学的数据诊断[50–52]。例如，Wang等[53]提出了一种为视频数据建立概率面部表情轮廓的计算方法，该方法可以自动量化精神疾病患者（如精神分裂症）和健康对照组之间情感表达的差异[16]。Zhu等[54]采用深度学习算法实现了抑郁症的自动诊断，他们通过将平均绝对误差降低30.3%，显著提高了抑郁症的预测性能。此外，Kaletsch等[55]研究了重度抑郁障碍(MDD)患者与健康对照组在身体运动方面的情绪表达差异，并证明MDD患者比健康对照组更消极。

另外，Dhamecha等[56]提出了一种用于识别或验证伪装后的人脸的人机性能算法[57]。该方法通过自动定位特征描述符来识别伪装后的人脸图像，并对这些信息进行处理以提高匹配精度。实验结果表明，该算法不仅能在性能上优于现有的商用算法，而且能在匹配时对伪装的人脸图像进行评价。

总的来说，随着AI和精密医学的发展，体势学数据的采集和分析将变得更容易、更方便，且成本更低。体势学数据有助于提高模型的预测准确性和减少误诊率，以及有助于精神病学专家诊断和治疗精神疾病。

3. 人工智能算法

3.1. 贝叶斯模型

在AI中，朴素贝叶斯分类器(naïve Bayes classifier)[58–60]是一种基于贝叶斯定理和特征条件无关假设的分类方法，它是分类算法的一种通用术语。

在近期研究中，贝叶斯模型经常被用来诊断精神疾病。例如，计算精神病学的Strüngmann论坛(Strüngmann Forum on Computational Psychiatry)[61–63]建议使用贝叶斯推理来研究潜在原因（遗传学和社会学现象[15,64]）、潜在假设理论结构以及症状之间的关系[65]。此外，Grove等[66]采用贝叶斯模型比较法探讨了视觉整合与一般认知的关系。结果表明，贝叶斯模型不仅可以对疾病分类系统进行比较，并且能获取诊断组的一般心理病理信息。

3.2. 逻辑回归

在统计学中，逻辑斯谛模型[67,68]是应用最广泛的统计学模型，而且LR是一种重要的AI算法[68,69]。最近的研究经常使用LR模型来诊断精神疾病。例如，Hagen等[70]采用LR法评价了心理困扰与两种认知筛查工具之间的相关性。结果表明，基于绩效的评估可以减少心理困扰对认知筛查的影响。

此外，Barker等[71]采用多变量LR模型预测了30天内精神病患者再入院的情况。他们研究了一种更好的再入院预测方法，并找到了精神病患者再入院的重要预测因素。

Shen等[72]通过分类和回归树方法建立了一种风险分层模型以获得精神病共病的比值比(odds ratio, OR)，并采用LR法计算了有无边缘型人格障碍的受试者之间的精神共病的OR。

总之，LR模型的预测准确性很高，并且其在临幊上得到了广泛的应用。

3.3. 决策树

决策树[73]是一种类似于流程图的图表，该图表显示了一系列决策结果，包括随机事件结果和效用。决策树是监督分类学习中使用最广泛的算法之一。在AI算法中，决策树是一种预测模型，它代表了对象属性和对象值之间的一种映射关系。大多数现代决策树学习算法都采用基于纯度的启发式算法[74]。信息增益，即 $gain(D, X)$ ，定义如下[75,76]。

$$\text{gain}(D, X) = \text{info}(D) - \sum_x \frac{|D_x|}{|D|} \text{info}(D_x) \quad (1)$$

式中, D 是一组训练集; X 是某种属性; x 是属性 X 的取值; D_x 是 D 的子集, 由 $X=x$ 的实例组成; $\text{info}(D)$ 由下式定义。

$$\text{info}(D) = - \sum_{i=1}^m p_i \log_2(p_i) \quad (2)$$

式中, p_i 是根据训练实例的百分比进行估算的; m 是类别数。

接下来, 我们将详细讨论被用于精神疾病研究的两种决策树算法。

Carpenter等[77]使用决策树算法测试了学龄前儿童精神病评估 (PAPA) 项目是否可以被用于预测儿童是否可能患有广泛性焦虑障碍 (GAD) 或分离性焦虑障碍 (SAD)。他们使用决策树识别了正处于焦虑症边缘的儿童, 结果表明, 该决策树对GAD和SAD的预测准确率均高达96%。

