



Списки содержимого доступны по адресу [ScienceDirect](#)

Исследование когнитивных систем

домашняя страница журнала: www.elsevier.com/locate/cogsys



Подходы машинного обучения к выявлению легких когнитивных нарушений
на основе структурных данных МРТ и морфометрических характеристик

М.О. Зубрихина^{а,*}, О.В. Абрамова^а, В.Е. Яркин^{с,г}, В.Л. Ушаков^{б,с,д}, А.Г. Очнева^{с,ф},
A.V. Bernstein^а, Е.В. Бурнаев^а, Д.С. Андреюк^с, В.Б. Савилов^с, М.В. Курмишев^с,
Т.С. Сюняков^с, О.А. Карпенко^с, А. В. Андрющенко^с, Г.П. Костюк^с, М.Г. Шараев^{а,с}

^а Сколковский институт науки и технологий,
Большой бульвар, 30 стр. 1, Москва, 121205, Россия;
Институт перинатальной и репродуктивной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, улица
Косыгина, 119, Москва, 119991, Россия
^б Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем механики им. А.Г. Кузнецова, Москва, 125080, Россия
^в Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем механики им. А.Г. Кузнецова, Москва, 125080, Россия
^г Московский государственный университет пищевых производств,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Российский государственный университет путей сообщения", Москва, 125080, Россия
^д Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем механики им. А.Г. Кузнецова, Москва, 125080, Россия
^е Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем механики им. А.Г. Кузнецова, Москва, 125080, Россия
^ф Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем механики им. А.Г. Кузнецова, Москва, 125080, Россия

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Ключевые слова:
Машинное обучение
Легкие когнитивные
нарушения, МРТ
морфометрия
бесплатный серфинг

АННОТАЦИЯ

с помощью TED скорее всего не получится вывить

Легкие когнитивные нарушения (МКИ) являются важной проблемой общественного здравоохранения, которая имеет огромные последствия для пациентов, их семей, системы здравоохранения и экономики в целом. МСІ с высокой вероятностью переходит в **деменцию**. Раннее доврачебное вмешательство при МСІ может предотвратить или отсрочить начало деменции, что, в свою очередь, улучшит качество жизни пациентов. Таким образом, целью нашего исследования является разработка системы обнаружения МСІ с **использованием МРТ измерений**. Набор данных для исследования состоит из 62 здоровых добровольцев и 145 пациентов с МСІ, полученных в "Клинике памяти" (Москва, Россия). Морфометрические данные были извлечены из структурных МР-изображений, взвешенных по Т1. Мы предлагаем **метод машинного обучения**, точность которого достигла 73% и извлекаем ключевые особенности структур мозга, которые могут отличить здоровую контрольную группу (НС) от группы МСІ. Это исследование подтверждает ранее выявленные изменения в структурных областях головного мозга у пациентов с МСІ. По сравнению с контрольной группой здоровых людей, в группе МСІ было обнаружено увеличение объема Бокового желудочка, Нижнего бокового желудочка и спинномозговой жидкости, а также уменьшение объема миндалины, гиппокампа и прилежащих тканей.

1. Введение

Нейрокогнитивные расстройства, особенно тяжелая деменция, имеют огромные последствия для пациентов, их семей, системы здравоохранения и экономики. По данным ВОЗ, 55 миллионов человек (8,1 % женщин и 5,4 % мужчин старше 65 лет) страдают деменцией. Ожидается, что это число возрастет до 78 миллионов к 2030 году и до 139 миллионов к 2050 году ("https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia", 2002). Развитие деменции в первую очередь влияет на память и другие когнитивные функции, а также на способность человека выполнять повседневные задачи ("https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia", 2002). Известно, что нейродегенеративные расстройства начинаются за много лет до появления симптомов, но им может предшествовать легкая

когнитивные нарушения (МСІ). МСІ является пограничным состоянием между когнитивной нормальностью и деменцией и считается продромальной фазой деменции (Бретон и др., 2019). Критериями МСІ являются снижение когнитивных способностей, включая память, которые, однако, не соответствуют критериям деменции, но сохраняет почти нормальную функциональную активность и повседневную независимость (Бретон и др., 2019; Робертс и Кнопман, 2013). Распространенность МСІ у взрослых старше 60 лет составляет примерно от 6,7% до 25,2 %. Оно увеличивается с возрастом, чаще встречается у лиц с более низким уровнем образования и чаще встречается у мужчин (Джонсирьяньон и Лимпаваттана, 2018).

