

基于智能影像基因组学技术的阿尔茨海默病预测进展

姚旭峰¹, 袁增贝^{1,2}, 卜溪溪^{1,2}

1. 上海健康医学院医学影像学院, 上海 201318

2. 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093

摘要 阿尔茨海默病(AD)起病隐匿,目前尚无有效控制病情进展以及治疗的药物或方法。在其发病轻度认知功能障碍阶段早期预测进行干预,则能有效控制其病程。从基于脑影像基因组学特征的AD早期临床诊断、基于人工智能影像组学技术的AD早期预测两个方面综述了AD的早期诊断与预测研究进展,提出结合多模态核磁共振影像特征和组学特征,在深度学习的框架下,将影像学和基因组学联系在一起,构造高分类与预测性能的深度学习模型,可为AD早期筛查并干预提供支持。

关键词 影像基因组学;人工智能;阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿的进行性神经系统退行性疾病。以进行性认知功能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变为主要特征。根据阿尔茨海默病国际(Alzheimer's Disease International, ADI)报道,AD患病人数持续增加,全球痴呆患者约5000万人,而中国患病人数近1000万人^[1]。预计到2030年,全球患病人口总数将超过1亿,而中国的痴呆患者也将突破1600万人。AD是最常见的痴呆类型,约占全部痴呆患者的50%~70%,其致病原因迄今尚未明确,且无有效药物治愈或改变其病理进程^[2]。全球用于

老年痴呆症患者的费用持续增加,从2010年的6040亿美元(约占全球GDP的1.0%)增加到2015年的8180亿美元(约占全球GDP的1.1%)。同时,中国用于AD患者治疗的费用2010年也达到了475亿美元,2020年已达到700亿美元^[3-4]。由此可见,AD不仅严重影响患者的生存质量,同时也给患者家庭带来了沉重的负担,并占用了大量医疗资源。

AD患者病程非常缓慢,没有特异性指征,早期发现困难,常被误诊为脑自然老化,且其病程不可逆^[5]。临床前期又称为轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI),表现为以近期记忆障

收稿日期:2020-04-08;修回日期:2021-06-15

基金项目:国家自然科学基金面上项目(61971275);国家自然科学基金重点项目(81830052);国家重点研发计划(2020YFC2008700)

作者简介:姚旭峰,教授,研究方向为智能影像基因组学分析在医学中的应用,电子信箱:yao6636329@hotmail.com;袁增贝(共同第一作者),硕士研究生,研究方向为医学图像处理,电子信箱:ahmuyuanzengbei@163.com

引用格式:姚旭峰,袁增贝,卜溪溪.基于智能影像基因组学技术的阿尔茨海默病预测进展[J].科技导报,2021,39(20):101-109;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2021.20.009

碍为主的轻度记忆力下降,而其他认知功能及日常行为正常。MCI被认为是处于正常老年人和AD之间的过渡阶段,其转归为AD的概率是正常老年人的10倍,同时5年内发展为AD的风险也高达70%^[6]。MCI患者如给予适当的干预治疗,则能显著延缓病程进展,改善认知能力,提升生活质量^[7],一旦病情恶化进展为AD,目前尚无有效控制病情进展以及治疗的药物或方法,故MCI也被人们称为AD的“预报器”^[8-10]。因此,若能准确预测MCI是否会进一步转化为AD,对AD的认识和早期干预均有重要意义。

AD确诊的“金标准”是在病理上发现淀粉样斑块和神经元纤维缠结,但病理学验证无助于日常临床诊断。在临床上,AD的早期诊断方法一般是通过对患者进行神经心理学测试或者简易智力状态检查,同时辅助神经影像学、脑脊液与血液生物标记物、遗传学及其他生物标记方法。但这些方法均存在诊断准确率不高、敏感性和特异性不强等问题,临床应用受限^[11]。这就造成在MCI阶段,常常出现临床误诊与漏诊的情况,错过了对AD实施人工干预的最佳时机,造成了不可逆的后果。为此,在MCI阶段及时明确诊断并进行干预是临床迫切需要解决的难题。

由于现有诸多AD诊断方法难以准确预测,这给人们寻找新的方法实现可靠早期预测AD提出了挑战。近年来,随着医学影像技术与人工智能深度学习的迅速发展,人们开始思考用深度学习方法实现对AD的早期预测。

早期AD和MCI诊断困难,往往需要通过神经心理学测验、脑脊液生物标记物(A β 、tau)、神经影像学检查或基因检查确诊。其中,神经影像学检查由于可以实现结构、功能与代谢成像以及能量化分析,更适用于AD早期临床普筛,日益受到人们的瞩目^[12]。因AD患者个体化差异显著,而这些检查手段因主观性较强、技术不成熟、创伤性、价格昂贵等原因临床应用受限,预测效果不佳^[13]。另外,由于传统人工建模方法的缺陷以及AD特征选择困难等原因,存在难以准确预测且应用局限的问题。近年来,深度学习方法也用于AD的早期诊断,期

