

行政院原子能委員會核能研究所  
委託研究計畫研究報告

建立輕度認知功能障礙診斷與評估的核醫影像智慧模型

**Developing an Artificial Intelligence Model for Diagnosis and  
Evaluation of Mild Cognitive Dysfunction in Nuclear Medicine  
Imaging**

計畫編號：111A005

受委託機關(構)：國立陽明交通大學

(數位醫學暨智慧醫療研究中心)

計畫主持人：楊智傑

聯絡電話：02-28267000 #66555

E-mail address：accyang@gmail.com

核研所聯絡人員：林家榆

報告日期：111 年 12 月 9 日

## 目錄

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| 中文摘要 .....                                                      | 1  |
| 英文摘要 .....                                                      | 3  |
| 壹、計畫緣起與目的 .....                                                 | 5  |
| 貳、研究方法與過程 .....                                                 | 10 |
| 一、受試者 .....                                                     | 10 |
| 二、失智症臨床和神經心理評估資料 .....                                          | 11 |
| 三、腦影像資料參數 .....                                                 | 11 |
| (一) T1 加權影像 .....                                               | 11 |
| (二) Tc-99m-ECD SPECT .....                                      | 12 |
| 四、腦影像資料前處理與分析 .....                                             | 12 |
| 五、人工智慧模型特徵值擷取 .....                                             | 13 |
| 六、人工智慧模型建置 .....                                                | 13 |
| 七、人工智慧模型評估 .....                                                | 13 |
| 參、主要發現與結論 .....                                                 | 15 |
| 一、受試者 .....                                                     | 15 |
| 二、輕度認知障礙受試者與健康控制組以體素為基礎的型態計量學(voxel-based morphometry)之比較 ..... | 17 |
| 三、建立可預測輕度認知功能障礙之人工智慧模型 .....                                    | 20 |
| (一) 模型一：使用 T1 加權影像建立分類模型 .....                                  | 20 |
| (二) 模型二：使用 ECD SPECT 影像建立分類模型 .....                             | 23 |
| (三) 模型三：結合 T1 加權影像與 ECD SPECT 影像建立分類模型 .....                    | 26 |
| (四) 結論 .....                                                    | 30 |
| 肆、參考文獻 .....                                                    | 32 |

## 中文摘要

### 背景：

全球失智症人口快速增加，而台灣的失智症患者數量也快速攀升，因此會對台灣社會與經濟造成龐大影響。人工智慧技術的崛起，使我們有機會透過不同類型的腦影像與資料分析，進一步利用生物標記來診斷失智症與相關神經退化性疾病。本研究目的為結合結構性腦影像與核醫影像數據，建立能區辨健康受試者與輕度認知功能障礙個案之人工智慧模型。

### 方法：

本計畫預計招募各 20 人次的健康對照組與輕度認知功能障礙組，收集資料包含兩組之臨床資料、神經心理評估結果、ECD 腦血流 SPECT 影像及結構性腦影像之數據。影像數據經過前處理及分析之後，會使用本實驗團隊發展之可解釋深度學習模型來建立輕度認知功能障礙之影像人工智慧模型。

### 預期結果：

透過結合結構性腦影像以及核醫影像建構之輕度認知功能障礙人工智慧模型，應能提升診斷上的準確率，也能得知輕度認知功能障礙患者在大腦結構與腦灌流有異常之關鍵腦區，以提供更客觀且高準確率之精準輔助診斷工具。

**影響：**

本研究計畫所建立之人工智慧模型可以區辨輕度認知功能障礙患者並找出異常之關鍵腦區，有助於神經醫學發展與臨床醫師之診斷與決策，及早辨識輕度認知功能障礙患者並可提高預防醫療的比重，以減緩社會與醫療之負擔。

## **英文摘要**

### **Background**

The global dementia population is rapidly increasing, and the number of dementia patients in Taiwan is also rapidly climbing. This fact causes a substantial social and economic impact on Taiwan. The rise of artificial intelligence technology has allowed us to further utilize biomarkers to diagnose dementia and related neurodegenerative diseases through different types of brain images and data analysis. The purpose of this proposal is to combine structural brain imaging and nuclear medicine imaging data to develop an artificial intelligence model that can distinguish between healthy subjects and individuals with mild cognitive impairment.

### **Methods**

The data collected from both groups will include clinical characteristics, neuropsychological assessments, Tc-99m-ECD SPECT and T1-weighted images. After the pre-processing and analysis of the image data, the Explainable deep neural network model developed by the experimental team will be used to build an artificial intelligence model for classifying individuals with mild cognitive impairment and healthy controls.

### **Expected results**

By combining structural brain imaging and nuclear imaging, the artificial intelligence model for mild cognitive impairment should improve diagnostic accuracy and identify key brain regions with abnormal brain structure and perfusion in individuals with mild cognitive

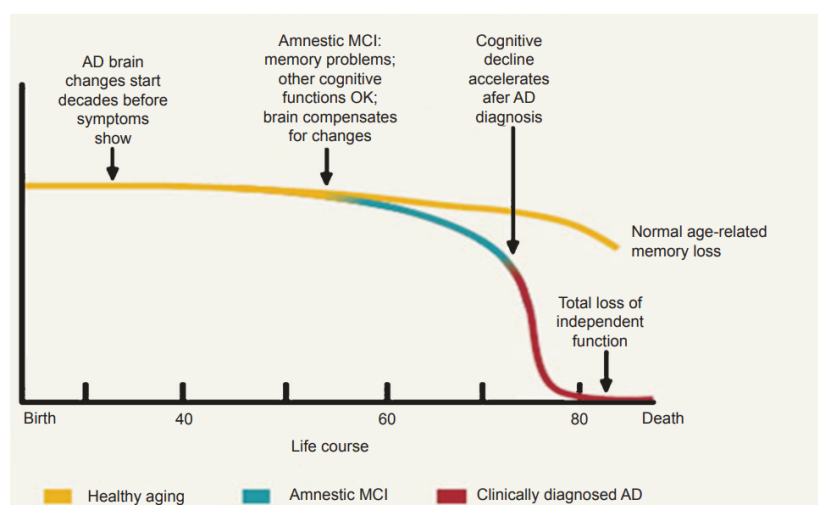
impairment. The model will provide a more objective and highly accurate diagnostic aid.

### **Significance**

The artificial intelligence model established through this proposal can identify individuals with mild cognitive impairment and key brain regions with abnormalities. It can contribute to the advance of neurology and increased precision of clinicians' diagnosis, which can help identify patients with mild cognitive impairment early and increase the proportion of preventive medicine to reduce the burden of society and medical care.