Scattler等[78]使用决策树分析了Spence儿童焦虑量表(SCAS)和SCAS-P强迫症-冲动性障碍子量表的数据, 并结合儿童与家庭的临床和社区样本设计出两种诊断强迫症的筛查算法。结果表明, 在不牺牲与全分量表相关的性质的前提下, 该算法将诊断强迫症所需的SCAS-P项目数量减少了67%~83%。

3.4. 支持向量机

SVM是一种有监督的学习方法, 其决策边界是求解学习样本的最大边缘超平面[79]。它可以被描述为从 n 个点的 $(\vec{x}_i, y_i), \dots, (\vec{x}_n, y_n)$ 形式的训练数据集开始, 其中 $y_i \in \{-1, 1\}$ 表示类标签。每个 \vec{x}_i 都是一个 p 维实向量。该模型被用于寻找将 $y_i = 1$ 的点与 $y_i = -1$ 的点分开的最大边距超平面。

目前, SVM模型已被广泛应用于精神疾病的诊断。例如, 为了描述用户的情况, Peng等[80]采用多核SVM模型, 通过提取三种社交方法 (用户微博正文、用户简介和用户行为) 来定位可能患有抑郁症的潜在用户。此外, Al-Shargie等[81]提出了一种基于多类SVM的判别分析方法。结果表明, 该方法可以判别不同的EEG应激水平, 平均分类准确率达94.79%。

3.5. 深度学习

经典的机器学习方法, 如贝叶斯模型和SVM, 已经在精神病学和神经科学领域得到了广泛的应用[64–66]。

目前, 深度学习[82–84]是一个热门的机器学习研究方向, 它在很大程度上超越了前面提到的AI模型[85–87]。

深度学习是指在多层神经网络上使用各种机器学习算法来解决图像或文本等各种数据的一组算法。结合低维特征, 深度学习可以开发出更加抽象的高维属性类别或特征, 从而发现数据的分布式特征。其中, 权值更新可利用随机梯度下降法进行求解, 公式如下:

$$\Delta w(t+1) = \Delta w(t) + \eta \frac{\partial C}{\partial w} \quad (3)$$

式中, $\Delta w(t)$ 是 t 时刻权重; η 是学习速率; C 是损失函数。损失函数的选择与学习类型 (如有监督学习、无监督学习、增强学习) 和激活函数有关。

下面, 我们详细讨论两个深度学习算法在精神疾病诊断中的应用。

通过在TensorFlow框架上使用DNN, Khan等[88]利用一种计算工具 (综合精神疾病基因组评分, 简称iMEGES) 分析了个人基因组的全基因组/外显子组序列数据。基于深度学习框架, 该工具为精神疾病创建了优先基因评分[89]。研究结果表明, 当有大量训练数据集存在时, 该工具的性能优于竞争方法。

此外, Heinsfeld等[39]对大型脑成像数据集采用了深度学习算法, 并且仅根据患者的大脑激活模式就识别出了自闭症谱系障碍患者。研究结果表明, 数据集的分类准确率达到70%, 可见, 深度学习算法对大数据集的分类效果优于其他方法。此外, 研究结果显示了深度学习算法在临床数据集中的应用前景, 并阐明了AI在精神疾病诊断中的应用前景。

尽管深度学习算法先进的性能在一些领域已得到验证, 但由于其在学习和测试过程中缺乏透明度, 所以该算法一直受到人们的密切关注[90–92]。例如, 深度学习被称为“黑匣子”。相比较而言, LR等技术相对简单易懂。

为此, 本文介绍了可解释DNN的最新研究成果。例如, 在CNN可视化方面, Springenberg等[93]提出了一种可被用于从深度学习中获取特征的反卷积方法。此外, Kindermans等[94]提出了一种将输入图像中对CNN决策过程贡献最大的区域进行可视化的办法。而在利用传统机器学习模型解释神经网络的相关研究中, Zhang等[95]提出了一种解释预训练CNN卷积层特性的方法, 并利用说明图揭示了隐藏在CNN中的知识层。总之, 一个好的AI模型应该是可解释、可通用和适应性强的,