望借助影像组学相关特征(标记)来早期预测AD。目前,AD的早期诊断与预测研究主要分为:(1)基于脑影像组学特征的AD早期临床诊断;(2)基于人工智能影像组学技术的AD早期预测。

1 基于脑影像组学特征的AD早期临床诊断

各种医学影像与生物相关特征(标记)已经被用作AD早期预测的依据,得到了临床重视。研究发现,从影像分析中提取的脑解剖、弥散、皮层、网络等特征已经在AD诊断中发挥了重大作用^[14-18]。

结构磁共振成像(Structural Magnetic Resonance Imaging, sMRI)能反映人脑的结构和解剖学情况,相关脑区体积变化可提示MCI向AD转化的重要指标。有研究提示,内嗅皮层厚度、海马旁回厚度及海马体积可作为预测MCI向AD转化的重要指标^[19]。研究显示,胼胝体萎缩可能成为预测MCI进展至AD的标记,尤其是女性患者^[20]。MCI时期颞叶的海马、海马旁回、杏仁核和前额叶脑区就已经发生明显的灰质萎缩,从MCI发展到AD的过程中,患者脑萎缩区域则进一步扩展到额叶大部、顶叶、枕叶等脑区,提示相应脑区变化可以作为早期预测的依据^[21]。

核磁共振(MR)弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)对脑白质微结构改变十分敏感,其弥散特征可以用来预测AD。研究显示,AD和MCI患者胼胝体和扣带回部的平均弥散值(mean diffusivity, MD)差异有统计学意义,可以作为早期诊断AD和评价病程进展的指标^[22]。Reas等^[23]比较了健康对照组和受损受试者海马、内嗅皮质和白质束的微观结构变化。MCI患者海马区各向同性扩散受限,下降速度更快。MCI病中颞叶内侧微结构的改变与认知功能减退有关,这些变化与正常认知老化中的微结构变化不同。

基于DTI脑白质结构网络拓扑参数,可以作为辨别AD的一个重要生物学标记物。Farrar等^[24]研究发现MCI患者保留的执行能力与脑白质网络连接的增加有关,高执行率组的脑网络特性,如大小、

密度和聚类系数明显增加,并且在下纵束和上纵束双侧各向异性(fractional anisotropy, FA)明显增加。Daianu 等^[25]研究发现 AD 患者网络特性变化主要出现在低节点度的脑区连接上。Fischer 等^[26]使用全局白质网络拓扑参数对认知功能正常的临床前 AD 组进行研究,发现临床前 AD 组的全局效率减小、最短路径长度变长,暗示着这 2 个拓扑参数可以作为预测正常老年人转化为 AD 的指标。Cantero 等^[27]发现无症状老年人患 AD 风险的脑变化和灰质皮质网络紊乱相关,整合结构脑成像与网络连接对于无症状的 AD 发现有重要意义。

静息态功能磁共振成像(resting state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)已逐渐发展为探索 AD 患者脑功能改变的新途径之一。已有研究表明,AD 患者默认网络(default mode network, DMN)相关脑区局部功能活动及连接异常,研究正常成年、老年人与 AD 患者发现,正常老年人较年轻者广泛功能连接减低,可以解释为衰老过程中正常认知等功能的退变;而 AD 较正常老年仅 DMN-楔前叶功能连接明显减低,暗示 DMN-楔前叶失连接也许可以作为 AD 病理改变的标志物^[28]。

正电子发射型计算机断层扫描技术(Positron Emission Computed Tomography, PET)在 AD 早期检测中发挥了重大作用,日益受到重视。18F-FDG PET 显示的内侧颞叶葡萄糖低代谢是诊断轻度认知损害敏感性和特异性较高的方法。目前证据不支持其作为轻度认知损害患者的常规临床检测项目^[29]。脑组织 A β 沉积是 AD 发病的标记,其在无症状阶段即已对认知功能产生影响,先于脑组织葡萄糖代谢改变;至疾病中后期,葡萄糖代谢降低更加显著,与进行性认知功能障碍密切相关^[30]。相信随着分子探针技术的发展,更多的 AD 标记物将被临床证实。

生物学标志物也是早期 AD 诊断的标记之一。目前的脑脊液生物学标志物有较高的准确性,例如脑脊液总 tau 蛋白(t-tau)、磷酸化 tau 蛋白(p-tau)升高和 A β 42 降低是早期鉴别诊断 AD 与其他痴呆的有效生物学标志物。AD 患者脑脊液检查较 A β -PET 更早地检出 A β 沉积。脑脊液 t-tau、p-tau 和

