

基于概率分类器加权的多模态AD分类模型研究

陈国斌, 曾 安

广东工业大学计算机学院, 广东 广州
Email: 851720464@qq.com

收稿日期: 2021年2月28日; 录用日期: 2021年3月24日; 发布日期: 2021年3月31日

摘 要

阿尔茨海默症(Alzheimer's Disease, AD)是一种最常见的神经退行性疾病, 其症状具体表现为记忆和思维能力的退化, 同时AD是受遗传因素影响很大的疾病, 目前对AD仍无有效的治疗手段, 许多研究基于单一模态数据进行早期诊断的研究效果不理想。为此, 研究基于磁共振影像(MRI)和单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)两种模态数据提出一种概率分类器加权的多模态集成学习新框架, 为分类器提供更丰富、全面的信息, 从而提高AD诊断分类的准确率和稳定性。研究方法在AD vs NC、MCIc vs NC和MCIc vs MCIc的5次5折交叉验证实验结果平均准确率分别高达80%、76%、70%, 结果表明研究提出的多模态集成学习模型与利用单一模态数据的分类模型相比更具有优势。

关键词

阿尔茨海默症, 多模态, 磁共振影像, 单核苷酸多态性, 概率分类器加权

Research on Multimodal AD Classification Model Based on Weighted Probability Classifier

Guobin Chen, An Zeng

School of Computers, Guangdong University of Technology, Guangzhou Guangdong
Email: 851720464@qq.com

Received: Feb. 28th, 2021; accepted: Mar. 24th, 2021; published: Mar. 31st, 2021

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases. Its symptoms are specifically manifested as the deterioration of memory and thinking ability. At the same time,

AD is a disease that is greatly affected by genetic factors. Without effective treatment, many studies based on single modal data for early diagnosis have unsatisfactory results. Therefore, based on the two modal data of Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Single Nucleotide Polymorphism (SNP), the study proposed a new framework for multimodal ensemble learning weighted by probabilistic classifiers. The device provides richer and more comprehensive information, thereby improving the accuracy and stability of AD diagnostic classification. This research method is used in the 5-fold crossover of AD vs NC, MCIc vs NC and MCIc vs MCIc. The average verification accuracy rates are as high as 80%, 76%, and 70%. The results show that the multi-modal integrated learning model proposed by the research, compared with the classification model of single modal data has more advantages.

Keywords

Alzheimer's Disease, Multimodality, Magnetic Resonance Imaging, Single Nucleotide Polymorphism, Probabilistic Classifier Weighting

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默症(Alzheimer's Disease, AD) [1]是一种常见的神经退行性疾病,目前随着科学技术的快速发展,AD的病理生理学越来越清晰。AD患者的大脑以淀粉样蛋白斑和神经原纤维缠结的形式积聚异常蛋白(A β 和tau),最终导致神经元丧失[2]。甚至在记忆力消退症状出现之前,AD会引起脑的某些变化发生[3],而且这些变化通常发生在包括颞叶和海马的脑区中[4]。这里所指的变化通常是脑区发生萎缩,这种不可避免的萎缩可以作为神经变性的有价值的标志物[5]。这种有价值的标志物可以通过先进的科学仪器获取,如磁共振成像(MRI)测量和正电子发射断层扫描(PET) [6]等,它可以精确测量脑部结构,尤其是在海马和其他AD相关区域,通过扫描痴呆患者的大脑,能够分辨出大脑中有没有患痴呆、心血管或者脑肿瘤等疾病,并且在PET扫描中,可以反映大脑葡萄糖代谢的变化[7],除成像数据外,遗传变异也与AD相关[8],并且已经进行了全基因组关联研究(GWAS),以鉴定单核苷酸多态性(SNP)与成像数据之间的关联[9],Hao [10]等人探讨了SNPs与MRI衍生的措施与AD的存在之间的关联,并鉴定了信息丰富的SNPs以指导疾病的解释。