МСІ является важной проблемой общественного здравоохранения из-за повышенного риска прогрессирования деменции (Робертс и Кнопман, 2013). Примерно у половины пациентов с диагнозом МСІ развивается деменция

* Автор-корреспондент.
Адрес электронной почты: Maria.Zubrikhina@skoltech.ru (М.О. Зубрихина).

в течение 3 лет и от 6 % до 15 % пациентов прогрессируют до деменции в год с момента постановки диагноза МСІ (Бретон и др., 2019; Робертс и Кнопман, 2013). В среднем, около 20 % пациентов с МСІ со временем улучшатся. Несмотря на это, субъекты, которые возвращаются к нормальному когнитивному функционированию, могут не быть когнитивно нормальными. У этих субъектов больше шансов прогрессировать до МСІ или деменции в более позднем возрасте, чем у субъектов, у которых МСІ никогда не развивался (Джонсирьяньон и Лимпаваттана, 2018; Робертс и Кнопман, 2013).

Раннее доврачебное вмешательство при МСІ может предотвратить деменцию или отсрочить ее начало, что, в свою очередь, улучшило бы качество жизни пациентов (Болл и др., 2020). Наиболее эффективными вмешательствами, которые могли бы замедлить или остановить прогрессирование нейрокогнитивного спада, были бы те, которые были начаты во время фазы умеренного когнитивного спада или до появления каких-либо симптомов вообще. Ранняя диагностика когнитивных нарушений имеет свои преимущества: будущие проблемы пациента можно в некоторой степени предвидеть, и меры могут быть приняты заранее. Более того, существуют некоторые модифицируемые предикторы перехода к деменции (например, нелеченый диабет), на которые можно повлиять (Бретон и др., 2019; Морозова и др., 2022). Несмотря на это, не существует способов предупреждающей диагностики начала снижения когнитивных функций. Потенциально одним из способов ранней диагностики когнитивных нарушений могло бы стать выявление различных биологических маркеров, которые могли бы с высокой степенью вероятности идентифицировать начало заболевания. Имейте в виду, что когнитивные нарушения также возникают при некоторых психических расстройствах, поэтому для этого важна ранняя диагностика.

Одними из наиболее перспективных биомаркеров, которые могут быть применены для ранней диагностики, являются биомаркеры нейровизуализации. Данные методов нейровизуализации, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ), являются важными инструментами как для понимания патологии, связанной с когнитивными и клиническими симптомами, так и для дифференциальной диагностики. Нейродегенеративные заболевания поражают мозг и приводят к изменениям в структуре мозга, функциях и молекулярном составе, которые могут быть зафиксированы с помощью методов нейровизуализации. Кроме того, анализы спинномозговой жидкости и нейровизуализация являются ключевыми лабораторными тестами, используемыми для оценки этих изменений в мозге у живых пациентов. Тем не менее, нейровизуализация является наиболее часто используемым медицинским тестом для постановки диагноза в сочетании с тщательным клиническим обследованием и нейрокогнитивной оценкой (Рисачер и Сайкин, 2019).

Индексы нейровизуализации используются, среди прочего, для прогнозирования прогрессирования от когнитивно нормального состояния до МСІ. Например, было показано, что структурная МРТ позволяет наблюдать увеличение объема желудочков и уменьшение общего объема мозга и объема медиальной височной доли за 10 лет до снижения когнитивных функций, предоставляя прогностическую информацию (Дикерсон и др., 2012; Тонделли и др., 2012). СА1 гиппокампа и объем субкулула связаны с прогрессированием до МСІ (Апостолова и др., 2010). Наконец, атрофия в префронтальной коре и скорость атрофии базальных отделов переднего мозга были идентифицированы как потенциальные предикторы прогрессирования от нормы до МСІ (Бургманс и др., 2009; Гротте и др., 2013). Представленные данные указывают на потенциальную применимость биомаркеров нейровизуализации для прогнозирования снижения когнитивных функций. Однако, подходы к анализу данных нейровизуализации требуют дополнительного внимания. Для этой цели представляется перспективным использование современных подходов к анализу данных нейровизуализации, одним из которых является машинное обучение.