A β 42 可以较好地地区分 AD 患者与正常对照者以及轻度认知损害进展期与稳定期,血浆 t-tau 可以较好地地区分 AD 患者与正常对照者^[31]。除了作为中枢核心标志物的脑脊液,外周体液标志物也为 AD 的早期诊断提供了良好的思路。例如,血浆中的可溶性 A β 寡聚体检测,对 AD 的特异性较高。血液生物学标志物检测也可以辅助诊断 AD 的某些发病特征,如记忆功能障碍^[32]等。与 AD 相关的神经丝蛋白(AD7c-NTP),其表达量升高也与早期的神经变性相关^[33],而相对于脑组织中该蛋白的检测,基于尿液的检测结果效果相仿。相对于脑脊液,外周体液采集更为简便。总之,各种生物学标志物对于 AD 早期诊断具有重要意义,但存在特异性不强的缺点。

免疫炎症和氧化应激相关因子测定免疫炎症相关因子在 AD 发生与发展中发挥重要作用。包括白细胞介素家族、转化生长因子(TGF)家族和肿瘤坏死因子(TNF)家族等^[34]。微小 RNA 测定也越来越多地用于 AD 的早期诊断。近年越来越多的研究显示,微小 RNA(miRNA)可以影响 APP、PS-1、PS-2 和淀粉样前体蛋白 β 位点剪切酶-1 β (BACE-1)基因在脑组织中的表达变化,对神经生长分化起重要作用。目前研究最多的 6 种 miRNA 为 miRNA-9、miRNA-125b、miRNA-146a、miRNA-181c、let-7g-5p 和 miRNA-191-5p,它们最有希望成为早期诊断 AD 的生物学标志物^[35]。

影像技术与基因检测结合为 AD 的早期诊断增添了新的技术手段。Franke 等^[36]利用基因组学与影像技术融合,越来越多的 AD 易感基因被发现。有报道使用新的回归模型检测基因和影像表型关系,应用 LASSO 回归方法,评估了全基因组对颞叶作用和影响,发现了 22 个全基因组范围有着重要意义的基因。Hao 等^[37]也有使用树形结构引导稀疏学习算法识别 AD 患者的基因-影像关联,通过该模型得到的 SNP 特征在预测大脑灰质体积上具有较小的误差,同时识别出这些与脑区相关的 SNP 位点具有层次结构的聚类特性。Cacciaglia 等^[38]对具有 ApoE- ϵ 4 等位基因的 533 名(261 名 NC, 207 名杂合子和 65 名纯合子)健康中年人的灰质体

积(GMvs)进行分析,发现右侧海马、尾状核和中央前回的 *ApoE-ε4* 加性 GMv 减少。在这些脑区, *ApoE* 基因型与年龄相互作用,纯合子在生命的第5个10年后表现出 GMv 减小,并且 *ApoE-ε4* 也与右侧丘脑、左枕叶回和右侧额叶皮质中更大的 GMv

有关。随着 AD 基因研究的实施,相关基因和位点将被明确,有望为 AD 的早期诊断打下扎实的基础。表1总结了对基于脑影像组学特征以及生物学标志的 AD 早期诊断。

表1 脑影像组学与生物学特征

类型	特征描述	特征意义	
影像	sMRI	反应脑区体积、结构、皮层厚度等变化	特异性脑区的变化可作为AD早期预测的重要指标
	DTI	显示脑部海马、内嗅皮质和白质束等的微观结构变化	微结构的改变与认知功能减退有关,有助于评价病程的进展
	rs-fMRI	通过脑血氧水平依赖性信号反应神经元活动情况等	显示患者脑区局部功能异常
	PET	显示的部分脑区葡萄糖代谢差异等	组织的葡萄糖代谢改变帮助预测认知功能障碍的进展
生物	生物学标志物	脑脊液生物学标志物、外周体液标志物、免疫炎症相关因子等检查	帮助早期鉴别诊断AD与其他痴呆及诊断,提高检测特异性

2 基于人工智能影像组学技术的AD早期预测

目前,传统的机器学习方法如支持向量机(support vector machines, SVM)、随机森林(random forest, RF)等方法,常与影像或生物特征相结合,主要用于AD早期研究。随着分类模型设计、数据类型与特征选择上不断完善,传统机器学习的AD预测方法预测效率逐渐得到提升,但存在预测精度不高,且难以应用于临床的限制。近年来,由于深度

学习网络可自主挖掘与AD相关的影像组学特征,构建出多模特征的分类与预测模型,引起了广大学者的关注,也为AD早期预测带来了机遇与挑战。图1所示为基于多模影像组学的深度学习AD早期预测模型。