在神经影像方面,基于MRI、PET等神经影像图像数据,通常通过特征提取、特征降维等手段,使用逻辑回归[11]、随机森林[12]、支持向量机[13]等机器学习方法对提取到的特征进行建模,可以实现MCI转化预测以及AD、MCI、HC间的分类,但是在以往基于机器学习方法的研究中,常常需要先人工勾选出AD患者中变化较明显的大脑区域,然后利用机器学习方法对这些区域的形态学特征进行分析,训练模型获得对病人状态的预测结果,这种方法虽然能取得不错的效果,但仍存在很大的局限性。首先,人工提取ROI是根据已有的临床或实验经验,选取那些在AD被试与正常老化被试中存在较大差异的区域,由于阿尔茨海默症的生物标志物目前尚不明确,人工选取ROI中可能会漏掉一些目前还没发现的有用的区域;其次,人工进行特征提取可能会受到人为因素干扰而产生疏漏,影响AD早期诊断结果;另外,人工划分感兴趣区域需要耗费大量时间成本和人力成本。而现阶段在遗传数据用于AD诊断研究方面,通常基于AD已被证实相关的基因位点数据进行挑选,这种人工挑选方式同样具有局限性,不能有效地将AD相关的全部SNP数据挑选出来,进而影响诊断结果。

近年来的许多研究表明, 随着深度学习和机器学习的发展, 融合来自多种模态数据的信息将增强 AD 诊断的性能, 但迄今为止, 以前的大多数工作都集中在分析成像和遗传数据之间的相关性[14], 而将两者结合用于 AD 诊断却很少受到关注[15], 基于以上存在的问题, 研究通过深度学习自动提取 MRI 图像特征并结合 SNP 数据提出一种基于概率分类器加权的多模态 AD 分类模型用于 AD 的诊断。

2. 相关工作

2.1. 残差网络

研究表明 CNN 通过加深网络结构可提高网络的特征自动学习和表示能力, 使得图像特征信息可以通过多层网络传到末端, 从而提高分类效果, 但当更深层次的网络能够开始收敛时, 一个退化问题已经暴露出来: 随着网络深度的增加, 精度达到饱和, 然后迅速退化, 如文献[16]中所述, 这种退化并不是由过度拟合引起的, 向适当深度的模型中添加更多的层会导致更高的训练误差。在医学图像的采集过程中, 标注的成本高, 无法满足训练深度学习模型所需的大量标注样本数之要求, 更深层次的网络也会产生这种退化问题, 因此, 在监督学习中, 构建出基于小样本数据进行分类的网络体系结构仍然非常重要[17]。而残差网络[18]的提出主要用于解决网络退化的问题, 本文所使用残差模块结构如图 1 所示, 由 2 个卷积层(Convolution Layer, Conv), 2 个归一化层(Batch Normalization, BN), 2 个非线性函数层(Rectified Linear Unit, Relu)构成。

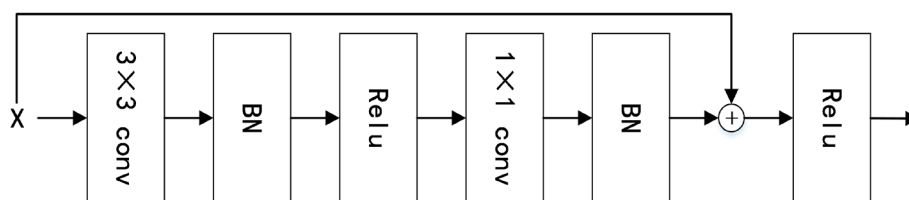


Figure 1. Resnet block

图 1. 残差模块

2.2. 多模态集成学习

多模态融合[19]指机器从文本、图像、语音、视频等多个领域获取信息, 实现信息转换和融合, 从而提升模型性能的技术, 是一个典型的多学科交叉领域, 已逐步成为研究热点。多模态融合方式常见的有: 数据水平融合、中间融合、决策水平融合。数据水平融合是将来自不同模态的数据集合并成一个单一的数据集再输入到模型中; 中间融合是将来自不同模态的数据先转化为高维特征表达, 再与模型的中间层进行融合; 决策水平融合是将不同模态数据分别训练好的分类器输出打分(决策)进行融合; 多模态集成学习是在决策水平层面上通过集成学习的方法把 MRI 分类模型与 SNP 分类模型进行集成从而获得比单个学习器更好的学习效果。

3. MRI 与 SNP 的多模态集成模型

本文提出一种基于 MRI 和 SNP 数据的改进的概率分类器加权集成框架, 总体结构如图 2 所示。首先在数据预处理方面, 获得的图像数据集后用 SPM12 软件进行预处理, 接着进行二维上的切片, 获得的 SNP 数据使用 PLINK 软件进行 GWAS 分析进行全基因组关联分析得到 SNP 位点数据, 预处理好的图像数据和 SNP 数据分别构造分类器模型, 最后进行两种模态分类器的集成。