Машинное обучение (ML) - это метод распознавания образов, который может быть применен, среди прочего, к медицинским изображениям. Система алгоритмов машинного обучения вычисляет признаки изображения, которые считаются важными для прогнозирования или диагностики, затем определяет наилучшую комбинацию этих признаков изображения для классификации изображения или вычисления некоторой метрики для этой области изображения. Автоматическое обнаружение и диагностика, выполняемые с использованием алгоритмов ML, могут помочь клиницистам интерпретировать результаты визуализации и сократить время интерпретации (Erickson et al., 2017). Включение ML в персонализированную медицину вызывает растущий интерес. Возможности ML позволяют персонализировать подход на многих уровнях: диагностика, прогноз и лечение. Это относится ко многим областям медицины, где используется визуализация медицинских данных, в том числе при различных патологиях головного мозга. Ранее мы продемонстрировали многообещающие результаты применения ML в неврологических (Шараев и др., 2018b) и психиатрических (Шараев и др.,

2018a) диагностика заболеваний.

В нашем исследовании мы собрали данные морфометрической МРТ и когнитивного тестирования у пациентов с МСІ и у здоровых добровольцев того же возраста. На следующем этапе мы разработали модель, которая учитывает клинически важные параметры в полученных морфометрических данных нейровизуализации и потенциально может отличить здорового человека от пациента с МСІ. В отличие от других работ, где соответствующие функции выбираются вручную в самом начале анализа, мы сделали это автоматически, используя методы выбора функций и машинного обучения. Несмотря на рост количества работ с использованием глубокого обучения, мы не использовали подходы глубокого обучения из-за ограниченности данных.

Кроме того, мы хотели построить более интерпретируемую модель для врачей.

1.1. Сопутствующая работа

В настоящее время существует множество работ, посвященных созданию алгоритмов, способных предсказывать болезнь Альцгеймера или МСІ. В большинстве своих авторы используют открытый набор данных ADNI (" <https://adni.loni.usc.edu/>, " 2022). Например, в (Ledig et al., 2018; Schmitter et al., 2015), авторы использовали подход, основанный на морфометрических особенностях, извлеченных из данных структурной МРТ T1w. В статье (Schmitter et al., 2015), представляющие интерес особенности состоят из нескольких объемов структуры мозга (гиппокампы, доли, желудочки), отобранных вручную. Сбалансированная точность, полученная методом SVM, составляет 73 %. В (Ledig et al., 2018), для анализа было отобрано 86 признаков, которые включали объемы кортикальных и не-кортикальных структур. Наилучшая точность в 74% также была заархивирована SVM. В отличие от этих двух работ, где соответствующие функции были выбраны вручную в самом начале анализа.

В дополнение к статьям, где прогнозы основаны на морфометрических признаках, существует ряд исследований, в которых используются методы глубокого обучения. Например, в одной статье (Basaia et al., 2019) использовалась 3D сверточная нейронная сеть (3D CNN), а в другой работе (Паризо и др., 2018) используется графовая сверточная нейронная сеть (GCN) со спектральными конфигурациями графа. В (Basaia et al., 2019), качество сверточной нейронной сети отдельно оценивается по HC и стабильному МСІ (s-MCI, точность 76,1 %) и HC и МСІ, которые преобразуются в AD (p-MCI, точность 87,1 %). Когда GCN был применен для прогнозирования s-MCI и p-MCI, точность при 10-кратной перекрестной проверке была достигнута на уровне 78,8 %. Паризо и др., 2018).

Существует несколько работ, в которых использовались мультимодальные подходы для классификации МСІ и HC (Сук и Шен, 2013; Венугопалан и др., 2021). Мультимодальный CBM обучался на сцепленные латентных представлений облученные из уложенных автоэнкодеров для каждой из модальностей. Точность классификации была повышена с 0,740 ± 0,021 только для данных МРТ до 0,850 ± 0,012 для мультимодального подхода (МРТ, ПЭТ, ЛИКБОР) (Сук и Шен, 2013). В (Венугопалан и др., 2021), авторы опробовали различные методы интеграции данных (комбинация уровней функций, комбинация уровней промежуточных функций, комбинация уровней принятия решений). Они использовали 3D CNN для данных МРТ и автоэнкодеры с глубоким шумоподавлением для электронной медицинской карты и однонуклеотидного полиморфизма. Мультимодальный подход также показал наилучшую точность (0,8 ± 0,002).