2.1 传统机器学习方法

基于SVM等机器学习方法主要应用于分类研究,且早期AD预测准确率较低。Tangaro等^[39]定义了一种海马体积细分模糊类算法,运用SVM分类器对正常人(normal control, NC)、MCI及AD患者

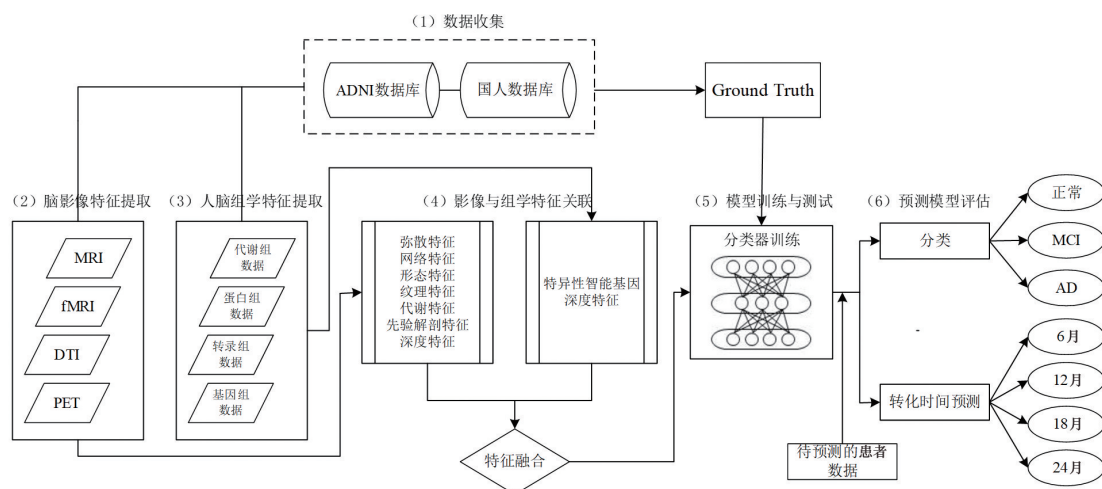


图1 基于多模影像组学的深度学习AD早期预测模型

海马的形态学测量数据进行训练。该方法能够较准确地预测 1 年后的发病情况(中值曲线下面积 $AUC=88.2\%$)。Pagani 等^[40]采用 FDG-PET 成像技术,运用协方差和 SVM 对 27 例非转化 MCI 和 95 例转化 MCI 患者进行预测 MCI 发展为 AD 的研究,发现 MCI 转化组的顶颞叶代谢值更低, SVM 区分非转化 MCI 患者和 NC 组的概率分别为 89% 和 93%。基于 Voxel-MARS 全自动检测 MCI 和 AD 的方法,运用多变量自适应回归样条法作为分类器,敏感性 AD/NC 为 83.58%, MCI/NC 分类为 78.38%^[41]。此外,该方法对 18 个月内由 MCI-NC 转化为 AD 的 MCI 患者进行了早期识别,敏感性结果优于其他方法。

除此之外,影像、生物标记物等多模数据也应用到 AD 早期预测中,验证了多模影像组学特征的可靠性。Moradi 等^[42]使用半监督学习方法进行特征选择,整合了影像、认知测试及生物标志物等特征,使用 RF 分类器将核磁共振成像(MRI)生物标志物与年龄相结合来构建复合生物标志物,证明了多模特征在 AD 早期预测的可靠性。

2.2 深度学习的方法

深度学习算法运用单模态到多模态影像组学特征,从 AD 的分类到早期预测研究,已经发挥了重要作用。目前,深度学习算法在 AD 早期预测上,仍旧存在鲁棒性不足的缺点,仍旧需要不断优化与完善^[43]。

单模与多模影像组学深度学习技术用于 AD 的分类与早期预测研究。Basaia 等^[44]基于深度神经网络(deep neural networks, DNNs),使用 MRI 三维加权 T1 图像对 AD 和 NC 的鉴别准确率可达 98% (阿尔茨海默病神经影像学倡议(ADNI)图像库与非 ADNI 图像库无差异), NC 与 AD 和 MCI 组的分类准确率达 86%, MCI 过渡期与 MCI 稳定期分类准确率达 75%。Lu 等^[45]基于 FDG-PET 的多维度 DNN 方法也已经用于 AD 的早期预测,可以获得 82.51% 的准确率。Shi 等^[46]提出了一种多模态叠加深度多项式网络(multi-modality stacked deep polynomial networks, msDPN)算法,该算法利用多模影像组学特征进行分类研究,分类精度(96.93±4.53)%,灵敏

度为(95.02±8.56)%,特异性为(98.37±5.66)%,优于原来的 DPN 算法。Raju 等^[47]使用 3D CNN 网络的 4 个级联层提取的特征被馈送到 SVM 分类器,该方法的分类准确率达到 97.77%。利用 sMRI、fMRI、PET 与 DTI 影像特征,卷积神经网络(convolutional neural network, CNN),达到的分类准确度: AD-NC 为 0.967, AD-MCI 为 0.8, MCI-NC 为 0.658^[48]。