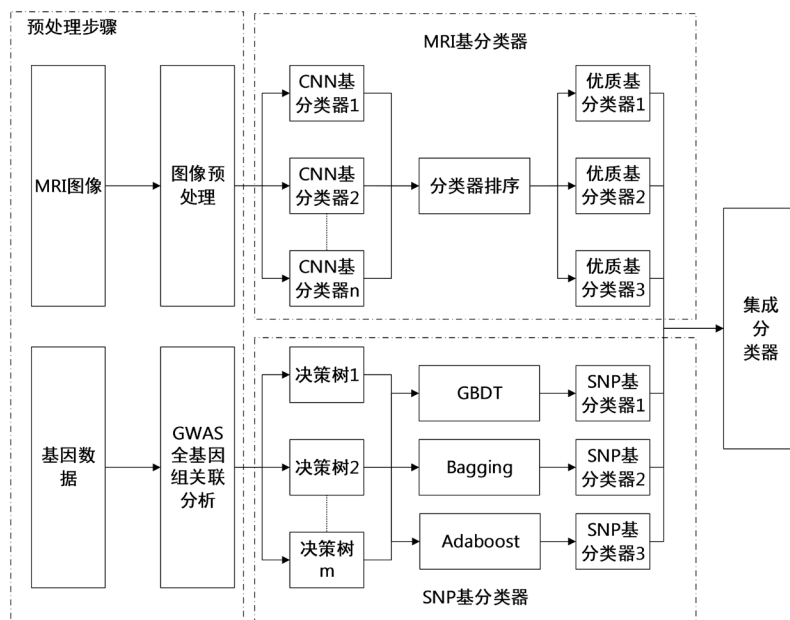


Figure 2. The overall structure of the recognition model based on the fusion of MRI and SNP is proposed in this paper
图 2. 本文提出的融合 MRI 与 SNP 的识别模型总体结构

3.1. MRI 基分类器

3.2.1. MRI 数据预处理

本文利用 SPM12 软件的 CAT12 工具包(<http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>)进行图像预处理操作。预处理操作主要包括去头骨、配准到 MNI 标准空间、图像平滑,其处理流程中所用到的参数均使用 CAT12 工具包中的默认参数。经过 SPM12 软件处理后,得到的所有图像大小均为 $121 \times 145 \times 121$,空间分辨率为 1.5 mm。随后对每个 MRI 图像进行灰度归一化,使每个受试者的图像体素值在 0~1 之间。本文 MRI 基分类器的训练数据要求是二维图像,所以需要对三维的 MRI 图像进行切片处理,预处理过后的 MRI 图像大小为 $121 \times 145 \times 121$ 。预处理总流程图如图 3 所示。

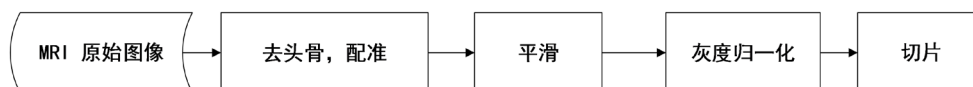


Figure 3. MRI Pre-processing process
图 3. MRI 预处理流程

3.2.2. MRI 分类器

本文使用的 MRI 分类模型总体结构如图 4 所示,预处理完的 MRI 图像每一个位置切片构建一个基分类器进行训练,训练完的基分类器根据验证集数据测试性能,根据结果进行排序,挑选出三个优质分类器。

其中所使用的基分类器本质上是一个典型的 CNN 模型,在 Wang 等[23]提到的 8 层 CNN 结构基础上结合残差网络模型组成,它由 4 个卷积层(Convolution Layer, Conv), 2 个残差模块(Resnet block)以及 2 个全连接层(Fully Connected Layer, FC)组成,除第 1 层卷积层外,后三层卷积层以及残差模块都进行池化(pool)操作,采用 softmax 函数将最后一层全连接层的两个神经元输出映射到 0~1 之间实现二分类,其结构如图 5 所示。