## 壹、計畫緣起與目的

阿茲海默症是全球都在關注的健康議題，在這類患者的大腦中可觀察到類澱粉蛋白斑塊（amyloid-beta plaques）與 Tau 蛋白（tau protein neurofibrillary tangles）的堆積，目前仍無有效的治療方法。阿茲海默症患者會經歷大腦萎縮、認知功能下降以及心智與行為上的改變，進一步影響到日常生活功能。目前學說指出阿茲海默症最初的表現會由主觀認知減退進一步轉變成輕度認知功能障礙，最後才變成阿茲海默症。輕度認知功能障礙是轉變成阿茲海默症的一個過渡期，此階段的個案開始出現認知功能減退，但其日常生活功能尚未受到疾病明顯影響，整體症狀表現也未達阿茲海默症的診斷標準。根據過去研究統計，主觀認知減退之個案大約有 35% 在 5 年會進展為輕度認知功能障礙，更在 5 年後轉變成阿茲海默症。



阿茲海默症認知功能變化

阿茲海默症患者在發病初期主要的症狀為記憶功能下降，過去文獻發現造成此狀況的原因是由於類澱粉蛋白斑塊與Tau蛋白的堆積，導致神經元的損傷與大腦體積的萎縮，最後造成記憶功能的受損。然而，這些阿茲海默症的大腦病理症狀也會在輕度認知功能障礙個案，甚至是認知功能正常的個案上觀察到。因此，若能找出輕度認知功能障礙患者之大腦功能與結構性在特定腦區的差異，更進一步去預測認知功能正常的個案轉變為輕度認知功能障礙患者，將有助於從上游著手提高預防醫療的比重，趁早給予更多的醫療支持。

精神疾病與神經退化性疾病始終是臨床醫學中最具有挑戰性的疾病類別。不若一般內科具有明確的客觀指標能夠輔助診斷，這類疾病始終仰賴專業人員的臨床經驗進行診斷，因而有其侷限性且讓這類疾病無法為國人乃至病患與家屬所能理解。因此，若有如同超音波等明確生理指標，作為這些疾病之診斷輔助工具，對於後續照護甚至國家社會安定，具有重大的意義。根據政府數據，台灣的總人口在10年內增加了72.2萬人，其中71.3萬人是65歲以上的老人，因此，老齡化社會是台灣目前遭遇的主要問題。根據台灣在2014年的一項全國性調查顯示，經年齡校正後的阿茲海默症(Alzheimer's disease, AD)患病率為8.04%，而65歲以上罹患輕度認知功能損



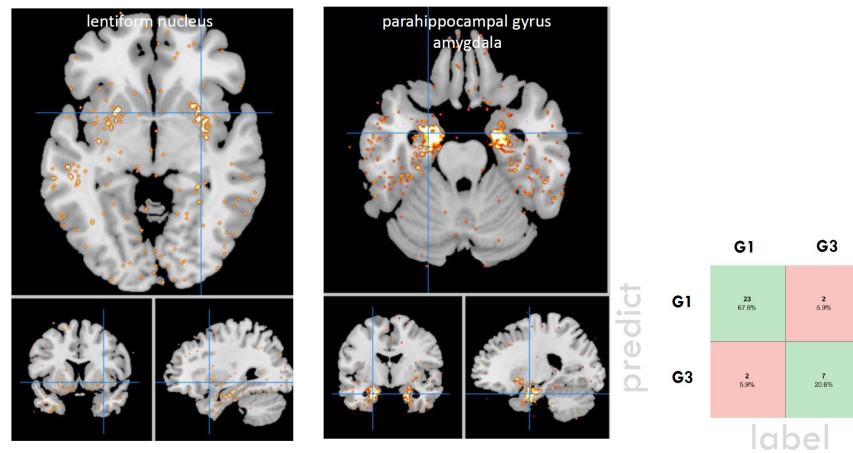
傷 (Mild Cognitive Impairment, MCI) 的患病率為 18.76%。因此，失智症與相關的神經退化性疾病不僅增加了國家醫療健保系統的負擔，對台灣社會與經濟也造成龐大影響。

隨著當下人工智慧的潮流，人工智慧演算法或許能夠幫助發現失智症病患腦影像隱藏的結構變化除了協助臨床醫生進行臨床診斷外，磁共振造影腦影像所提供的大腦結構資訊也能做為大腦疾病圖譜的重要資訊。此外，ECD 腦血流 SPECT 影像 (Tc-99m-ECD SPECT) 常用於腦血管疾患與失智症之診斷與評估，使醫師將能更客觀提供判讀結果並且能緩解因醫療數據量暴增之工作負擔。過去許多神經科學研究中大多使用支持向量機和多決策樹/隨機森林此類的傳統機器學習方法進行診斷分類，然而無法有效辨別異常的腦區分佈是此類演算法的限制，因此，針對臨床上腦影像生物標記的解釋性與可推論性來開發可解釋性的深度學習網路模型顯得重要且迫切。本研究計畫主持人為國立陽明交通大學數位醫學暨智慧醫療推動中心主任楊智傑教授，不僅為精神科專科醫師，更是數據科學家，過去已在思覺失調症之診斷準確率上具有重大成功經驗，於本次計劃申請，更將結合 Tc-99m-ECD SPECT 及 T1 加權影像之應用於神經性退化性疾病，特別是針對輕度認知功能障礙個案。另外，本計畫主持人的研究

團隊開發了可解釋深度學習模型 (Explainable deep neural network, EDNN)，此模型目前運用於精神疾病的診斷，可解釋深度學習模型可以整合來自多個大腦體素(Voxel)的資訊來識別與該疾病最相關的大腦區域，透過此步驟可確定與疾病相關的結構性腦損傷的區域，而傳統的深度學習模型像是黑盒子，僅能給出模型辨識結果而不能呈現模型是如何辨識影像。

此外，可解釋深度學習模型技術已應用在阿茲海默症和輕度認知功能障礙公共數據庫 (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) 上訓練了一個初步的深度學習模型。初步結果顯示，可解釋深度學習模型可以準確識別阿茲海默症患者與健康受試者(敏感度為 95%、特異度 93.2%)，而在區辨輕度認知功能障礙受試者與健康受試者也有良好的結果(敏感度為 84.1%、特異度為 86.7%)，同時，透過可解釋深度學習模型技術可以辨識出 parahippocampal gyrus 以及 lentiform nucleus 的腦體素結構變化是區分兩者的關鍵。

## Auto-selected voxels for G1 vs G3



G1: Amyloid(-)的健康老年受試者; G3: MCI 患者

因此，本研究計畫將應用台灣本土的輕度認知功能障礙個案的 T1 加權磁振造影腦影像與 ECD 腦血流 SPECT 影像，結合可解釋性的深度學習技術，建立輕度認知功能障礙診斷與評估的核醫影像人工智慧模型，藉由找出輕度認知功能障礙患者之大腦功能與結構性在特定腦區的差異，期望能在疾病早期找出可能罹患該症之個案，從上游著手提高預防醫療的比重，趁早給予更多的醫療支持。

## 貳、研究方法與過程

### 一、受試者

本計畫預計招募健康對照組與輕度認知功能障礙兩組別之 Tc-99m ECD brain SPECT 及 MRI 之影像各 20 人次。輕度認知功能障礙組別的納入標準如下：受試者簡短智能測驗（Mini-Mental State Examination; MMSE）高於 24 分、臨床失智評估量表（Clinical Dementia Rating, CDR）為 0.5 分、符合 Petersen 等學者提出之標準，包含（1）個案主訴有記憶功能下降之抱怨、（2）個案主訴有認知功能下降之抱怨、（3）客觀的記憶功能下降、（4）客觀的認知功能下降、（5）一般認知功能未受到影響、（6）日常生活功能未受到影響及（7）未被診斷為失智症。兩組排除標準如下：排除無法矯正則可能會引起失智症或譫妄症的身體病況，例如視力不良、聽力異常、甲狀腺功能低下、貧血、肺炎、發燒、脫水、肝功能異常徵象、腎功能異常徵象、心臟衰竭徵象（New York Heart Association class < 3）等、排除腦中風與明顯頭部外傷，神經學檢查方面發現椎體外運動系統或自主神經系統功能障礙之相關神經疾病者，例如腦室積水、帕金森症、皮質基底核退化症、進行性核上麻痺症、維生素 B12 或葉酸缺乏所引起之亞急性合併退化症、多重系統退化症，以及可能造成各種局部神經病徵的腦血管病、高血壓者收縮壓（systolic pressure）需要控制在 160 mmHg 以下及糖尿病者糖化