多模影像组学深度学习技术在 AD 早期预测已经开展初步工作。Lim 等^[49]采用 PET、MR、DTI、脑脊液和血液生物标记、遗传学等多模影像组学特征,使用疾病图谱网络架构,分类准确率最高可达 95%,疾病图谱网络优于标准神经网络和生存分析的传统基准,并在进行早期 AD 预测时,也进行了探索研究,优于以往的联合网络深度学习技术。Ning 等^[50]利用 FDG-PET 与 sMRI 图像特征,利用多模态、多尺度的深度神经网络,建立基于深度学习的 AD 个体识别框架。对于 MCI 患者,其 3 年期早期预测准确率为 82.4%, 1~3 年早期准确预测率为 86.4%,分类准确率可达到 94.23%。Lu 等^[51]利用神经网络(neural network, NN)模型对结构 MRI 数据和单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)数据进行分析,结果发现具有大脑和 SNP 特征的 NN 模型对 AD 和 NC 受试者分类预测性能明显优于单独分类的模型, AUC 面积为 0.992, 并且可预测从 MCI 到 AD 的进展($AUC=0.835$)。

改进的深度学习网络模型已经在 AD 早期预测中发挥了重要作用。Zhang 等^[52]提出一种新的基于多模态神经成像的嵌入特征选择和融合的 AD 分类框架。为了融合包含在每个模态中的互补信息,引入正则化项来执行多核学习以避免稀疏核系数分布,最终取得了 88.54% 的 AD、MCI 与 NC 的分类准确度。Zhou 等^[53]提出了一种新的三阶段深度特征学习与融合框架,该框架对深度神经网络进行阶段性训练。网络的每个阶段都通过使用最大样本数的有效训练,学习不同模式组合的特征表示。使用 ADNI 的数据集评估了该框架,实验结果表明,该框架具有强鲁棒性,为 AD 早期预测提供了新思路。Spasov 等^[54]提出了一种新的深度学习架

构,基于双学习和3D可分离卷积的ad-hoc层,结合sMRI、流行病学、神经心理学和*ApoE-ε4*基因数据作为输入,神经网络分类器使用的参数比其他深度学习结构更少,大大限制了数据的过拟合,交叉验证的准确性为86%,敏感性为87.5%,特异性为85%,且在将AD患者与健康对照组进行分类时,可达到100%的准确性、敏感性和特异性。该研究仍旧存在预测准确率需要提升、数据样本不足以及基因数据仍旧需要验证等问题。

2.3 机器学习与深度学习融合方法

在基于影像特征的AD早期诊断预测方面,传统机器学习方法应用广泛,且相较于深度学习方法可解释性强,而深度学习在具有复杂结构的高维数据的识别与处理方面优势明显。部分研究人员通过将机器学习与深度学习融合期望构建出可解释性强且性能优越的模型。

Khagi等^[55]利用CNN自动提取基于MRI的脑部图像特征并利用多种分类器如SVM、k-最近邻(k-nearest neighbor, KNN)等,可达到平均98%的分类准确率。Razavi等^[56]利用一个2层神经网络从原始数据中学习特征并进行分类,结果显示模型灵敏度、准确率均明显提高。Shen等^[57]构建了一个特征学习的神经网络,结合线性、多项式、径向基函数(radial basis function, RBF)3个核的SVM进行分类,精度分别达到83.9%、79.2%和86.6%,从而辅助AD的早期预测。Usman等^[58]采用CNN自动提取脑电信号并利用SVM进行分类,构造的模型灵敏度可达92.7%。Suk等^[59]使用深度玻尔兹曼机(deep Boltzmann machine, DBM)寻找潜在的分层特征并结合SVM从而获得了95.35%的AD与NC分类准确率。Suk等^[60]提出了一种基于深度学习的具有堆叠自动编码器(stacked auto-encoder, SAE)的潜在特征表示方法寻找最佳特征参数,之后利用多核SVM进行分类,使得AD与NC的分类准确率达到98.8%。Suk等^[61]还通过利用SAE处理增强特征向量,优化特征后多核SVM分类器对于AD和NC分类准确率可达95.9%。Liu等^[62]通过深度学习框架的融合,从而在预处理阶段能够将AD患者细分为4个阶段。Goceri等^[63]将CNN与机器学习方法

结合,利用混合后的模型优化对AD的识别准确率。Battineni等^[64]通过将人工神经网络与SVM、朴素贝叶斯(Naive Bayes, NB)和KNN模型融合构建新型混合模型,对于AD早期预测准确率可达97.4%,而单一使用SVM和人工神经网络准确率仅有94.94%和94.92%。