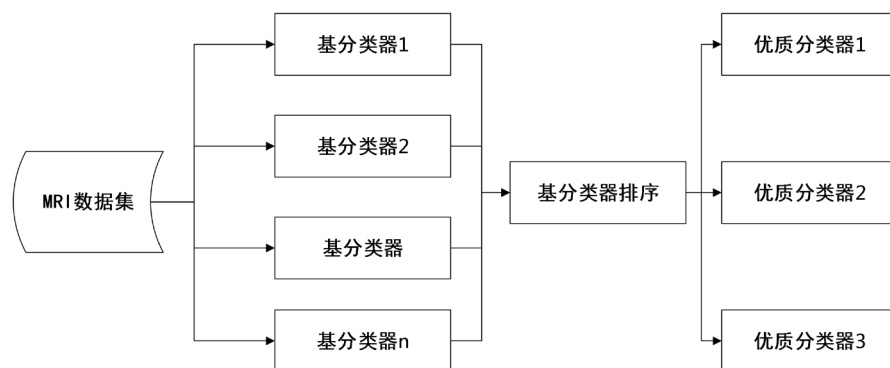


Figure 4. Overall structure of MRI classification model

图 4. MRI 分类模型总体结构图

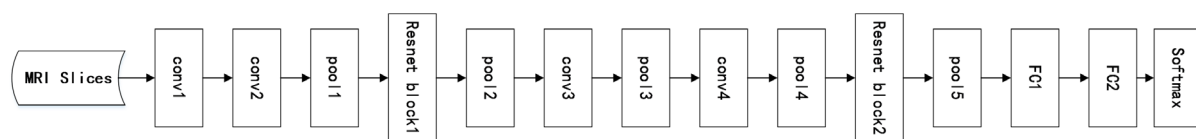


Figure 5. Structure of MRI based classifier

图 5. MRI 基分类器结构

3.2. SNP 基分类器

3.2.1. SNP 数据预处理

SNP 原始基因数据以 PLINK [20]软件的标准数据格式将受试者信息和基因信息存储在后缀名为.bim、.fam、.bed的三个文件中, 本文使用 GWAS 对 SNP 原始基因数据进行预处理降低 SNP 数据的维度, 大大降低了计算的复杂程度, 减少了冗余信息所造成的识别误差, 提高了识别的精度, 得到的 SNP 位点数据进行编码成 0, 1, 2 (AA-0, Aa-1, aa-2)得到 SNP 数据集。预处理流程如图 6 所示, 其过程具体如下:

1) 根据杂合率筛选

在基因型数据中, 每两个字符表示一个 SNP 的基因型, 如 GG、GC, 其中 GG 属于纯合型, GC 属于杂合型。根据遗传学规律, 在自然群体中, 不同样本的杂合基因频率是相近的, 可以根据此规律剔除不符合该规律的异常被试数据。

2) 根据位点缺失率筛选

位点缺失率是反映样本基因型数据质量的一个重要指标, 如果一个样本的位点缺失率太高, 则表明该样本数据质量差, 需要剔除以免影响后续分析。

3) 根据位点信息缺失率筛选

位点信息缺失率是指在所有的被试中, 某个 SNP 的信息缺失率。如果某个 SNP 的信息缺失率太高, 则说明该 SNP 的数据质量差, 不适用于后续分析, 需删除该 SNP 信息。

4) 根据 Hardy-Weinberg 平衡筛选

Hardy-Weinberg 平衡定律也称遗传平衡定律, 是群体遗传中的重要法则。一个群体在理想情况(不受特定的干扰因素影响, 如非随机交配、天择、族群迁移、突变或群体大小有限), 经过多个世代, 基因频率与基因型频率会保持恒定并处于稳定的平衡状态。

5) 根据连锁不平衡性筛选

连锁不平衡是指分属两个或两个以上基因座或等位基因上存在非随机的组合。如果某两个基因在遗

传过程中不是完全独立遗传的, 那它们之间就存在连锁不平衡现象。实际中, 常用 r^2 表示 SNP 的连锁不平衡强度, r^2 越大, 连锁不平衡现象越强, 相关 SNP 的独立性越弱。在进行 GWAS 分析时希望最终找出的 SNP 是独立性较强的 SNP, 因此通过连锁不平衡删除连锁现象较强的 SNP(每组连锁的 SNP 中会留下一个 SNP 作为代表)。

6) 根据个体独立性筛选

需要尽量保持数据的独立性, 样本间如果具有较近的亲缘关系或数据采集时同一个样本的数据被采用了多次, 将会导致 SNP 的分布并非自然状态, 使分析结果产生偏差。亲缘系数又称血缘系数, 将群体中个体之间基因组成的相似程度用数值来表示即为血缘系数, 它可以反映两个个体间的遗传相关程度。

7) 关联分析

在 GWAS 中, 表型的选择有两种方式, 第一种是线性的表型, 如果身高、体重、智力等; 第二种是二元的表型, 比如患病和未患病, 患病为 0, 未患病为 1。当待分析的表型是二元性状时, 通常使用逻辑回归模型进行分析; 当待分析的表型是线性性状, 通常使用普通线性回归模型。本文使用逻辑回归模型进行分析得到每个 SNP 与表型的相关显著性 p 值, 根据 p 值挑选出相关性高的 SNP 进行编码成 0, 1, 2 构成数据集。