2. Материалы и методы

2.1. Набор данных

Набор данных был собран в психиатрической клинике № 1 им. Н.А. Алексеева, которая состоит из 207 участников. У каждого участника есть данные МРТ T1w, Мини-обследования психического состояния (MMSE) и ежемесячной комплексной когнитивной оценки (MoCA). T2-взвешенные изображения с МР-сканера Toshiba 1.5 T были получены со следующими параметрами: TR = 12 мс, TE = 5 мс, 200 сагитальных срезов, поле обзора 256 мм, FA 180, TI = 300 мс, размер вокселя 1x1x1 мм3.

Участники из контрольной группы (ГК), всего 62 человека (20 мужчин), в возрасте 68,9 лет ± 5,3, были отобраны из пула здоровых добровольцев. Результаты

145 пациентов с МСІ (16 мужчин) в возрасте 73,9 лет. ± 7.3 были отобраны в "Клинике п̑амяти" (Москва, Россия). Здоровые контрольные группы, сопоставимые с пациентами по возрасту, были набраны из добровольцев, которые приходили на периодические медицинские осмотры в амбулаторную клинику N̑121 (Москва, Россия). От всех участников было получено информированное согласие. Комитет по этике центра направления (Психиатрическая клиника N̑1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения Москвы) одобрил (Протокол N̑2 28.10.2020) протоколы отбора пациентов были в соответствии с этическими стандартами в соответствии с Декларацией Всемирной медицинской ассоциации Хельсинки - Этическими принципами медицинских исследований с участием людей.

Все диагнозы были поставлены на еженедневной консенсусной конференции неврологов, нейропсихологов и психиатров. Для определения статуса диагноза использовалась Международная классификация болезней (МКБ-10). Участники прошли стандартизированные нейроповеденческие обследования, включая неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование. Все испытуемые были проверены, включая субъективные жалобы на память, нормальные общие когнитивные способности, сохранное выполнение повседневной жизнедеятельности и измеримое нарушение одной или нескольких когнитивных функций. Право на участие имели пациенты старше 65 лет, у которых были диагностированы легкие когнитивные нарушения (F06.7). Психические заболевания, положительные семейные истории психических заболеваний (родственники первой степени), злоупотребление психоактивными веществами, и тяжелое сопутствующее тяжелое соматическое или неврологическое расстройство - все это было критериями исключения. Информация о сосудистых факторах риска (включая гипертонию, гиперхолестеринемию, сахарный диабет, инсульт, болезни сердца в анамнезе) и семейном анамнезе деменции была предоставлена пациентами или лицами, осуществляющими уход за ними.

MoCA широко используется для оценки когнитивных функций пациентов с различными заболеваниями. Результаты оцениваются по шкале от 0 до 30, при этом 26 баллов или выше считаются нормальными. MMSE - это короткий опросник из 30 пунктов, широко используемый для оценки и скрининга когнитивных нарушений, включая деменцию, также используемый для оценки динамики когнитивных функций на фоне проводимой терапии.

2.2. Предварительная обработка

Мы применили программный пакет FreeSurfer 6.0.1 ("https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/", 2022)с предельной толщиной кортикальной поверхности 10 мм для извлечения морфометрических признаков из данных МРТ T1w. Мы использовали greson-all со всеми этапами, такими как коррекция движений, нормализация интенсивности, регистрация, построение полосок черепа, сегментация белого вещества, сферическое картирование, парцелляция коры головного мозга и т.д. Мы получили 906 ненулевых признаков после всех этапов, включая количество вокселей, количество вершин, площадь поверхности различных структур мозга, а также толщину и кривизну областей коры. Поскольку многие характеристики сильно коррелируют, например, количество вершин, площадь поверхности и объем структуры мозга, мы удалили признаки, описывающие объем одной и той же структуры мозга в разных вариациях. Например, удалите объем в мм3 и площадь поверхности , но сохраните количество вокселей.

2.3. Конвейер ML

Из-за небольшого набора данных мы решили применить классический подход к машинному обучению (ML), а не к глубокому обучению. Мы провели общую процедуру поиска по сетке ML для изучения различных моделей ML с всеми типами извлеченных объектов. После поиска по сетке мы построили окончательную модель, используя высокопроизводительный алгоритм ML. Конвейер включал процедуры перекрестной проверки и выбора объектов. Из-за несбалансированного набора данных для оценки производительности модели мы использовали 10-кратную перекрестную валидацию с помощью F1-метрики.