并且应该从数据、规则和交互中进行学习。

4. 讨论

介于环境与多个易感基因之间的相互作用，未来精神疾病的诊断过程如下：首先，通过EEG研究引起蛋白质表达[98,99]等的微分子变异[96,97]；其次，通过MRI检测大脑结构、特定神经环路以及大脑功能的改变；最后，当患者发生临床表型转换时，利用行为学数据鉴定行为变化[100]。结构、功能和行为方面的这些变化，不仅有助于精神疾病的早期诊断，而且有助于对诊断精神疾病的关键生物标志物进行探索。

然而，精神疾病的临床症状复杂多样。精神疾病的诊断又属于医学任务中的一种劳动密集型工作，因此，此项工作可由机器学习辅助进行。一般的医疗系统往往不能准确、快速地诊断精神疾病。临床检验技术和AI技术的不断发展，不仅可以大大降低诊断成本，而且可以实时获得辅助诊断结果。所以，AI技术可以协助医生做出更准确和更有效的诊断[101–103]，从而提高神经精神疾病的临床诊断水平。

AI在这方面的典型应用是基于DNN的疾病诊断[104]。DNN可以通过基于相关疾病数据的深度学习模型来准确预测疾病或异常病变的风险。在文献中，虽然深度学习对精神疾病的诊断分析性能较好，但该模型也存在一些问题，如①对计算机配置的要求较高；②对数据量的要求较高（只有在数据较多的情况下，实验性能才较好）；③实验所消耗的时间较长。这些问题值得进一步研究和探讨。

总之，尽管AI在精神疾病的诊断方面取得了很大的进展，但仍有许多问题需要解决[105]。首先，由于目前的研究主要是基于经典的浅层学习算法，而该算法在高维特征之间很难共享和使用信息。因此，深度学习是未来的一个研究方向。其次，发展利用无监督学习对未标注的精神疾病影像学数据进行自动标注是十分必要的。最后，由于目前基于AI的模型只能处理同源数据集，所以它的适用性不强。因此，迁移学习、多视角学习和集成学习[106]有望在将来被用于处理大量的精神疾病数据。

5. 结论

目前，MRI、EEG和体势学是诊断精神疾病的重要

方法。随着AI技术在医学中的应用越来越广泛，传统的人工诊断方法正逐渐被淘汰，而MRI、EEG、体势学在计算机辅助诊断方法中的作用越来越重要。本文综述了AI技术在上述三个方面的应用，即①精神疾病诊断过程的简要介绍及对其中所产生的主要数据类型的分析；②AI技术在精神疾病诊断中的重要作用及其应用性能的介绍；③基于当前深度学习热点对疾病诊断方法的总结与分析。

致谢

本研究得到了国家重点研发计划慢性传染病专项（2016YFC1307201）、国家自然科学基金（61372138、81701328、81871061、81371484）、国家重点研发项目（2018ZX10201002、2016YFC1307200）、中国博士后基金（2017M612972）、四川大学博士后基金（2018SCU12042）、四川省科技厅科技计划项目（2018SZ0131）的资助。

Compliance with ethics guidelines

Guang-Di Liu, Yu-Chen Li, Wei Zhang, and Le Zhang declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