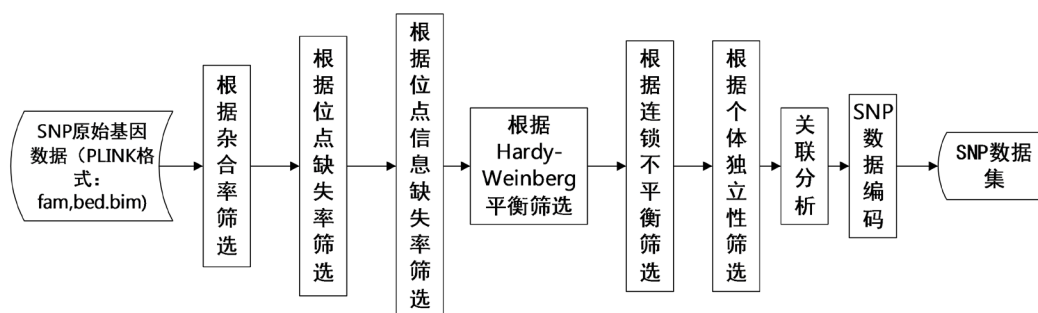


Figure 6. MRI Pre-processing process

图 6. MRI 预处理流程

3.2.2. SNP 分类器

SNP 分类器中的分类模型可以使用各种分类器, 如随机森林(Random Forest, RF)、支持向量机(Support Vector Machine, SVM)、K 最近邻(K-Nearest Neighbor, KNN)等分类算法。本文中的 SNP 分类器采用基于决策树的集成模型进行分类, 所使用的集成模型算法为梯度提升决策树(Gradient Boosting Decision Tree, GBDT)、引导聚集算法(Bootstrap aggregating, Bagging)、自适应提升算法(Adaptive Boosting, Adaboost) (简称为 GBA)。

梯度提升决策树算法是一种迭代多颗决策树来共同决策的算法, 该算法将损失函数的负梯度在当前模型的值作为残差的近似值, 然后用残差近似值拟合出一个回归树, 最后将所有树得到的结果进行累加进而得到最终的结果。

引导聚集算法是一种并行集成学习方法, 通过自助采样法即均匀、有放回地随机产生多个训练子集, 然后基于每个训练出多个个体学习器, 最后将这些个体学习器进行结合构成最终分类器。

自适应提升算法是一种迭代算法, 通过同一个训练集训练不同的弱分类器, 然后将这些弱分类器集合起来, 构成一个更强的最终分类器。

总体结构如图 7 所示。

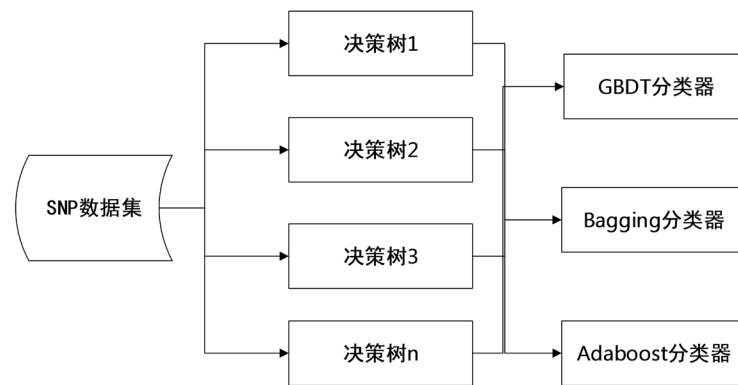


Figure 7. Overall structure of SNP classification model
图 7. SNP 分类模型总体结构图

3.3. 基于概率分类器加权的集成学习

MRI 分类器与 SNP 分类器的集成, 因为分类器的结果相差过大, 传统的投票法的集成方式并不适用, 本文所使用的集成学习策略基于文献[21]所提出的概率分类器加权集成方案, 设集合 $C = \{M_1, M_2, \dots, M_n\}$ 表示有 n 个基分类器, 共有 k 个类别标签即 $C_i \in \{A_i | i = 1, 2, \dots, k\}$, 则 $\{p_1, p_2, \dots, p_k\} = \{0, \dots, 0\}$, 其中 p_i 表示所属第 i 个类别的概率, 起始值为 0。