Мы рассмотрели различные модели ML: логистическую регрессию, K-ближайшего соседа, классификатор повышения градиента, Случайный лес, C-Support вектор (scikit-learn Python library, версия 0.20.1) и XGBClassifier (xgboost Python library, версия). Перед включением данных в модель все данные были стандартизированы путем удаления среднего значения и масштабирования до единичного значения. Модели с максимальным значением F1-макроса были выбраны из

Таблица 1

Сравнение эффективности модели ML для классификации МСІ с контролем при 10-кратной перекрестной проверке.

Модель ML	Наилучшие параметры	ROC-AUC	Точность	F1-макрос
XGBoost	'select_k': 150,	0.644	0.7 +-	0.644 +-
	'gamma': 0.3,	+-	0.114	0.12
	'scale_pos_weight': 0.6,	0.149		
KNeighbors Classifier Ближайшие соседи	'n_estimators': 276,			
	'max_depth': 2,			
	'lambda': 0.1,'gamma': 0.01, 'eta': 0.2,			
Классификатор	'n_neighbors': 10,	0.593	0.637 +-	0.557+-
	'weights': 'uniform',	+-	0.081	0.070
	'select_k': 500,	0.09		
GradientBoosting Classifier Увеличение градиента	'select_k': 150,	0.687	0.67 +-	0.638 +-
	'n_estimators': 215,	+-	0.097	0.09
	'min_samples_split': 2, 'min_samples_leaf': 1,	0.095		
SVC	'max_features': 'sqrt',			
	'max_depth': 20,			
	'learning_rate': 0.3			
Случайный лес	'C': 1, 'class_weight': 'balanced', 'kernel': 'rbf', 'select_k': 500 '	0.735	0.73]-	0.683
	'select_k': 550,] -	0.059] -
	'n_estimators': 338,	0.076		0.063
Классификатор	'min_samples_split': 3,	0.666	0.71 +-	0.653 +-
	'min_samples_leaf': 1,	+-	0.105	0.11
	'max_features': 'auto',	0.118		
Логистическая регрессия	'model__max_depth': 2,			
	'model__class_weight': 'balanced_subsample',			
	'model__bootstrap': True			
Перцептрон	'model__C': 0.01,			
	'model__class_weight': 'Her, 'model__penalty': 'l2, 'model__solver': 'liblinear', 'select_k': 600	0.711	0.681 +-	0.648 +-
		+-	0.075	0.072
Перцептрон		0.097		

Рандомизированный поиск резюме и стандартный поиск по сетке (библиотека scikit-learn Python , версия 0.20.1) из-за несбалансированности данных. Для процедуры выбора функций мы использовали SelectKBest (scikit-библиотека для изучения Python, версия 0.20.1) с тестом хи-квадрат.

2.4. Исследование функций

Чтобы понять, какие особенности систем мозга связаны с МСІ, мы исследовали прогностическую способность наиболее важных функций из лучших моделей, а также сгруппировали сильно коррелированные особенности . Кластеры показывают, что изменения в некоторых структурах сильно связаны друг с другом, и модель рассматривает не только одну особенность структуры мозга, но и набор функций, связанных с соответствующей системой структур. Чтобы понять, что модели не перегружены и что функции стабильны на разных этапах, мы прогнали лучшие модели 50 раз с 10-кратной перекрестной проверкой и добавили 10 лучших функций, полученных моделью на каждом этапе, в список важных функций. В результате мы получили список важных функций с указанием количества раз, когда эта функция выбиралась (т.е. частоты выбора). После этого мы отсортировали функции в соответствии с этой оценкой и оставили 15 лучших из них. Затем мы использовали метод агломеративной кластеризации для выбранных объектов из двух лучших моделей, описанных в параграфе 2.3, используя корреляцию Пирсона в качестве показателя расстояния с функцией средней связи (например, расстояние между кластерами вычислялось как среднее значение расстояний между парами элементов кластера). Количество кластеров выбиралось субъективно на основе дендрограммы и расстояния между кластерами.