通过更为复杂的集成模型的构建,以及多种学习方法融合进行特征选择,研究人员对于AD的早期发展可以做出更为准确的预测。

3 结论

现有的机器学习和模式识别算法中,均没有充分挖掘人脑丰富的影像组学特征,容易导致预测与分类准确率不高的问题。这给人们如何利用大数据进行可靠早期预测AD带来了机遇和挑战。因此,本研究结合多模态MR影像特征和组学特征,在深度学习的框架下,将影像学和基因组学联系在一起,讨论影像定量特征、持续表型和基因变异之间的关联,使用深度学习算法充分挖掘和利用大脑医学影像数据中的内在信息,构造高分类与预测性能的深度学习模型,提升AD早期预测率,解决临床难题,为早期筛查并干预提供支持,因此具有重要的科学价值与临床意义。

参考文献(References)

- [1] Lim B, Prassas I, Diamandis E P. Alzheimer disease pathogenesis: The role of autoimmunity[J]. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 2021, 6(3): 756-764.
- [2] Patterson C. World Alzheimer report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers, 2018[J]. *Alzheimer's Disease International*, 2018, 9(1): 29-35.
- [3] Xu J F, Wang J, Anders W, et al. The economic burden of dementia in China, 1990-2030: Implications for health policy[J]. *Bulletin of the World Health Organization*, 2017, 95(1): 18-26.
- [4] Fu J, Bao F Q, Gu M, et al. Design, synthesis and evaluation of quinolinone derivatives containing dithiocarbamate moiety as multifunctional AChE inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2020, 35(1): 118-128.

- [5] Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2018, 14(3): 367–429.
- [6] Albert M, Zhu Y, Moghekar A, et al. Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years[J]. *Brain*, 2018, 141(3): 877–887.
- [7] Bachurin S O, Gavrilova S I, Samsonova A, et al. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease: Contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention[J]. *Pharmacological Research*, 2017: S1043661817309374.
- [8] Frederiksen K S, Gjerum L, Waldemar G, et al. Effects of physical exercise on Alzheimer's disease biomarkers: A systematic review of intervention studies[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018, 61(1): 359–372.
- [9] Bachurin S O, Gavrilova S I, Samsonova A, et al. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease: Contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention[J]. *Pharmacological Research*, 2018, 129(3): 216–226.
- [10] Nagaratnam N, Nagaratnam K, Cheuk G. Mild cognitive impairment (MCI)[M]. Berlin: Springer International Publishing, 2017.
- [11] Eratne D, Loi S M, Farrand S, et al. Alzheimer's disease paper clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis[J]. *Australasian Psychiatry*, 2018: 103985621876230.
- [12] Chételat G. Multimodal neuroimaging in Alzheimer's disease: Early diagnosis, physiopathological mechanisms, and impact of lifestyle[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018, 64(Suppl 1): 1–13.
- [13] Santos P, Leide C, Ozela P F, et al. Alzheimer's disease: A review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment[J]. *Current medicinal chemistry*, 2018, 25(26): 3141–3159.
- [14] Cox S R, Bastin M E, Ritchie S J, et al. Brain cortical characteristics of lifetime cognitive aging[J]. *Brain Structure and Function*, 2018, 223(1): 509–518.
- [15] Cotier F A, Zhang R, Lee T M C. A longitudinal study of the effect of short-term meditation training on functional network organization of the aging brain[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(598): 1–11.
- [16] Beason-Held L L, Hohman T J, Venkatraman V, et al. Brain network changes and memory decline in aging[J]. *Brain Imaging & Behavior*, 2017, 11(3): 1–15.
- [17] Yao X H, Shan C, Yan J W, et al. Regional imaging genetic enrichment analysis[J]. *Bioinformatics*, 2020, 36(8): 2554–2560.
- [18] Bajaj S, Alkozei A, Dailey N S, et al. Brain aging: Uncovering cortical characteristics of healthy aging in young adults[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017, 9: 412.
- [19] Gomar J J, Ragland J D, Uluğ A M, et al. Differential medial temporal lobe morphometric predictors of item- and relational-encoded memories in healthy individuals and in individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers & Dementia Translational Research & Clinical Interventions*, 2017, 3(2): 238–246.
- [20] Lee S H, Bachman A H, Yu D, et al. Predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using longitudinal callosal atrophy[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2016, 2: 68–74.
- [21] Dicks E, Tijms B M, Ten Kate M, et al. Gray matter network measures are associated with cognitive decline in mild cognitive impairment[J]. *Neurobiology of Aging*, 2018, 61(1): 198–206.
- [22] Henf J, Grothe M J, Brueggen K, et al. Mean diffusivity in cortical gray matter in Alzheimer's disease: The importance of partial volume correction[J]. *Neuroimage Clinical*, 2018, 17(17): 579–586.
- [23] Reas E T, Hagler Jr D J, White N S, et al. Microstructural brain changes track cognitive decline in mild cognitive impairment[J]. *NeuroImage: Clinical*, 2018, 20(9): 883–891.
- [24] Farrar D C, Mian A Z, Budson A E, et al. Retained executive abilities in mild cognitive impairment are associated with increased white matter network connectivity [J]. *European Radiology*, 2018, 28(1): 340–347.
- [25] Daiyan M, Jahanshad N, Nir T M, et al. Rich club analysis in the Alzheimer's disease connectome reveals a relatively undisturbed structural core network[J]. *Human Brain Mapping*, 2015, 36(8): 3087–3103.
- [26] Fischer F U, Wolf D, Scheurich A, et al. Altered whole-brain white matter networks in preclinical Alzheimer's disease[J]. *NeuroImage: Clinical*, 2015, 8(6): 660–666.
- [27] Cantero J L, Atienza M, Sanchez-Juan P, et al. Cerebral changes and disrupted gray matter cortical networks in asymptomatic older Adults at risk for Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Aging*, 2018, 64(4): 58–67.
- [28] Klaassens B L, van G J M A, Jeroen V D G, et al. Diminished posterior precuneus connectivity with the default mode network differentiates normal aging from Alzheimer's disease[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017, 9: 97.
- [29] Martínez G, Vernooij R W, Fuentes P P, et al. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)[J]. *Cochrane Database*