血色素指標 (HbA1c) 需要控制在 9.0 以下、有可能引起認知功能障礙的用藥如：抗膽鹼激性藥物、安眠藥或抗精神病藥物等都一律排除。

## 二、失智症臨床和神經心理評估資料

收集的資料包含人口學背景資料、家族史、藥物記錄、過去病史、身高、體重。神經心理評估之資料包含簡易智能狀態測驗、臨床失智症量表、認知功能障礙篩檢量表 (cognitive abilities screening instrument, CASI)、神經精神評估量表 (Neuropsychiatric Inventory, NPI)、工具性日常生活活動量表 (Instrumental Activities of Daily Living scale)、統一帕金森氏症評定量表 (unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)、華人健康問卷 (Chinese Health Questionnaire, CHQ-12)。

## 三、腦影像資料參數

### (一) T1 加權影像

The sagittal 3D magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequence, with the following parameter settings: TE = 3.5 ms; matrix size =  $256 \times 256$ ; slices = 192; slice thickness = 1 mm;

and voxel size =  $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$ .

## (二) Tc-99m-ECD SPECT

Collimator type: LEHR、Fan-beam; Scanning mode: Steps; Total rotation angle [deg.]:  $180^\circ$ 、 $2 \times 180^\circ$ ; Number of projections [proj.]: 60-120; Projection size[pixels  $\times$  pixels]:  $128 \times 128$ ; Acquisition time of projection [sec /proj.]: 20-30; Photopeak energy window [keV; %]:  $140\text{keV} \pm 10\%$ ,  $140\text{keV} \pm 15\%$ ; Zoom: 1-1.78; Detector to detector distance [cm]: 15-40.6; Counting rate [cps]: 10k-17.3k; Start/End location:  $0^\circ$ 、 $90^\circ$ ; Recon. Method: iterative reconstruction; Attenuation. Cor: Chang's; SPECT image size [mm]: 2.3438-3.32.

## 四、腦影像資料前處理與分析

腦影像前處理使用 DPARSF 與 SPM12 的 MATLAB 套件應用程式。影像之三維平面皆經過人工調整校正以確保前處理的品質。所有結構腦影像會投影至 MNI (Montreal Neurological Institute) 標準腦，本研究使用的 T1 加權影像皆重新取樣至 2 毫米的空間解析度，且分割為灰質、白質與脊髓液三種腦組織。我們會擷取兩組灰質影像使用以體素為基礎的型態計量學(Voxel-based morphometry, VBM) 技術，分析臨床案例大腦結構性 MRI 影像，以了解兩組在結構性大

腦上有差異之腦區。

## 五、人工智慧模型特徵值擷取

我們會將兩組受試者的 MRI 與 ECD SPECT 腦影像以隨機挑選一半受試者的方式分別與 MMSE 分數的改變量進行 Pearson 相關性分析，並將相關性最高的前 50% 之體素作為關鍵體素，重複執行上述步驟後 100 次以取得 100 組關鍵體素，最後將該 100 組體素中重複出現 20 次以上的體素作為模型訓練的特徵值。

## 六、人工智慧模型建置

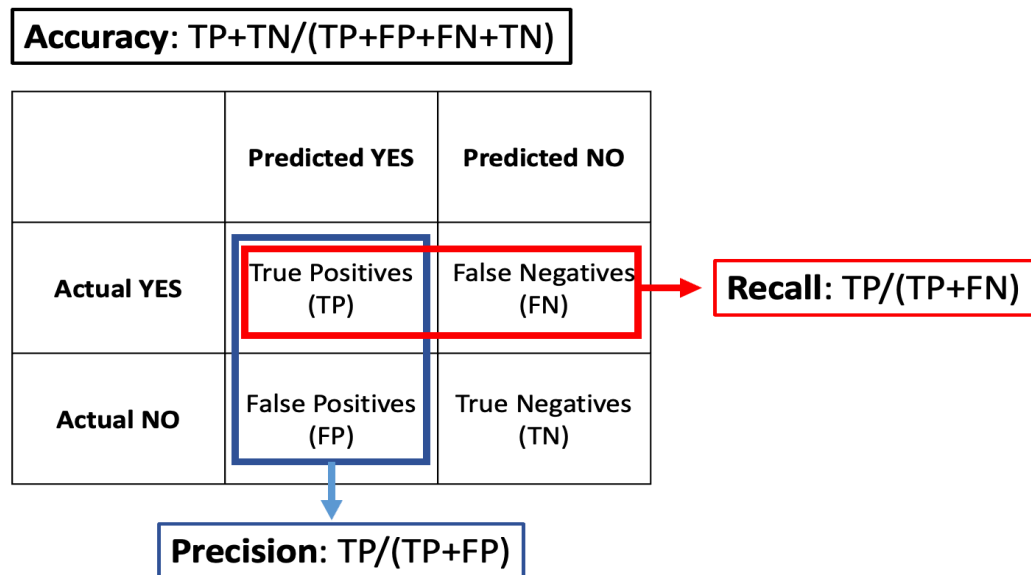
我們利用上述找到之關鍵特徵值進行模型的訓練以及建置，透過 31 種不同參數之演算法進行模型訓練，嘗試找出最適切的人工智慧模型，最後我們利用不同影像進行三種針對 MCI 分類的模型訓練，分別為 MRI T1 影像之人工智慧模型、ECD SPECT 影像之人工智慧模型以及合併 MRI T1 與 ECD SPECT 影像之人工智慧模型。

## 七、人工智慧模型評估

完成模型之訓練後，我們會計算 F1-score、準確率（Accuracy）、敏感性（Recall）、特異性（Specificity）、

精準率(Precision)等參數來評估模型之表現，各參數計算之公式

如下圖所示。



人工智慧模型評估之參數計算



## 參、主要發現與結論

### 一、受試者

本委託案於 2022 年 12 月 6 日完成 20 位 MCI 受試者以及 20 位健康受試者之收案。兩組在年齡（輕度認知障礙受試者： $65.40 \pm 8.95$ ；健康控制組： $62.10 \pm 11.54$ ， $P = 0.52$ ）、教育年度（輕度認知障礙受試者： $10.55 \pm 3.33$ ；健康控制組： $12.35 \pm 3.67$ ， $P = 0.11$ ）、性別比例（輕度認知障礙受試者：男性佔 35%；健康控制組：男性佔 40%， $P = 0.74$ ）、慣用手比例（兩組皆為右慣用手）、工具性日常生活活動量表（輕度認知障礙受試者： $6.95 \pm 1.47$ ；健康控制組： $6.8 \pm 1.51$ ， $P = 0.75$ ）以及統一帕金森氏症評定量表皆無統計顯著差異。而輕度認知障礙受試者在簡易智能狀態測驗（輕度認知障礙受試者： $25.75 \pm 1.94$ ；健康控制組： $29.05 \pm 0.94$ ， $P < 0.05$ ）、臨床失智症量表（輕度認知障礙受試者： $0.5 \pm 0$ ；健康控制組： $0 \pm 0$ ， $P < 0.05$ ）、認知功能障礙篩檢量表（輕度認知障礙受試者： $80.50 \pm 4.44$ ；健康控制組： $88.70 \pm 2.11$ ， $P < 0.05$ ）以及華人健康問卷等評估量表（輕度認知障礙受試者： $19.20 \pm 3.83$ ；健康控制組： $13.15 \pm 1.66$ ， $P < 0.05$ ）表現較差。相關資料與數據請詳見表一。