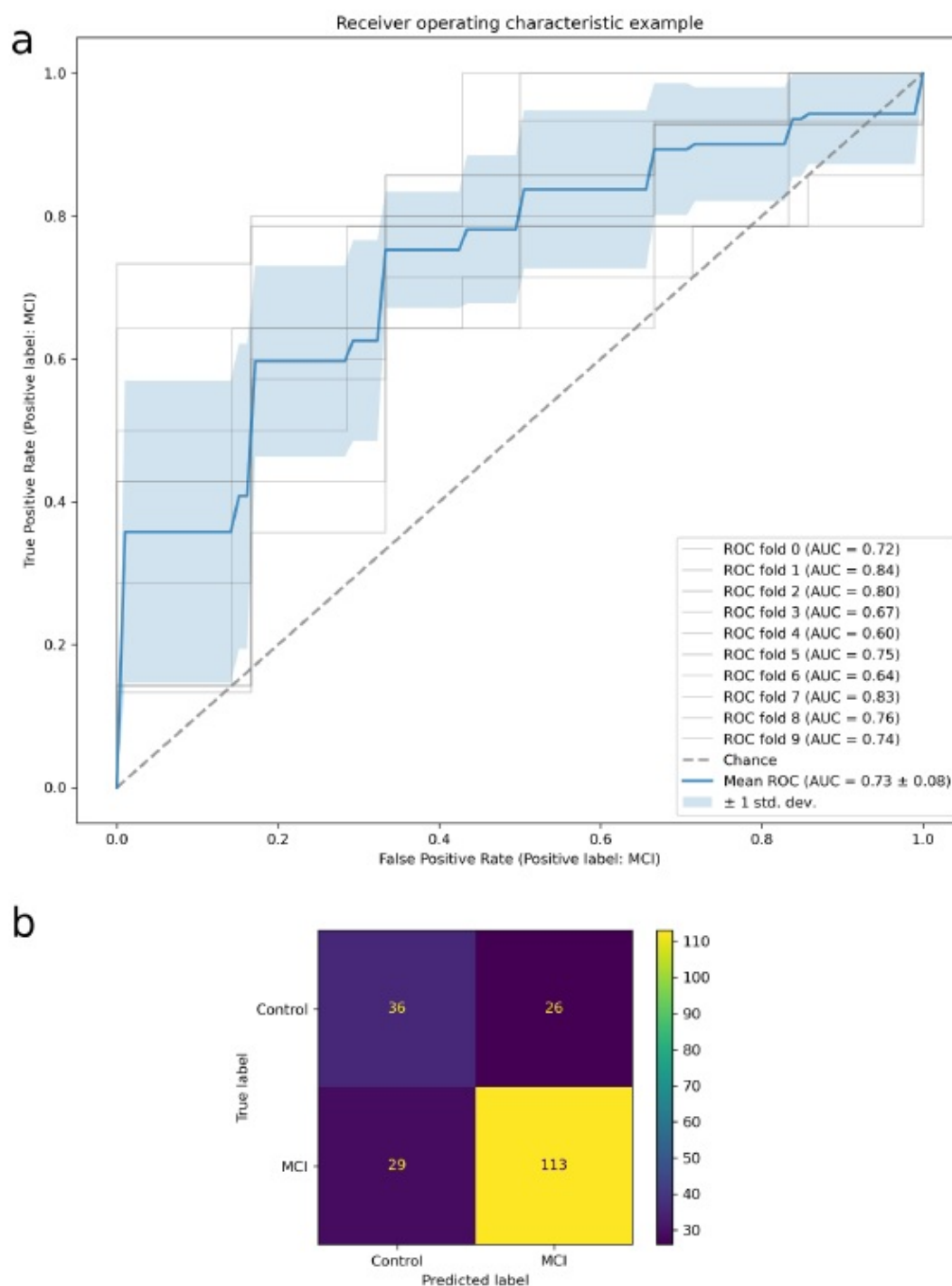


Рис. 1. (а) Наилучшие roc-кривые модели svc после 10-кратной перекрестной проверки для классификации mci / control. (b) Матрица путаницы модели svc для классификации mci/control рассчитывается как сумма fn, tp, fp, tn в тестовом наборе для всех 10 сгибов.