- [1] Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72(4):334–41.
- [2] GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1859–922.
- [3] The US Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990–2016: burden of diseases, injuries, and risk factors among US states. *JAMA* 2018;319(14):1444–72.
- [4] Rose N. The Human Brain Project: social and ethical challenges. *Neuron* 2014;82(6):1212–5.
- [5] Iritani S, Habuchi C, Sekiguchi H, Torii Y. Brain research and clinical psychiatry: establishment of a psychiatry brain bank in Japan. *Nagoya J Med Sci* 2018;80(3):309–15.
- [6] Poo MM, Du JL, Ip NY, Xiong ZQ, Xu B, Tan T. China Brain Project: basic neuroscience, brain diseases, and brain-inspired computing. *Neuron* 2016;92 (3):591–6.
- [7] Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry* 2014;171(4):395–7.
- [8] Kalmady SV, Greiner R, Agrawal R, Shivakumar V, Narayanaswamy JC, Brown MRG, et al. Towards artificial intelligence in mental health by improving schizophrenia prediction with multiple brain parcellation ensemble-learning. *NPJ Schizophr* 2019;5:2.
- [9] Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, Kuleshov V, DePristo M, Chou K, et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med* 2019;25:24–9.
- [10] Dwyer DB, Falkai P, Koutsouleris N. Machine learning approaches for clinical psychology and psychiatry. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:91–118.
- [11] Sarma GP, Hay NJ, Safron A. AI safety and reproducibility: establishing