设输入测试数据样本为 x , 对于样本 x , 第 i 个类别概率为:

$$p_i = \sum_{j=1}^n \text{sigmoid}(w_j) \cdot p(y = A_i | M_j, x) \quad (1)$$

$$\text{sigmoid}(w) = \frac{1}{1 + e^{-w}} \quad (2)$$

其中 w_j 表示基分类器 M_j 的权重, 该值为基分类器的性能指标, 在训练阶段结束后由验证集数据对分类器的性能评估表示, 该性能评估使用基分类器的准确率, $p(y = A_i | M_j, x)$ 表示输入数据样本 x 后基分类器 M_j 类别标签为 A_i 时的概率, 由于 SNP 分类器与 MRI 分类器结果相差过大, 使用 sigmoid 函数对其权重进行平滑处理。

设输出结果为样本类别标签 y , 则 y 的值计算为:

$$c = \arg \max_{i=1, \dots, k} p_i \quad (3)$$

$$y = A_c \quad (4)$$

其中 c 表示类别概率为最大值的是第 c 个类别标签。

4. 实验与分析

4.1. 数据集

本文选择的所有数据均来自于阿尔茨海默病神经成像(ADNI)数据库(adni.loni.usc.edu), 该数据库可在网站(<https://ida.loni.usc.edu/login.jsp?project=ADNI> ADNI)上公开获取。ADNI 数据库主要致力于尽可能早的发现 AD 疾病的前期阶段并采取治疗措施以及探究生物标记物、跟踪疾病历程的识别方法等。ADNI 数据库免费为全世界的科研人员提供数据。

本文从 ADNI 数据库中下载了 760 名受试者的 MRI 图像数据以及相应的 SNP 原始基因数据, 用于划分训练集、测试集和验证集。其中患有阿尔茨海默症(记为 AD)的受试者人数有 171 人, 正常对照组(记

为 HC)的受试者人数有 214 人, 具有认知障碍且会转变为 AD (记为 MCIc)的受试者人数有 115 人, 具有认知障碍且不会转变为 AD (记为 MCIinc)的受试者人数有 250 人。受试者详细信息如表 1 所示。

Table 1. Details of 760 subjects

表 1. 760 名受试者详细信息

Class	AD	HC	MCIc	MCIinc
No. of subjects	171	214	115	250
Males/females	89/82	113/101	55/60	147/103
Age range	56~86	60~89	54~86	56~89

4.2. 实验环境及参数设计

本文的实验硬件环境为 CentOS7.4.64 位操作系统, 92G 内存, CPU 为 E5-2640 2.00GH。本文将 AD 的早期识别诊断分为三个不同的二分类问题: AD vs. HC、MCIc vs MCIinc、MCIc vs HC。每个二分类实验都将按照第 2 节中的算法流程构建本文所提出的识别模型。每个二分类实验均采用 5 折交叉验证的方法来划分训练集和测试集, 即每个二分类实验都会训练 5 次, 5 次实验的平均分类准确率用于评估模型整体的性能, 而验证集不参与训练过程, 主要用于 MRI 基分类器的排序以及通过分类器的性能评估以获得集成过程各分类器的权重。

4.3. 实验结果

在表 2 方法对比实验中, 本文所提出的残差网络模型与另外两种 AD 早期诊断方法进行比较, 以此来说明模型的优越性, 其详细实验结果如表 2 所示。

Table 2. “Method-Comparison”—Comparison of accuracy

表 2. “方法对比”—准确率对比

	AD vs. HC	MCIc vs. HC	MCIc vs. MCIinc
PCA + SVM [22]	0.76 ± 0.11	0.72 ± 0.12	0.66 ± 0.16
2DCNN [23]	0.77 ± 0.05	0.74 ± 0.07	0.55 ± 0.09
2DResnet	0.78 ± 0.05	0.75 ± 0.05	0.68 ± 0.04

表 2 中 PCA + SVM 代表文献[22]提出的基于主成分分析(Principal Component Analysis, PCA)和支持向量机(Support Vector Machine, SVM)的诊断模型; 二维卷积神经网络(two Dimensional Convolutional Neural Network, 2DCNN)代表文献[23]提出的 2DCNN 诊断模型, 2DResnet 代表本文所使用的残差网络模型。