3. Результаты и обсуждение

3.1. Производительность модели

Как видно из Таблицы 1, наилучшие и наиболее стабильные результаты были получены SVC (0,68 F1, 0,735 ROC -AUC), случайный лесной классификатор (0,653 F1, 0,666 ROC-AUC) показал умеренные результаты, а KNN был худшим (0,593 ROC-AUC). Кривые ROC и матрица путаницы модели SVC показаны на Рис. 1. Модель показывает лучшее запоминание (0,796) и точность (0,816) для группы MCI по сравнению с запоминанием (0,583) и точностью (0,583) для контрольной группы. Для лучшего соотношения запоминания и точности между классами была использована балансировка веса, которая позволяет корректировать веса обратно пропорционально частотам классов во входных данных. В этой задаче для оценки моделей более эффективной оказалась метрика F1-масго, которая позволяет просто оценить качество

соотношение для двух классов: MCI и Control.

3.2. Важность функции

Важность признаков оценивалась для нескольких моделей с использованием подхода, описанного в пункте 1.4. Поскольку построение наилучшей модели SVC с нелинейным извлечением признаков ядра не является тривиальной задачей, мы использовали для этого классификатор случайного леса и модели логистической регрессии. Наиболее важные характеристики из морфометрических данных для обеих моделей представлены в Таблице 2. На Рис. 2, мы показываем корреляционную матрицу с объединенными признаками обеих моделей, где ясно видно, что некоторые признаки перекрестно коррелированы и образуют кластеры. Для например, количество вокселей левого нижнего бокового желудочка, левого бокового желудочка и ликвора образуют кластер, а также левую и правую миндалину и правый гиппокамп. Это означает, что выбранные функции

Таблица 2

Наиболее информативные и стабильные признаки для классификации MCI/ Control. Значимые признаки с р-значением $\leq 0,05$ выделены жирным шрифтом.

Модель 1 (логистическая регрессия)				Модель 2 (случайный лес)					
Количество названий объектов		р-значение	тест	Изменения в	Название объекта	количества	р-значение	тест	Изменения в структурах
				структурах мозга					головного мозга
Каудальной передней поясной извилины (ThickStd_lh)	500	<0,001	U	(MCI) увеличение	Левый боковой желудочек (NVoxels) Левая миндалина (NVoxels)	494	<0,001	U	(MCI) увеличение
Левый мозжечок (Максимальная концентрация в коре головного мозга) Лобный полюс (SurfArea_rh)	476	<0,001	U	уменьшение		490	<0,001	U	уменьшение
Ствол головного мозга (normMax)	445	<0,01	T-	уменьшение	ЛИКВОР (иноксели)	471	<0,001	U	увеличение
5-й желудочек (NVoxels)	363	0,08	U	уменьшение	Левый нижний отдел желудочка (NVoxels) поясной перешеек (GrayVol_lh)	461	<0,001	U	увеличение
Временной полюс (NumVert_lh)	358	0,26	T-	уменьшение		454	<0,01	U	уменьшение
Ствол головного мозга (normStdDev)	236	<0,01	U	уменьшение	Прецентральное (GrayVol_lh)	446	<0,01	U	уменьшение
Хвостовая передняя поясная извилина (NumVert_lh)	215	< 0,01	T-	уменьшение	Постцентральное (GrayVol_rh)	358	< 0,01	U	уменьшение
Бледная кожа слева (norma)	196	0,36	T-	увеличение	Каудальный средний лобный отдел (GrayVol_lh) Правый гиппокамп (NVoxels)	354	<0,01	U	уменьшение
Левый боковой желудочек (normStdDev)	193	0,13	U	увеличение		327	<0,001	U	уменьшение
CC_Anterior (В пределах нормы)	192	<0,001	T-	уменьшение	Правая прилежащая область (NVoxels)	242	<0,01	T-	уменьшение
СС Средне-задний (Норма)	179	0,15	T-	уменьшение	Клиновидная мышца (GrayVol_lh)	125	0,02	U	уменьшение
эпиринал (GrayVol_rh)	172	<0,01	U	увеличение	Правая миндалина (NVoxels)	117	<0,01	U	уменьшение
предельные (MeanCur_rh)	163	0,45	T-	увеличение	Прецентральный (GrayVol_rh)	70	0,11	U	уменьшение
медуллино-лобная орбита (l)Имеется в виду curv_lh)	137	0,09	U	уменьшение	Лобный полюс (GrayVol_rh) лобной перешеек (NumVert_lh)	70	0,03	U	уменьшение
	128	0,36	T-	уменьшение		50	0,18	T-	уменьшение

разные гибки описывают одну и ту же систему (или набор структур)

мозга, которая могла быть затронута болезнью (таким образом, характеристики коррелируют) и подтверждают, что модель надежна.