- robust foundations for the neuropsychology of human values. In: Gallina B, Skavhaug A, Schoitsch E, Bitsch F, editors. *SAFECOMP 2018: computer safety, reliability, and security; 2018 Sep 18–21; Västerås, Sweden*. Cham: Springer; 2018. p. 507–12.
- [12] Stead WW. Clinical implications and challenges of artificial intelligence and deep learning. *JAMA* 2018;320(11):1107–8.
- [13] Gao H, Yin Z, Cao Z, Zhang L. Developing an agent-based drug model to investigate the synergistic effects of drug combinations. *Molecules* 2017;22(12):2209.
- [14] Xia Y, Yang CW, Hu N, Yang ZZ, He XY, Li TT, et al. Exploring the key genes and signaling transduction pathways related to the survival time of glioblastoma multiforme patients by a novel survival analysis model. *BMC Genomics* 2017;18:950.
- [15] Zhang L, Xiao M, Zhou JS, Yu J. Lineage-associated underrepresented permutations (LAUPs) of mammalian genomic sequences based on a Jellyfish-based LAUPs analysis application (JBLA). *Bioinformatics* 2018;34(21):3624–30.
- [16] Jan A, Meng HY, Gaus YFBA, Zhang F. Artificial intelligent system for automatic depression level analysis through visual and vocal expressions. *IEEE Trans Cogn Dev Syst* 2018;10(3):668–80.
- [17] Wen HW, Liu Y, Wang SP, Li ZY, Zhang JS, Peng Y, et al. Multi-threshold white matter structural networks fusion for accurate diagnosis of early Tourette syndrome children. In: Armato SG, Petrick NA, editors. *Medical Imaging 2017: Computer-Aided Diagnosis*; 2017 Feb 11–16; Orlando, FL, USA. Bellingham: SPIE; 2017. p. 10134 1Q.
- [18] Li T, Cheng Z, Zhang L. Developing a novel parameter estimation method for agent-based model in immune system simulation under the framework of history matching: a case study on influenza a virus infection. *Int J Mol Sci* 2017;18(12):2592.
- [19] Peng H, Peng T, Wen J, Engler DA, Matsunami RK, Su J, et al. Characterization of p38 MAPK isoforms for drug resistance study using systems biology approach. *Bioinformatics* 2014;30(13):1899–907.
- [20] Luxton DD, editor. *Artificial intelligence in behavioral and mental health care*. London: Academic Press; 2015.
- [21] Wallace R. Embodied cognition and its disorders. In: Wallace R, editor. *Computational psychiatry*. New York: Springer; 2017. p. 129–52.
- [22] Rosen BR, Huang SY, Stufflebeam SM. Pushing the limits of human neuroimaging. *JAMA* 2015;314(10):993–4.
- [23] Hategan A, Bourgeois JA, Cheng T, Young J. *Neuropsychology and neuroimaging in clinical geriatric psychiatry*. In: Hategan A, Bourgeois JA, Cheng T, Young J, editors. *Geriatric psychiatry study guide*. Cham: Springer; 2018. p. 23–38.
- [24] Park MTM, Raznahan A, Shaw P, Gogtay N, Lerch JP, Chakravarty MM. Neuroanatomical phenotypes in mental illness: identifying convergent and divergent cortical phenotypes across autism, ADHD and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2018;43(3):201–12.
- [25] Wintermark M, Colen R, Whitlow CT, Zaharchuk G. The vast potential and bright future of neuroimaging. *Br J Radiol* 2018;91(1087):20170505.
- [26] Webb S. Deep learning for biology. *Nature* 2018;554(7693):555–7.
- [27] Böhle M, Eitel F, Weygandt M, Ritter K. Visualizing evidence for Alzheimer's disease in deep neural networks trained on structural MRI data. 2019. arXiv:1903.07317.
- [28] Carin L, Pencina MJ. On deep learning for medical image analysis. *JAMA* 2018;320(11):1192–3.
- [29] Wolfers T, Buitelaar JK, Beckmann CF, Franke B, Marquand AF. From estimating activation locality to predicting disorder: a review of pattern recognition for neuroimaging-based psychiatric diagnostics. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;57:328–49.
- [30] Arbabshirani MR, Plis S, Sui J, Calhoun VD. Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: promises and pitfalls. *Neuroimage* 2017;145(Pt B):137–65.
- [31] Vieira S, Pinaya WHL, Mechelli A. Using deep learning to investigate the neuroimaging correlates of psychiatric and neurological disorders: methods and applications. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74(Pt A):58–75.
- [32] Bengio Y. Learning deep architectures for AI. Hanover: Now Publishers Inc.; 2009.
- [33] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015;521(7553):436–44.
- [34] Calhoun VD, Sui J. Multimodal fusion of brain imaging data: a key to finding the missing link(s) in complex mental illness. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016;1(3):230–44.
- [35] Plis SM, Hjelm DR, Salakhutdinov R, Allen EA, Bockholt HJ, Long JD, et al. Deep learning for neuroimaging: a validation study. *Front Neurosci* 2014;8:229.
- [36] Payan A, Montana G. Predicting Alzheimer's disease: a neuroimaging study with 3D convolutional neural networks. 2015. arXiv:1502.02506.
- [37] Hosseini-Asl E, Ghazal M, Mahmoud A, Aslantas A, Shalaby AM, Casanova MF, et al. Alzheimer's disease diagnostics by a 3D deeply supervised adaptable convolutional network. *Front Biosci* 2018;23:584–96.
- [38] Koyamada S, Shikauchi Y, Nakae K, Koyama M, Ishii S. Deep learning of fMRI big data: a novel approach to subject-transfer decoding. 2015. arXiv:1502.00093.
- [39] Heinsfeld AS, Franco AR, Craddock RC, Buchweitz A, Meneguzzi F. Identification of autism spectrum disorder using deep learning and the ABIDE dataset. *Neuroimage Clin* 2018;17:16–23.