从表 2 的结果可以看出, 2DResnet 和文献[22]对应实验的准确率有所提升, 标准差减小了二分之一左右, 表明模型的稳定性有了极大提升。另外, 本文模型不需要对 MRI 进行灰质、白质分割, 不需要用其他方法预选分类特征, 简化了实验流程, 避免了人工选取特征带来的人工成本和潜在疏漏。本文残差模型还可以更有效地利用 MRI 中各体素点的空间位置所包含的隐藏信息, 而 PCA + SVM 模型只用到体素点的灰度值; 2DResnet 与文献[23]提出的 2DCNN 模型相比, 三组分类实验的分类准确率均有提升, 其中 MCIc vs. MCIinc 这组实验提升较大, 且 5 次实验结果的标准差更小, 表明使用残差结构可以有效提升 AD 早期诊断模型的准确率和稳定性。

表 3 方法对比实验中对比的是本文所提出的多模态集成模型与单模态模型间的准确率, 以此来说明多模态集成模型的优越性, 其详细实验结果如表 3 所示。

Table 3. “Method-Comparison”—Comparison of accuracy
表 3. “方法对比” —准确率对比

	AD vs. HC	MCIc vs. HC	MCIc vs. MCInc
MRI	0.78 ± 0.05	0.75 ± 0.05	0.68 ± 0.04
SNP	0.63 ± 0.04	0.62 ± 0.05	0.59 ± 0.06
MRI + SNP	0.80 ± 0.03	0.76 ± 0.04	0.70 ± 0.05

表 3 中 MRI 代表本文所使用的残差网络模型, SNP 代表的是本文所使用的 SNP 模型, MRI+SNP 代表本文所提出的多模态 AD 分类模型, 由表 3 结果科研看出在集成 SNP 数据后, 三组实验的结果与单模态 MRI 的结果相比都有所提升, 说明 SNP 数据能够对 AD 诊断起到辅助作用。

5. 结束语

本文针对阿尔茨海默症的早期诊断识别问题, 基于 MRI 和 SNP 数据提出一种决策层面上的概率分类器加权集成模型, 在使用本文所提出的集成模型后, 识别模型在准确率和稳定性方面与单模态的模型相比均有不同程度的提高, 对疾病的计算机辅助诊断具有一定的临床应用价值, 但仍旧存在一些不足。在今后的研究中, 将继续对构建基分类器和集成学习融合方法进行改进, 以期望进一步提高模型分类准确率和稳定性, 并尝试使用深度学习模型寻找与 AD 疾病相关的生物标志物。

基金项目

国家自然科学基金项目(61772143, 61300107); 广州市科技计划项目(201804010278)。

参考文献

- [1] Alzheimer’s Association (2018) 2018 Alzheimer’s Disease Facts and Figures. *Alzheimer’s Dementia*, **14**, 367-429. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>
- [2] Jagust, W. (2013) Vulnerable Neural Systems and the Borderland of Brain Aging and Neurodegeneration. *Neuron*, **77**, 219-234. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.002>
- [3] Buckner, R.L. (2004) Memory and Executive Function in Aging and AD: Multiple Factors That Cause Decline and Reserve Factors That Compensate. *Neuron*, **44**, 195-208. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.006>
- [4] Braak, H. and Braak, E. (1991) Neuropathological Staging of Alzheimer-Related Changes. *Acta Neuropathologica*, **82**, 239-259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- [5] Gray, K.R., Wolz, R., Heckemann, R.A., Aljabar, P., Hammers, A. and Rueckert, D. (2012) Multi-Region Analysis of Longitudinal FDG-PET for the Classification of Alzheimer’s Disease. *Neuroimage*, **60**, 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.071>
- [6] Pagani, M., De Carli, F., Morbelli, S., Oberg, J., Chincarini, A., Frisoni, G.B., Galluzzi, S., Perneczky, R., Drzezga, A., van Berckel, B.N., *et al.* (2015) Volume of Interest-Based [18F] Fluorodeoxyglucose PET Discriminates MCI Converting to Alzheimer’s Disease from Healthy Controls. A European Alzheimer’s Disease Consortium (EADC) Study. *NeuroImage: Clinical*, **7**, 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.11.007>
- [7] Chen, G., Ward, B.D., Xie, C., Li, W., Wu, Z., Jones, J.L., Franczak, M., Antuono, P. and Li, S.J. (2011) Classification of Alzheimer Disease, Mild Cognitive Impairment, and Normal Cognitive Status with Large-Scale Network Analysis Based on Resting-State Functional MR Imaging. *Radiology*, **259**, 213-221. <https://doi.org/10.1148/radiol.10100734>
- [8] Gaiteri, C., Mostafavi, S., Honey, C.J., De Jager, P.L. and Bennett, D.A. (2016) Genetic Variants in Alzheimer Disease-Molecular and Brain Network Approaches. *Nature Reviews Neurology*, **12**, 1-15. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.84>
- [9] Shen, L., Kim, S., Risacher, S.L., Nho, K., Swaminathan, S., West, J.D., Foroud, T., Pankratz, N., Moore, J.H., Sloan, C.D., Huentelman, M.J., Craig, D.W., DeChairo, B.M., Potkin, S.G., Jack Jr., C.R., Weiner, M.W. and Saykin, A.J. (2010) Whole Genome Association Study of Brain-Wide Imaging Phenotypes for Identifying Quantitative Trait Loci in MCI and AD: A Study of the ADNI Cohort. *NeuroImage*, **53**, 1051-1063. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.042>