表一、輕度認知障礙受試者與健康控制組人口統計與臨床量表資料

| 項目              | 輕度認知障礙受試者<br>(20 位) | 健康控制組<br>(20 位)  | Z/X <sup>2</sup> | P 值                 |
|-----------------|---------------------|------------------|------------------|---------------------|
| 年齡              | 65.40<br>(8.95)     | 62.10<br>(11.54) | -0.65            | 0.52 <sup>a</sup>   |
| 教育年度            | 10.55<br>(3.33)     | 12.35<br>(3.67)  | -1.60            | 0.11 <sup>a</sup>   |
| 性別<br>(男/女)     | 7/13                | 8/12             | 0.12             | 0.74 <sup>b</sup>   |
| 慣用手<br>(左/右)    | 0/20                | 0/20             | NA               | NA                  |
| 簡易智能狀態<br>測驗    | 25.75<br>(1.94)     | 29.05<br>(0.94)  | -4.71            | < 0.05 <sup>a</sup> |
| 臨床失智症量<br>表     | 0.50<br>(0.00)      | 0.00<br>(0.00)   | -6.25            | < 0.05 <sup>a</sup> |
| 認知功能障礙<br>篩檢量表  | 80.50<br>(4.44)     | 88.70<br>(2.11)  | -5.01            | < 0.05 <sup>a</sup> |
| 工具性日常生<br>活活動量表 | 6.95<br>(1.47)      | 6.80<br>(1.51)   | -0.32            | 0.75 <sup>a</sup>   |
| 統一帕金森氏<br>症評定量表 | 0.00<br>(0.00)      | 0.00<br>(0.00)   | 0.00             | 1.00 <sup>a</sup>   |
| 華人健康問卷          | 19.20<br>(3.83)     | 13.15<br>(1.66)  | -4.85            | < 0.05 <sup>a</sup> |

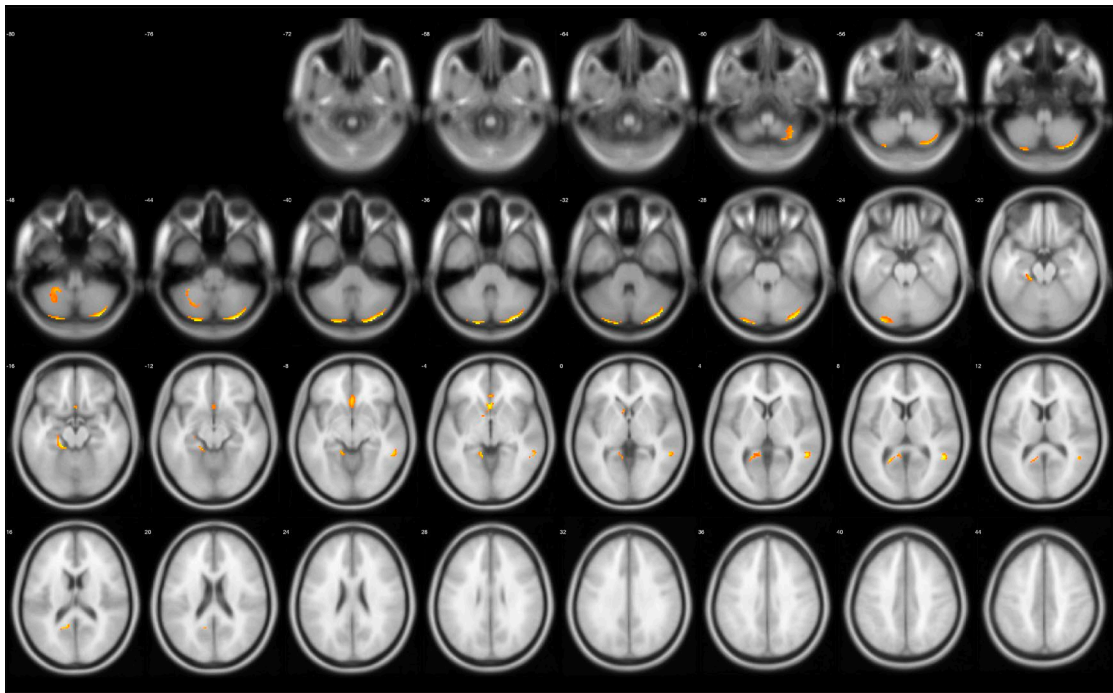
<sup>a</sup> 使用曼惠特尼 (Mann Whitney) U 檢定進行統計分析。