- [40] Grotegerd D, Suslow T, Bauer J, Ohrmann P, Arolt V, Stuhrmann A, et al. Discriminating unipolar and bipolar depression by means of fMRI and pattern classification: a pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263 (2):119–31.
- [41] Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, Valentim CCS, Liang H, Baxter SL, et al. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning. *Cell* 2018;172(5):1122.
- [42] Hannesdóttir DK, Doxie J, Bell MA, Ollendick TH, Wolfe CD. A longitudinal study of emotion regulation and anxiety in middle childhood: associations with frontal EEG asymmetry in early childhood. *Dev Psychobiol* 2010;52(2):197–204.
- [43] Avram J, Baltes FR, Miclea M, Miu AC. Frontal EEG activation asymmetry reflects cognitive biases in anxiety: evidence from an emotional face Stroop task. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010;35(4):285–92.
- [44] Thibodeau R, Jorgensen RS, Kim S. Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *J Abnorm Psychol* 2006;115(4):715–29.
- [45] Hosseini-Asl E, Moradi MH, Rostami R. Classifying depression patients and normal subjects using machine learning techniques and nonlinear features from EEG signal. *Comput Methods Programs Biomed* 2013;109(3):339–45.
- [46] Field T, Diego M. Maternal depression effects on infant frontal EEG asymmetry. *Int J Neurosci* 2008;118(8):1081–108.
- [47] Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, Mischoulon D, Denninger JW, Alpert JE, et al. Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19(11):772–7.
- [48] Bischof J, Kreifels B, Bretscher J, Wildgruber D, Fallgatter A, Ethofer T. Emotion perception in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neural Transm* 2016;123(8):961–70.
- [49] Lopez-Duran NL, Kuhlman KR, George C, Kovacs M. Facial emotion expression recognition by children at familial risk for depression: high-risk boys are oversensitive to sadness. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54(5):565–74.
- [50] Ooi KEB, Lech M, Allen NB. Multichannel weighted speech classification system for prediction of major depression in adolescents. *IEEE Trans Biomed Eng* 2013;60(2):497–506.
- [51] Scherer S, Stratou G, Mahmoud M, Boberg J, Gratch J, Rizzo A, et al. Automatic behavior descriptors for psychological disorder analysis. *Proceedings of 2013 10th IEEE International Conference and Workshops on Automatic Face and Gesture Recognition*; 2013 Apr 22–26; Shanghai, China. Piscataway: IEEE; 2013.
- [52] Girard JM, Cohn JF, Mahoor MH, Mavadati S, Rosenwald DP. Social risk and depression: evidence from manual and automatic facial expression analysis. *Proceedings of 2013 10th IEEE International Conference and Workshops on Automatic Face and Gesture Recognition*; 2013 Apr 22–26; Shanghai, China. Piscataway: IEEE; 2013.
- [53] Wang P, Barrett F, Martin E, Milonova M, Gur RE, Gur RC, et al. Automated video-based facial expression analysis of neuropsychiatric disorders. *J Neurosci Methods* 2008;168(1):224–38.
- [54] Zhu Y, Shang Y, Zhao Z, Guo G. Automated depression diagnosis based on deep networks to encode facial appearance and dynamics. *IEEE Trans Affect Comput* 2018;9(4):578–84.
- [55] Kaledtsch M, Pilgramm S, Bischoff M, Kindermann S, Sauerbier I, Stark R, et al. Major depressive disorder alters perception of emotional body movements. *Front Psychiatry* 2014;5:4.
- [56] Dhammecha TI, Singh R, Vatsa M, Kumar A. Recognizing disguised faces: human and machine evaluation. *PLoS ONE* 2014;9(7):e99212.
- [57] Li M, Xu H, Liu X, Lu S. Emotion recognition from multichannel EEG signals using k-nearest neighbor classification. *Technol Health Care* 2018;26(Suppl 1):509–19.
- [58] Righi G, Peissig JJ, Tarr MJ. Recognizing disguised faces. *Vis Cogn* 2012;20(2):143–69.
- [59] Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Dunson DB, Vehtari A, Rubin DB. *Bayesian data analysis*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2014.
- [60] Tsigelny IF. Artificial intelligence in drug combination therapy. *Brief Bioinform* 2018 [Epub 2018 Feb 9].
- [61] Zhang L, Bai W, Yuan N, Du Z. Comprehensively benchmarking applications for detecting copy number variation. *PLoS Comput Biol* 2019;15(5):e1007069.
- [62] Glick M, Jenkins JL, Nettles JH, Hitchings H, Davies JW. Enrichment of high-throughput screening data with increasing levels of noise using support vector machines, recursive partitioning, and Laplacian-modified naive Bayesian classifiers. *J Chem Inf Model* 2006;46(1):193–200.
- [63] Ferrante M, Redish AD, Oquendo MA, Averbeck BB, Kinnane ME, Gordon JA. Computational psychiatry: a report from the 2017 NIMH workshop on opportunities and challenges. *Mol Psychiatry* 2019;24:479–83.
- [64] Friston KJ, Redish AD, Gordon JA. Computational nosology and precision psychiatry. *Compr Psychiatry* 2017;1:2–23.
- [65] Anticevic A, Murray JD, editors. *Computational psychiatry: mathematical modeling of mental illness*. London: Academic Press; 2017.
- [66] Grove TB, Yao B, Mueller SA, McLaughlin M, Ellingrod VL, McInnis MG, et al. A Bayesian model comparison approach to test the specificity of visual integration impairment in schizophrenia or psychosis. *Psychiatry Res* 2018;265:271–8.
- [67] Hosmer Jr DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied logistic regression*. 3rd ed. Toronto: John Wiley & Sons, Inc.; 2013.
- [68] Pregibon D. Logistic regression diagnostics. *Ann Stat* 1981;9(4):705–24.