-
- [10] Hao, X., Yu, J. and Zhang, D. (2014) Identifying Genetic Associations with MRI-Derived Measures via Tree-Guided Sparse Learning. In: Golland, P., Hata, N., Barillot, C., Hornegger, J. and Howe, R., Eds., *MICCAI 2014*, LNCS, Vol. 8674, Springer, Heidelberg, 757-764. https://doi.org/10.1007/978-3-319-10470-6_94
- [11] Tripoliti, E.E., Fotiadis, D.I. and Argyropoulou, M. (2011) A Supervised Method to Assist the Diagnosis and Monitor Progression of Alzheimer's Disease Using Data from an fMRI Experiment. *Artificial Intelligence in Medicine*, **53**, 35-45. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2011.05.005>
- [12] Van Leemput, K., Maes, F., Vandermeulen, D., et al. (1999) Automated Model-Based Tissue Classification of MR Images of the Brain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **18**, 897-908. <https://doi.org/10.1109/42.811270>
- [13] Hinrichs, C., Singh, V., Mukherjee, L., et al. (2009) Spatially Augmented LP Boosting for AD Classification with Evaluations on the ADNI Dataset. *Neuroimage*, **48**, 138-149. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.056>
- [14] Lin, D., Cao, H., Calhoun, V.D. and Wang, Y.P. (2014) Sparse Models for Correlative and Integrative Analysis of Imaging and Genetic Data. *Journal of Neuroscience Methods*, **237**, 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.09.001>
- [15] Zhang, Z., Huang, H. and Shen, D. (2014) Integrative Analysis of Multi-Dimensional Imaging Genomics Data for Alzheimer's Disease Prediction. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **6**, 260. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00260>
- [16] He, K. and Sun, J. (2015) Convolutional Neural Networks at Constrained Time Cost. *CVPR 2015*, Boston, 7-12 June 2015, 5. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2015.7299173>
- [17] Korolev, S., Safiullin, A., Belyaev, M., et al. (2017) Residual and Plain Convolutional Neural Networks for 3D Brain MRI Classification. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*, Melbourne, 18-21 April 2017, 835-838. <https://doi.org/10.1109/ISBI.2017.7950647>
- [18] He, K., Zhang, X., Ren, S., et al. (2016) Deep Residual Learning for Image Recognition. 2016 *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, Las Vegas, 27-30 June 2016, 1-2. <https://doi.org/10.1109/CVPR.2016.90>
- [19] Tadas, B., Chaitanya, A. and Louis-Philippe, M. (2019) Multimodal Machine Learning: A Survey and Taxonomy. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, **41**, 423-443. <https://doi.org/10.1109/TPAMI.2018.2798607>
- [20] Chang, C.C., Chow, C.C., Tellier, L.C., et al. (2015) Second-Generation PLINK: Rising to the Challenge of Larger and Richer Datasets. *Gigascience*, **4**, 7. <https://doi.org/10.1186/s13742-015-0047-8>
- [21] Large, J., Lines, J. and Bagnall, A. (2019) A Probabilistic Classifier Ensemble Weighting Scheme Based on Cross-Validated Accuracy Estimates. *Data Mining and Knowledge Discovery*, **33**, 1674-1709. <https://doi.org/10.1007/s10618-019-00638-y>
- [22] Salvatore, C., Cerasa, A., Battista, P., et al. (2015) Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Machine Learning Approach. *Frontiers in Neuroscience*, **9**, 307. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00307>
- [23] Wang, S.H., Phillips, P., Sui, Y., et al. (2018) Classification of Alzheimer's Disease Based on Eight-Layer Convolutional Neural Network with Leaky Rectified Linear Unit and Max Pooling. *Journal of Medical Systems*, **42**, 85. <https://doi.org/10.1007/s10916-018-0932-7>