<sup>b</sup> 使用卡方檢定 (Chi Square Test) 進行統計分析。

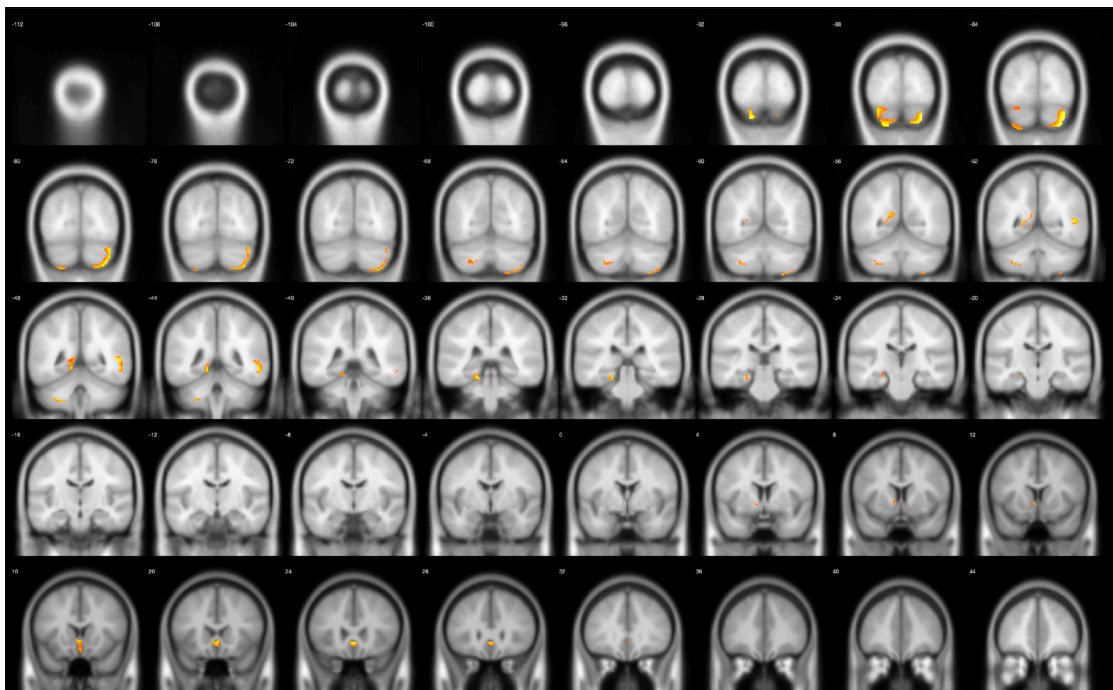
統計顯著水平為 0.05。

## 二、輕度認知障礙受試者與健康控制組以體素為基礎的型態計量學 (voxel-based morphometry) 之比較

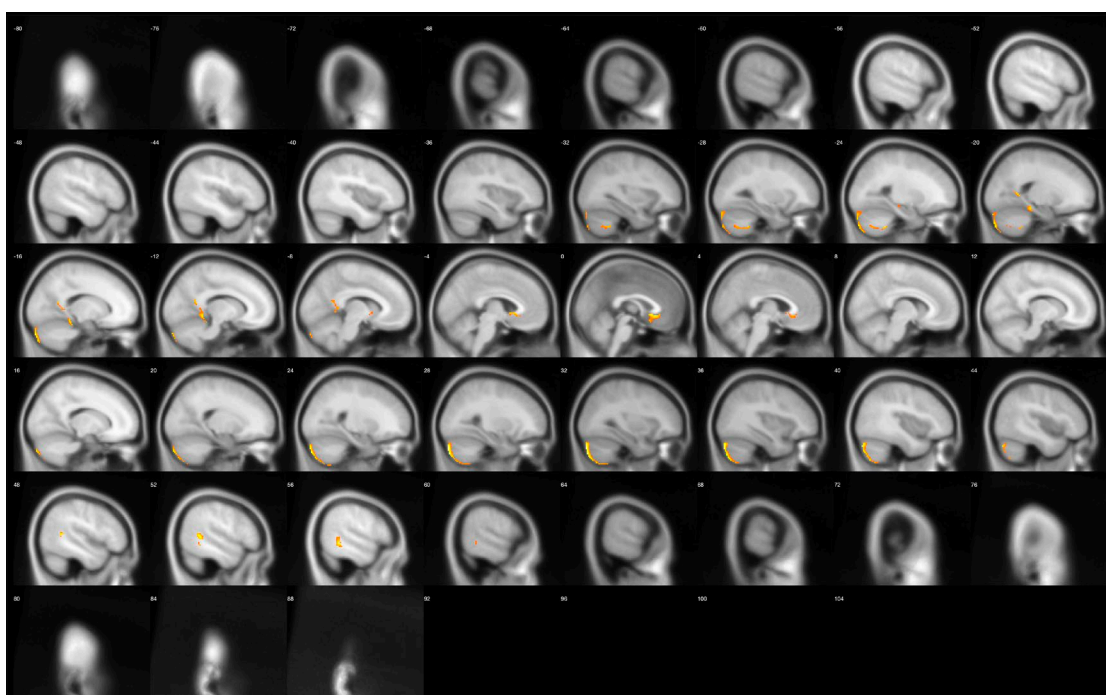
執行以體素為基礎的型態計量學之分析時，我們將叢集大小 (cluster size) 設為 100、以體素為基礎的 P 值設定為 0.005 (未校正)、以叢集為基礎的 P 值設定為小於 0.05 (Family-wise error correction) 則代表腦區具有顯著意義。研究結果如圖一至三與表二。兩組經過校正後，雖然沒有腦區達到統計顯著意義，但我們仍可在輕度認知障礙受試者的結構性影像上看到部分腦區呈現萎縮的趨勢，包括右側小腦後葉 (Right cerebellum posterior lobe)、左側小腦後葉 (Left cerebellum posterior lobe)、左側後扣帶皮層 (Left posterior cingulate gyrus)、左側前扣帶皮層 (Left anterior cingulate gyrus)、右側顳葉 (Right temporal lobe) 等腦區。推測未達顯著之可能性為本研究案的樣本數不足，使其未達統計檢定力，期許未來能納入更多樣本數，讓研究成果更顯著也更具代表性。



圖一、輕度認知障礙受試者與健康控制組以體素為基礎的型態計量學之比較結果（橫狀切面）。



圖二、輕度認知障礙受試者與健康控制組以體素為基礎的型態計量學之比較結果（冠狀切面）。



圖三、輕度認知障礙受試者與健康控制組以體素為基礎的型態計量學之比較結果（矢狀切面）。

表二、輕度認知障礙受試者呈現萎縮趨勢之腦區與統計數值。

| Brain regions | 叢集層級 (Cluster level) |       |                   | X, Y, Z {mm} |     |     |
|---------------|----------------------|-------|-------------------|--------------|-----|-----|
|               | $P_{FWE-corr}$       | 總體素數量 | $P_{uncorrected}$ |              |     |     |
| 右側小腦後葉        | 0.36                 | 476   | 0.04              | 32           | -86 | -36 |
| 左側小腦後葉        | 0.73                 | 254   | 0.13              | -16          | -96 | -36 |
| 左側小腦後葉        | 0.96                 | 106   | 0.32              | -24          | -46 | -46 |
| 左側後扣帶皮層       | 0.87                 | 176   | 0.20              | -18          | -34 | -16 |
| 左側前扣帶皮層       | 0.94                 | 123   | 0.28              | 0            | 24  | -6  |
| 右側顳葉          | 0.96                 | 108   | 0.31              | 50           | -50 | 8   |

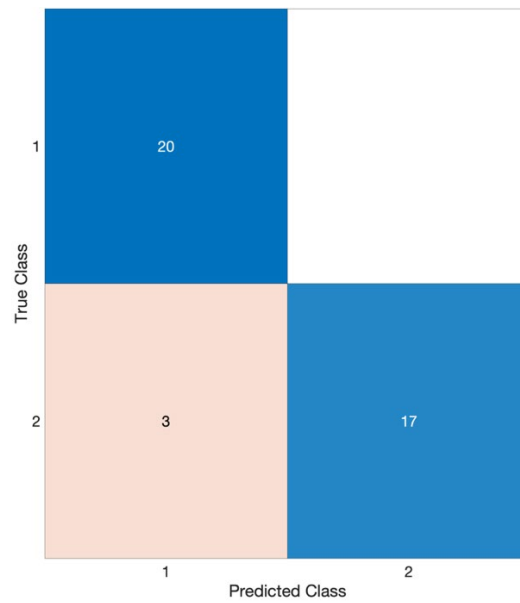
### 三、建立可預測輕度認知功能障礙之人工智慧模型

#### (一) 模型一：使用 T1 加權影像建立分類模型

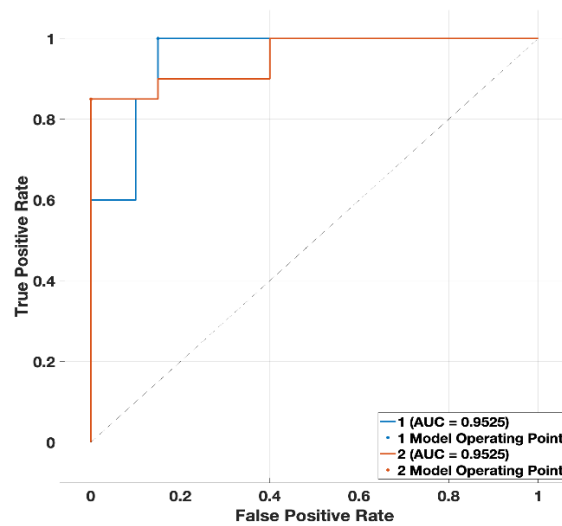
透過本研究之特徵值擷取方法，我們從兩組共 40 位受試者的全腦影像中擷取了 10,042 個相關體素，並將重複被篩選超過 100 次之體素做為我們這個模型的關鍵特徵值，共 1,735 個體素納入機器學習分析中。最後我們使用了 31 種不同參數之演算法，以訓練出準確率最高之預測模型。結果顯示，單純使用 T1 加權影像所建立之分類模型其 F1-score 為 0.93、準確率為 92.5%、敏感性為 100.0%、特異性 85.0%、精準率 87.0 % 以及曲線下面積 (Area under curve, AUC) 為 0.95 (圖四、五)，並在多種演算法中 (Linear SVM、Quadratic SVM、Cubic SVM、Medium Gaussian SVM、Coarse Gaussian SVM、Coarse Gaussian SVM、Cubic KNN) 皆有一致優良分類表現 (表二)。