- [69] Ng A. CS229 Lecture notes: Part G. 2000.
- [70] Hagen E, Sømhovd M, Hesse M, Arnevik EA, Erga AH. Measuring cognitive impairment in young adults with polysubstance use disorder with MoCA or BRIEF-A—the significance of psychiatric symptoms. *J Subst Abuse Treat* 2019;97:21–7.
- [71] Barker LC, Gruneir A, Fung K, Herrmann N, Kurdyak P, Lin E, et al. Predicting psychiatric readmission: sex-specific models to predict 30-day readmission following acute psychiatric hospitalization. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018;53(2):139–49.
- [72] Shen CC, Hu LY, Tsai SJ, Yang AC, Chen PM, Hu YH. Risk stratification for the early diagnosis of borderline personality disorder using psychiatric comorbidities. *Early Interv Psychiatry* 2018;12(4):605–12.
- [73] Zhang L, Li J, Yin K, Jiang Z, Li T, Hu R, et al. Computed tomography angiography-based analysis of high-risk intracerebral haemorrhage patients by employing a mathematical model. *BMC Bioinform* 2019;20(Suppl 7):193.
- [74] Su J, Zhang H. A fast decision tree learning algorithm. In: Proceedings of the 21st National Conference on Artificial Intelligence; 2006 Jul 16–20; Boston, MA, USA. Palo Alto: AAAI Press; 2006. p. 500–5.
- [75] Nowozin S. Improved information gain estimates for decision tree induction. 2012. arXiv:1206.4620.
- [76] Quinlan JR. Induction of decision trees. *Mach Learn* 1986;1(1):81–106.
- [77] Carpenter KLH, Sprechmann P, Calderbank R, Sapiro G, Egger HL. Quantifying risk for anxiety disorders in preschool children: a machine learning approach. *PLoS ONE* 2016;11(11):e0165524.
- [78] Sattler AF, Whiteside SPH, Bentley JP, Young J. Development and validation of a brief screening procedure for pediatric obsessive-compulsive disorder derived from the Spence Children's Anxiety Scale. *J Obsessive Compuls Relat Disord* 2018;16:29–35.
- [79] Doshi AA, Sevugan P, Swarnalatha P. Modified support vector machine algorithm to reduce misclassification and optimizing time complexity. In: Swarnalatha P, Sevugan P, editors. Big data analytics for satellite image processing and remote sensing. Hershey: IGI Global; 2018. p. 34–56.
- [80] Peng Z, Hu Q, Dang J. Multi-kernel SVM based depression recognition using social media data. *Int J Mach Learn Cybern* 2019;10(1):43–57.
- [81] Al-Shargie F, Tang TB, Badruddin N, Kiguchi M. Towards multilevel mental stress assessment using SVM with ECOC: an EEG approach. *Med Biol Eng Comput* 2018;56(1):125–36.
- [82] Li J, Fu A, Zhang L. An overview of scoring functions used for protein-ligand interactions in molecular docking. *Interdiscip Sci Comput Life Sci* 2019;11(2):320–8.
- [83] Brown JM, Campbell JP, Beers A, Chang K, Ostmo S, Chan RVP, et al. Automated diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol* 2018;136(7):803–10.
- [84] Hinton G. Deep learning—a technology with the potential to transform health care. *JAMA* 2018;320(11):1101–2.
- [85] Patlazoglou K, Chennu S, Boly M, Noirhomme Q, Bonhomme V, Brichant JF, et al. Deep neural networks for automatic classification of anesthetic-induced unconsciousness. In: Wang S, Yamamoto V, Su J, Yang Y, Jones E, lasemidis L, editors. BI 2018: brain informatics; 2018 Dec 7–9; Arlington, TX, USA. Cham: Springer; 2018. p. 216–25.
- [86] Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, Crowell AL, Garlow SJ, Rajendra JK, et al. A connectomic approach for subcallosal cingulate deep brain stimulation surgery: prospective targeting in treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry* 2018;23:843–9.