- Systematic Reviews, 2017, 11(2): CD012883.
- [30] Nakamura A, Kaneko N, Villemagne V L, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 249.
- [31] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurology*, 2016, 15(7): 673-684.
- [32] Niculescu A, Le N H, Roseberry K, et al. O45. Blood biomarkers for possible early detection of risk for Alzheimer disease (AD)[J]. *Biological Psychiatry*, 2019, 85(10): S124.
- [33] Zhang J, Shi S L. A literature review of AD7c-ntp as a biomarker for Alzheimer's disease[J]. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2013, 16(3): 307.
- [34] Hellwig K, Kvartsberg H, Portelius E, et al. Neurogranin and YKL-40: Independent markers of synaptic degeneration and neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Research & Therapy*, 2015, 7(1): 1-8.
- [35] Kumar S, Reddy P H. Are circulating microRNAs peripheral biomarkers for Alzheimer's disease?[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2016: S0925443916301429.
- [36] Franke B, Stein J L, Ripke S, et al. Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: Large-scale proof of concept[J]. *Nature Neuroscience*, 2016, 19(3): 420-431.
- [37] Hao X K, Yao X H, Risacher S, et al. Identifying candidate genetic associations with MRI-derived AD-related ROI via tree-guided sparse learning[J]. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology & Bioinformatics*, 2018, 99: 1-4.
- [38] Cacciaglia R, Molinuevo J L, Falcón C, et al. Effects of *APOE- $\epsilon 4$* allele load on brain morphology in a cohort of middle-aged healthy individuals with enriched genetic risk for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2018, 14(7): 902-912.
- [39] Tangaro S, Fanizzi A, Amoroso N, et al. A fuzzy-based system reveals Alzheimer's disease onset in subjects with mild cognitive impairment[J]. *Physica Medica*, 2017, 38(5): 36-44.
- [40] Pagani M, Nobili F, Morbelli S, et al. Early identification of MCI converting to AD: A FDG PET study[J]. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging*, 2017, 44(12): 2042-2052.
- [41] Çevik A, Weber G W, Eyüboğlu B M, et al. VoxelMARS: A method for early detection of Alzheimer's disease by classification of structural brain MRI[J]. *Annals of Operations Research*, 2017, 258(1): 31-57.
- [42] Moradi E, Pepe A, Gaser C, et al. Machine learning framework for early MRI-based Alzheimer's conversion prediction in MCI subjects[J]. *Neuroimage*, 2015, 104(1): 398-412.
- [43] Liu X N, Chen K W, Wu T, et al. Use of multimodality imaging and artificial intelligence for diagnosis and prognosis of early stages of Alzheimer's disease[J]. *Translational Research*, 2018, 194(4): 56-67.
- [44] Basaia S, Agosta F, Wagner L, et al. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI) who will convert to AD using deep neural networks[J]. *Neurology*, 2018, 90(Suppl 15): 179.
- [45] Lu D, Popuri K, Ding G W, et al. Multi-scale deep neural networks based analysis of FDG-PET images for the early diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Medical Image Analysis*, 2018: S1361841518300276.
- [46] Shi J, Zhen X, Li Y, et al. Multimodal neuroimaging feature learning with multimodal stacked deep polynomial networks for diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *IEEE Journal Biomedical and Health Informatics*, 2018, 22(1): 173-183.
- [47] Raju M, Gopi V P, Anitha V S, et al. Multi-class diagnosis of Alzheimer's disease using cascaded three dimensional-convolutional neural network[J]. *Physical and Engineering Sciences in Medicine*, 2020, 43(4): 1219-1228.
- [48] Khvostikov A, Aderghal K, Benois-Pineau J, et al. 3D CNN-based classification using sMRI and MD-DTI images for Alzheimer disease studies[J]. *arXiv*, 2018: 1801.05968.
- [49] Lim B, van der Schaar M. Forecasting disease trajectories in Alzheimer's disease using deep learning[J]. *arXiv*, 2018: 1807.03159.
- [50] Ning K D, Chen B, Sun F Z, et al. Classifying Alzheimer's disease with brain imaging and genetic data using a neural network framework[J]. *Neurobiology of Aging*, 2018, 68: 151-158.
- [51] Lu D, Popuri K, Ding W, et al. Multimodal and multi-scale deep neural networks for the early diagnosis of Alzheimer's Disease using structural MR and FDG-PET images[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 5697.
- [52] Zhang Y P, Wang S H, Xia K J, et al. Alzheimer's disease multiclass diagnosis via multimodal neuroimaging embedding feature selection and fusion[J]. *Information Fusion*, 2021, 66: 170-183.
- [53] Zhou T, Thung K H, Zhu X, et al. Effective feature learning and fusion of multimodality data using stage-wise deep neural network for dementia diagnosis[J]. *Hu-*