表二、使用 T1 加權影像建立可預測輕度認知功能障礙之人工智慧模型表現。

| 演算法                  | 準確率   | 演算法                              | 準確率   |
|----------------------|-------|----------------------------------|-------|
| Fine Tree            | 72.5% | Cosine KNN                       | 87.5% |
| Medium Tree          | 72.5% | Cubic KNN                        | 92.5% |
| Coarse Tree          | 72.5% | Weighted KNN                     | 90.0% |
| Linear Discriminant  | 85.0% | Ensemble (Boosted Trees)         | 50.5% |
| Logistic Regression  | 70.0% | Ensemble (Bagged Trees)          | 82.5% |
| Gaussian Naive Bayes | 87.5% | Ensemble (Subspace Discriminant) | 90.0% |
| Kernel Naive Bayes   | 87.5% | Ensemble (Subspace KNN)          | 77.5% |
| Linear SVM           | 92.5% | Ensemble (RUSBoosted Trees)      | 50.0% |
| Quadratic SVM        | 92.5% | Narrow Neural Network            | 82.5% |
| Cubic SVM            | 92.5% | Medium Neural Network            | 82.5% |
| Fine Gaussian SVM    | 67.5% | Wide Neural Network              | 87.5% |
| Medium Gaussian SVM  | 92.5% | Bilayered Neural Network         | 87.5% |
| Coarse Gaussian SVM  | 92.5% | Trilayered Neural Network        | 82.5% |
| Fine KNN             | 77.5% | SVM Kernel                       | 90.0% |
| Medium KNN           | 90.0% | Logistic Regression Kernel       | 90.0% |
| Coarse KNN           | 50.0% |                                  |       |



圖四、使用 T1 加權影像建立可預測輕度認知功能障礙分類模型之混淆矩陣。1：輕度認知障礙、2：健康受試者。



圖五、使用 T1 加權影像建立可預測輕度認知功能障礙分類模型之之 ROC 曲線。1：輕度認知障礙、2：健康受試者。

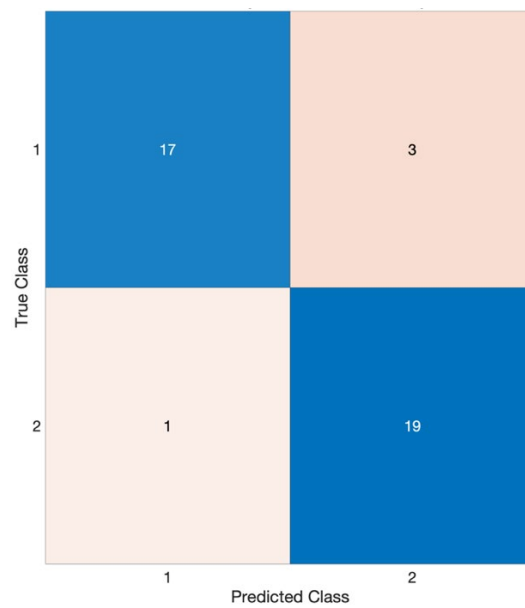


## (二) 模型二：使用 ECD SPECT 影像建立分類模型

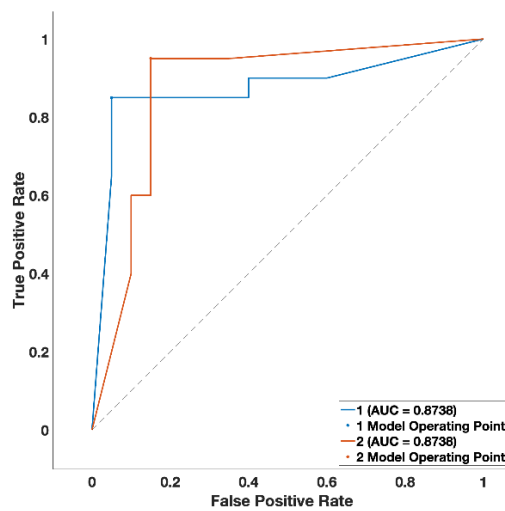
第二個分類模型，我們使用與 T1 加權影像相同之方法來擷取特徵值，進一步由 ECD SPECT 影像中 445 個相關體素，並將重複被篩選超過 10 次之體素選取為此分類模型之關鍵特徵值，一共有 188 個關鍵體素被我們選為關鍵特徵值來訓練模型。結果顯示在 31 種演算法中，Wide Neural Network 的分類表現最佳（表三），F1-score 為 0.89、準確率為 90.0%、敏感性為 85.0%、特異性 95.0%、精準率 94.4%以及曲線下面積為 0.87（圖六、七）。

表三、使用 ECD SPECT 影像建立可預測輕度認知功能障礙之人工智慧模型表現。

| 演算法                  | 準確率   | 演算法                              | 準確率   |
|----------------------|-------|----------------------------------|-------|
| Fine Tree            | 75.0% | Cosine KNN                       | 67.5% |
| Medium Tree          | 75.0% | Cubic KNN                        | 77.5% |
| Coarse Tree          | 75.0% | Weighted KNN                     | 80.0% |
| Linear Discriminant  | 72.5% | Ensemble (Boosted Trees)         | 50.0% |
| Logistic Regression  | 70.0% | Ensemble (Bagged Trees)          | 80.0% |
| Gaussian Naive Bayes | 77.5% | Ensemble (Subspace Discriminant) | 72.5% |
| Kernel Naive Bayes   | 85.0% | Ensemble (Subspace KNN)          | 75.0% |
| Linear SVM           | 87.5% | Ensemble (RUSBoosted Trees)      | 50.0% |
| Quadratic SVM        | 77.5% | Narrow Neural Network            | 80.0% |
| Cubic SVM            | 77.5% | Medium Neural Network            | 85.0% |
| Fine Gaussian SVM    | 77.5% | Wide Neural Network              | 90.0% |
| Medium Gaussian SVM  | 85.0% | Bilayered Neural Network         | 77.5% |
| Coarse Gaussian SVM  | 67.5% | Trilayered Neural Network        | 75.0% |
| Fine KNN             | 72.5% | SVM Kernel                       | 85.0% |
| Medium KNN           | 72.5% | Logistic Regression Kernel       | 85.0% |
| Coarse KNN           | 50.0% |                                  |       |