- [87] Sánchez I, Soriano-Mas C, Verdejo-García A, Cardoner N, Fernández-Aranda F, Menchón JM, et al. Analysis of feature importance in deep neural networks in psychiatric disorders using magnetic resonance imaging [presentation]. The 27th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine; 2019 May 11–16; Montreal, QC, Canada, 2019.
- [88] Khan A, Liu Q, Wang K. iMEGES: integrated mental-disorder GEnome score by deep neural network for prioritizing the susceptibility genes for mental disorders in personal genomes. *BMC Bioinform* 2018;19:501.
- [89] Zhang QS, Zhu SC. Visual interpretability for deep learning: a survey. *Front Inform Technol Electron* 2018;19(1):27–39.
- [90] Akbarian S, Liu C, Knowles JA, Vaccarino FM, Farnham PJ, Crawford GE, et al. The PsychENCODE project. *Nat Neurosci* 2015;18:1707–12.
- [91] Alain G, Bengio Y. Understanding intermediate layers using linear classifier probes. 2018. arXiv: 1610.01644v4.
- [92] Yosinski J, Clune J, Nguyen A, Fuchs T, Lipson H. Understanding neural networks through deep visualization. 2015. arXiv:1506.06579.
- [93] Springenberg JT, Dosovitskiy A, Brox T, Riedmiller M. Striving for simplicity: the all convolutional net. 2014. arXiv:1412.6806.
- [94] Kindermans PJ, Schütt KT, Alber M, Müller KR, Erhan D, Kim B, et al. Learning how to explain neural networks: PatternNet and PatternAttribution. 2017. arXiv:1705.05598.
- [95] Zhang Q, Yang Y, Ma H, Wu YN. Interpreting CNNs via decision trees. In: Proceedings of 2019 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition; 2019 Jun 16–20; Long Beach. p. 6261–70.
- [96] Zhuang YT, Wu F, Chen C, Pan YH. Challenges and opportunities: from big data to knowledge in AI 2.0. *Front Inform Technol Electron* 2017;18(1):3–14.
- [97] Price II WN, Cohen IG. Privacy in the age of medical big data. *Nat Med* 2019;25:37–43.
- [98] Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med* 2019;25:44–56.
- [99] Zhang L, Liu Y, Wang M, Wu Z, Li N, Zhang J, et al. EZH2-, CHD4-, and IDH-linked epigenetic perturbation and its association with survival in glioma patients. *J Mol Cell Biol* 2017;9(6):477–88.
- [100] Zhang L, Qiao M, Gao H, Hu B, Tan H, Zhou X, et al. Investigation of mechanism of bone regeneration in a porous biodegradable calcium phosphate (CaP) scaffold by a combination of a multi-scale agent-based model and experimental optimization/validation. *Nanoscale* 2016;8(31):14877–87.
- [101] Zhang L, Tao W, Feng H, Chen Y. Transcriptional and genomic targets of neural stem cells for functional recovery after hemorrhagic stroke. *Stem Cells Int* 2017;2017:2412890.
- [102] Zhang L, Zhang S. Using game theory to investigate the epigenetic control mechanisms of embryo development: comment on: "Epigenetic game theory: how to compute the epigenetic control of maternal-to-zygotic transition" by Qian Wang, et al. *Phys Life Rev* 2017;20:140–2.
- [103] Jeffries J. Book review: psychopharmacology: Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basic and practical applications. Third Edition. *Can J Psychiatry* 2011;56(5):312–3.
- [104] Zhang L, Zheng C, Li T, Xing L, Zeng H, Li T, et al. Building up a robust risk mathematical platform to predict colorectal cancer. *Complexity* 2017;2017:8917258.
- [105] Acharya UR, Oh SL, Hagiwara Y, Tan JH, Adeli H, Subha DP. Automated EEG-based screening of depression using deep convolutional neural network. *Comput Methods Programs Biomed* 2018;161:103–13.
- [106] Durstewitz D, Koppe G, Meyer-Lindenberg A. Deep neural networks in psychiatry. *Mol Psychiatry* 2019 [Epub 2019 Feb 15].