- man Brain Mapping, 2019, 40(3): 1001–1016.
- [54] Spasov S, Passamonti L, Duggento A, et al. A parameter-efficient deep learning approach to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J]. *NeuroImage*, 2019, 189(4): 276–287.
- [55] Khagi B, Kwon G R, Lama R. Comparative analysis of Alzheimer's disease classification by CDR level using CNN, feature selection, and machine-learning techniques[J]. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 2019, 29(3): 297–310.
- [56] Razavi F, Tarokh M J, Alborzi M. An intelligent Alzheimer's disease diagnosis method using unsupervised feature learning[J]. *Journal of Big Data*, 2019, 6(1): 1–16.
- [57] Shen T, Jiang J, Lu J, et al. Predicting Alzheimer disease from mild cognitive impairment with a deep belief network based on 18F-FDG-PET Images[J]. *Molecular imaging*, 2019, 18(1): 1536012119877285.
- [58] Usman S M, Khalid S, Aslam M H. Epileptic seizures prediction using deep learning techniques[J]. *IEEE Access*, 2020, 8: 39998–40007.
- [59] Suk H I, Lee S W, Shen D G, et al. Hierarchical feature representation and multimodal fusion with deep learning for AD/MCI diagnosis[J]. *NeuroImage*, 2014, 101(1): 569–582.
- [60] Suk H I, Lee S W, Shen D G. Latent feature representation with stacked auto-encoder for AD/MCI diagnosis[J]. *Brain Structure and Function*, 2015, 220(2): 841–859.
- [61] Suk H I, Shen D G. Deep learning-based feature representation for AD/MCI classification[J]. *Medical Image Computing and Computer-assisted Intervention: MICCAI International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 2013, 16(Pt 2): 583–590.
- [62] Liu S, Liu S, Cai W, et al. Multi-modal neuroimaging feature learning for multi-class diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2015, 62(4): 1132–1140.
- [63] Goceri E, Goceri N. Deep learning in medical image analysis: Recent advances and future trends[J]. *IEEE Access*, 2017: 305–311
- [64] Battineni G, Chintalapudi N, Amenta F, et al. A comprehensive machine-learning model applied to magnetic resonance imaging (MRI) to predict Alzheimer's disease (AD) in older subjects[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(7): 2146.

The early predication of Alzheimer's disease based on intelligent radiomics technology

YAO Xufeng¹, YUAN Zengbei^{1,2}, BU Xixi^{1,2}

1. College of Medical Imaging, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China

2. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract The Alzheimer's disease (AD) is usually insidious in its onset and there are no drugs or methods to effectively control and treat the disease. Early prediction and intervention during the stage of the mild cognitive impairment (MCI) can effectively delay the course of the disease. The review contains two aspects. One is the early clinical diagnosis of the AD based on the brain imaging radiomics features, another is the AD early prediction based on the artificial intelligence (AI) of the imaging radiomics. We propose that in the framework of the deep learning, the imaging and the genomics are combined to construct a deep learning model with a high classification and prediction performance, to provide support for early screening and intervention of the AD.

Keywords radiomics; artificial intelligence; Alzheimer's disease ●



(责任编辑 王志敏)