圖六、使用 ECD SPECT 影像建立可預測輕度認知功能障礙分類模型之混淆矩陣。1：輕度認知障礙、2：健康受試者。



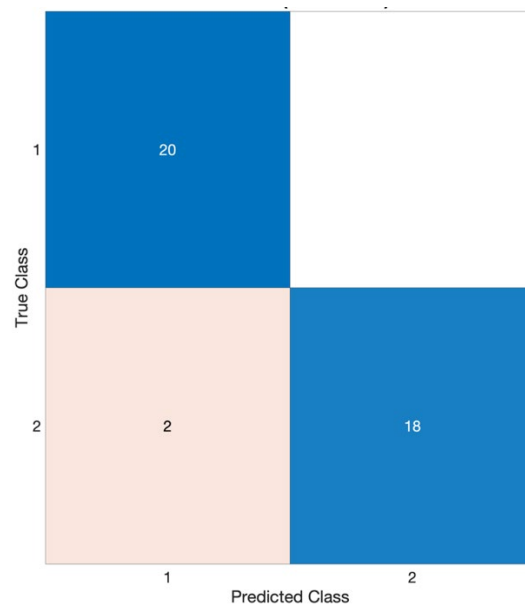
圖七、使用 ECD SPECT 影像建立可預測輕度認知功能障礙分類模型之混淆矩陣。1：輕度認知障礙、2：健康受試者。

### (三) 模型三：結合 T1 加權影像與 ECD SPECT 影像建立分類模型

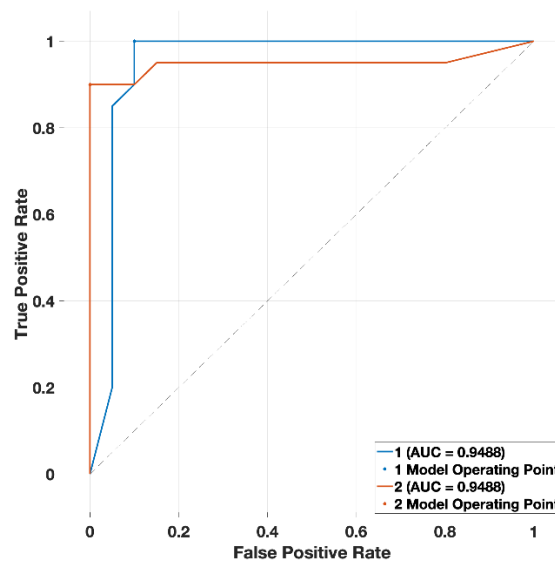
在第三個分類模型中，我們結合了上述 T1 加權影像與 ECD SPECT 影像中的關鍵特徵值 (1,923) 來訓練最後一個分類模型，希望透過不同影像資料之整併，可以增加輕度認知障礙分類模型之準確性。結果顯示在 31 種演算法中，Cosine KNN、Cubic KNN 以及 Ensemble (Subspace Discriminant) 等演算法表現最佳 (表四)，其 F1-score 為 0.95、準確率為 95.0 %、敏感性為 100.0 %、特異性 90.0 %、精準率 90.9 % 以及曲線下面積為 0.95 (圖八、九)。

表四、結合 T1 加權影像與 ECD SPECT 影像建立可預測輕度認知功能障礙之人工智慧模型表現。

| 演算法                  | 準確率   | 演算法                              | 準確率   |
|----------------------|-------|----------------------------------|-------|
| Fine Tree            | 67.5% | Cosine KNN                       | 95.0% |
| Medium Tree          | 67.5% | Cubic KNN                        | 95.0% |
| Coarse Tree          | 67.5% | Weighted KNN                     | 92.5% |
| Linear Discriminant  | 92.5% | Ensemble (Boosted Trees)         | 50.0% |
| Logistic Regression  | 72.5% | Ensemble (Bagged Trees)          | 85.0% |
| Gaussian Naive Bayes | 90.0% | Ensemble (Subspace Discriminant) | 95.0% |
| Kernel Naive Bayes   | 90.0% | Ensemble (Subspace KNN)          | 75.0% |
| Linear SVM           | 92.5% | Ensemble (RUSBoosted Trees)      | 50.0% |
| Quadratic SVM        | 92.5% | Narrow Neural Network            | 90.0% |
| Cubic SVM            | 87.5% | Medium Neural Network            | 87.5% |
| Fine Gaussian SVM    | 77.5% | Wide Neural Network              | 90.0% |
| Medium Gaussian SVM  | 92.5% | Bilayered Neural Network         | 90.0% |
| Coarse Gaussian SVM  | 92.5% | Trilayered Neural Network        | 90.0% |
| Fine KNN             | 87.5% | SVM Kernel                       | 87.5% |
| Medium KNN           | 92.5% | Logistic Regression Kernel       | 87.5% |
| Coarse KNN           | 50.5% |                                  |       |



圖八、結合 T1 加權影像與 ECD SPECT 影像建立可預測輕度認知功能障礙分類模型之混淆矩陣。1：輕度認知障礙、2：健康受試者。



圖九、結合 T1 加權影像與 ECD SPECT 影像建立可預測輕度認知功能障礙分類模型之混淆矩陣。1：輕度認知障礙、2：健康受試者。

表五、總結三種輕度認知功能障礙分類模型之比較。

| 腦影像儀器    | T1 加權影像                                                                                                       | ECD SPECT 影像        | 結合 T1 加權影像<br>與 ECD SPECT 影像                                       |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 特徵值數量    | 1, 735                                                                                                        | 188                 | 1, 923                                                             |
| 表現最佳之演算法 | Linear SVM 、<br>Quadratic SVM 、<br>Cubic SVM 、<br>Medium Gaussian SVM 、<br>Coarse Gaussian SVM 、<br>Cubic KNN | Wide Neural Network | Cosine KNN 、<br>Cubic KNN 、<br>Ensemble<br>(Subspace Discriminant) |
| F1-score | 0. 93                                                                                                         | 0. 89               | 0. 95                                                              |
| 準確率      | 92. 5%                                                                                                        | 90. 0%              | 95. 0%                                                             |
| 敏感性      | 100. 0%                                                                                                       | 85. 0%              | 100. 0%                                                            |
| 特異性      | 85. 0%                                                                                                        | 95. 0%              | 90. 0%                                                             |
| 精準率      | 87. 0%                                                                                                        | 94. 4%              | 90. 9%                                                             |
| 曲線下面積    | 0. 95                                                                                                         | 0. 87               | 0. 95                                                              |

#### (四) 結論

本研究結果顯示在以體素為基礎的型態計量學分析中，輕度認知障礙受試者的大腦體積有萎縮之趨勢，主要集中在小腦後葉、左側前後扣帶皮層以及右側顳葉區域。而在建立輕度認知功能障礙的分類模型中，單純使用 T1 加權影像之分類準確率比單純使用 ECD SPECT 影像來的高，但兩種模型的準確率皆以高達 90% 以上，代表本研究中所使用的特徵值擷取方法能夠有效選出能分辨輕度認知障礙與健康受試者之關鍵腦區。

此外，我們發現使用 T1 加權影像能夠有效預測輕度認知障礙患者（敏感性：100.0%）；而 ECD SPECT 影像所建立的模型則是能夠更準確的分類健康受試者（特異性：95.0%），代表兩種不同之腦影像各具其分類優勢，若能結合此兩種腦影像儀器來建構輕度認知功能障礙診斷之人工智慧模型，其準確率相較於單一腦影像儀器應能往上提升，而結果也如我們所預期，在結合了 T1 加權磁振造影影像與 ECD SPECT 核醫影像後，其預測準確率也高達 95%（表五），顯示兩種影像之結合能夠互補並提升自身影像之優勢。本研究之限制仍在於樣本數之不足，導致以體素為基礎的型態計量學分析中無法達到有效的統計檢定力。也因為樣本數較小，在人工智慧預測模型中無法在獨立出一組測試資料集，因此研究結果可能會有過度擬合之狀況。

本委託案在收案期間遭逢新冠肺炎疫情起伏不定，導致受試者收案較為困難，進度較為緩慢，特別是在健康受試者招募較為不易，除了疫情原因之外，ECD SPECT 影像需注射帶有微量輻射之顯影劑可能是造成受試者參與研究之最大阻礙，普遍健康受試者認為自身未



受疾病影響，對於要額外接受需注射微量輻射之顯影劑的影像掃描較為抗拒，所幸在團隊努力下仍完成受試者之招募，未來研究仍建議納入更多受試者，除了增加統計檢定力之外，也能在模型建構上多一組獨立的測試資料集來驗證模型表現，使研究結果能夠更具代表性。

本研究計畫之成果可為為棘手之神經性疾患診斷乃至治療預後，提出客觀、明確，且高準確率之精準輔助診斷工具，為台灣精準醫療實力再提升。透過建立 T1 加權磁振造影影像與 ECD SPECT 核醫影像所建立之分類模型，期望能在疾病早期找出可能罹患該症之個案，從上游著手提高預防醫療的比重，趁早給予更多的醫療支持。

#### 肆、參考文獻

1. Abdulrab, K., & Heun, R. (2008). Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(5), 321–330.
2. Aggarwal, N. T., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2015). Alzheimer's disease: Unique markers for diagnosis & new treatment modalities. *The Indian journal of medical research*, 142(4), 369–382.
3. Archer, H. A., Newson, M. A., & Coulthard, E. J. (2015). Subjective Memory Complaints: Symptoms and Outcome in Different Research Settings. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 48 Suppl 1, S109–S114.
4. Chang, Y. W., Tsai, S. J., Wu, Y. F., & Yang, A. C. (2020). Development of an AI-Based Web Diagnostic System for Phenotyping Psychiatric Disorders. *Frontiers in psychiatry*, 11, 542394.
5. Christa Maree Stephan, B., Minett, T., Pagett, E., Siervo, M., Brayne, C., & McKeith, I. G. (2013). Diagnosing Mild Cognitive Impairment (MCI) in clinical trials: a systematic review. *BMJ open*, 3(2), e001909.
6. Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental

- state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189–198.
7. Gagnon, M., Dartigues, J. F., Mazaux, J. M., Dequae, L., Letenneur, L., Giroire, J. M., & Barberger-Gateau, P. (1994). Self-reported memory complaints and memory performance in elderly French community residents: results of the PAQUID Research Program. *Neuroepidemiology*, 13(4), 145–154.
  8. Göthlin, M., Eckerström, M., Rolstad, S., Wallin, A., & Nordlund, A. (2017). Prognostic Accuracy of Mild Cognitive Impairment Subtypes at Different Cut-Off Levels. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 43(5-6), 330–341.
  9. Huber, C. M., Yee, C., May, T., Dhanala, A., & Mitchell, C. S. (2018). Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease: Amyloid-Beta versus Tauopathy. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 61(1), 265–281.
  10. Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet. Neurology*, 9(1), 119–128.
  11. Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F.,

- Kölsch, H., Luck, T., Mösch, E., van den Bussche, H., Wagner, M., Wollny, A., Zimmermann, T., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. G., Romberg, H. P., Weyerer, S., Kaduszkiewicz, H., Maier, W., Bickel, H., & German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients Study Group (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of general psychiatry*, 67(4), 414–422.
12. Joe, E., & Ringman, J. M. (2019). Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention. *BMJ (Clinical research ed.)*, 367, 16217.
  13. Jonker, C., Launer, L. J., Hooijer, C., & Lindeboom, J. (1996). Memory complaints and memory impairment in older individuals. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(1), 44–49.
  14. McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association

- workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269.
15. Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., Wyman, S. K., Pogosova-Agadjanyan, E. L., Peterson, A., Noteboom, J., O'Briant, K. C., Allen, A., Lin, D. W., Urban, N., Drescher, C. W., Knudsen, B. S., Stirewalt, D. L., Gentleman, R., Vessella, R. L., Nelson, P. S., Martin, D. B., & Tewari, M. (2008). Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(30), 10513–10518.
  16. Mitchell, R., & Popham, F. (2008). Effect of exposure to natural environment on health inequalities: an observational population study. *Lancet (London, England)*, 372(9650), 1655–1660.
  17. Moradi, E., Pepe, A., Gaser, C., Huttunen, H., Tohka, J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015). Machine learning framework for early MRI-based Alzheimer's conversion prediction in MCI subjects. *NeuroImage*, 104, 398–412.
  18. Petersen R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183–194.

19. Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet* (London, England), 388(10043), 505–517.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
20. Smith S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*, 17(3), 143–155.
21. Spires-Jones, T. L., & Hyman, B. T. (2014). The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*, 82(4), 756–771.
22. Terribilli, D., Schaufelberger, M. S., Duran, F. L., Zanetti, M. V., Curiati, P. K., Menezes, P. R., Scazufca, M., Amaro, E., Jr, Leite, C. C., & Busatto, G. F. (2011). Age-related gray matter volume changes in the brain during non-elderly adulthood. *Neurobiology of aging*, 32(2), 354–368.
23. Tripathi, M., Tripathi, M., Vibha, D., Gowda, N., Bal, C., & Malhotra, A. (2010). Tc-99m ethylcysteinate dimer SPECT in the differential diagnosis of dementias. *Neurology India*, 58(6), 857–862.
24. Trzepacz, P. T., Hochstetler, H., Wang, S., Walker, B., Saykin, A. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015). Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State

- Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC geriatrics*, 15, 107.
25. Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289.
  26. Uchida, Y., Minoshima, S., Okada, S., Kawata, T., & Ito, H. (2006). Diagnosis of dementia using perfusion SPECT imaging at the patient's initial visit to a cognitive disorder clinic. *Clinical nuclear medicine*, 31(12), 764–773.
  27. Yan, C. G., Wang, X. D., Zuo, X. N., & Zang, Y. F. (2016). DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging. *Neuroinformatics*, 14(3), 339–351.
  28. Yang, A. C., Tsai, S. J., Liu, M. E., Huang, C. C., & Lin, C. P. (2016). The Association of Aging with White Matter Integrity and Functional Connectivity Hubs. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 143.
  29. Yang, AC, & Tsai, S. J. (2019). Explainable deep learning of neuroimaging reveals key structural deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 45(Suppl 2), S206.

30. Yang, W., Chen, X., Cohen, D. S., Rosin, E. R., Toga, A. W., Thompson, P. M., & Huang, X. (2017). Classification of MRI and psychological testing data based on support vector machine. *International journal of clinical and experimental medicine*, 10(12), 16004–16026.
31. 衛生福利部統計處。 <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1714-113.html>