Обе модели выбирают Левый боковой желудочек и Лобный полюс в качестве важных структур мозга для прогнозирования MCI, что также подтверждается рядом других исследований (Ледиг и др., 2018; Нестор и др., 2008). Мы можем заключить, что модели машинного обучения выбирают надежные и релевантные признаки для классификации MCI по сравнению с контролем, потому что миндалина, правый гиппокамп, левый нижний отдел, ствол головного мозга, левый мозжечок и каудальная передняя поясная извилина в значительной степени влияют на прогнозирование, как показано в статье (Бидельман и др., 2017; Немото и др., 2006; Сонг и др., 2021).

3.3. Post-hoc T-тест

После выбора важных признаков был проведен post-hoc анализ , чтобы показать различия в областях мозга между группами MCI и группой NC. Результаты этого анализа представлены в Таблица 2. Манн-Уитни U тест и T-тест использовался для проверки гипотез о значении выбранных признаков из областей мозга. Для проверки применимости T-тест, тест Шапиро использовался для проверки распределений на нормальность, а тест Левена использовался для проверки равенства дисперсий. Если бы эти предположения не были выполнены, то метод Манна-Уитни U тест .

Для всех важных функций их распределение показано на Рис. 3 чтобы подчеркнуть различия между контрольной группой и MCI. Как мы можем видеть, объемы бокового желудочка, Нижнего бокового желудочка и спинномозговой жидкости увеличены в группе MCI, в то время как количество вокселей миндалины, Правого гиппокампа и Правого прилежащего мозга уменьшено. Также уменьшен объем серого в левом полушарии прецентральной, каудальной средней лобной области, перешейке поясной извилины и объем серого в правом полушарии постцентральной извилины. Изменения в этих регионах также подтверждаются в некоторых исследованиях (Карас и др., 2008;

Мацудла и др., 2020; Рейнванг и др., 2012).

Поскольку в топ-15 характеристик модель выбирает несколько структур из только одного полушария (т.е. Правый гиппокамп, Правое прилежащее, левый боковой желудочек, Левое Нижнее предсердие), мы проверили, изменяется ли эта структура в другом полушарии таким же образом. Мы провели пост-специальный анализ симметричных структур и пришли к выводу, что в группе MCI выбранные структуры в обоих полушариях изменяются симметрично (т. е. Увеличиваются или уменьшаются). (См ., Таблицу 3.).

4. Заключение

Применение ML в клинической практике имеет огромные перспективы. ML выявляет сложные закономерности в многомерных данных, которые затем могут быть использованы для автоматического составления клинических прогнозов в новых наборах данных (Dimi-triadis et al., 2018; для Инициативы по нейровизуализации болезни Альцгеймера et al., 2020). ML является многообещающим методом специфического прогнозирования, включая MCI и деменцию (для инициативы по нейровизуализации болезни Альцгеймера и др., 2020 г.). Задача прогнозирования перехода от когнитивно нормального состояния к MCI по своей сути трудновыполнима, поскольку очень трудно отличить когнитивное снижение, связанное с симптомами MCI, от когнитивного снижения со стабильными когнитивными показателями на исходном уровне (Юэ и др., 2021). С клинической точки зрения важно построить вычислительную модель для прогнозирования возможного прогрессирования MCI у здорового человека. Разработка усовершенствованных моделей может способствовать пониманию ранних проявлений снижения когнитивных функций, что может улучшить клиническую помощь (для инициативы по нейровизуализации болезни Альцгеймера и др., 2020; Сук и др., 2016). Таким образом, наше исследование было направлено на создание модели, которая могла бы дополнительно выявить риск MCI у когнитивно здоровых пожилых людей до проявления симптомов.

Мы использовали метод ML для анализа морфометрических данных нейровизуализации, полученных с помощью MPT, чтобы определить наиболее важные нейровизуализационные морфометрические параметры и провести различие между когнитивно здоровыми людьми и пациентами с MCI того же возраста. Мы идентифицировали

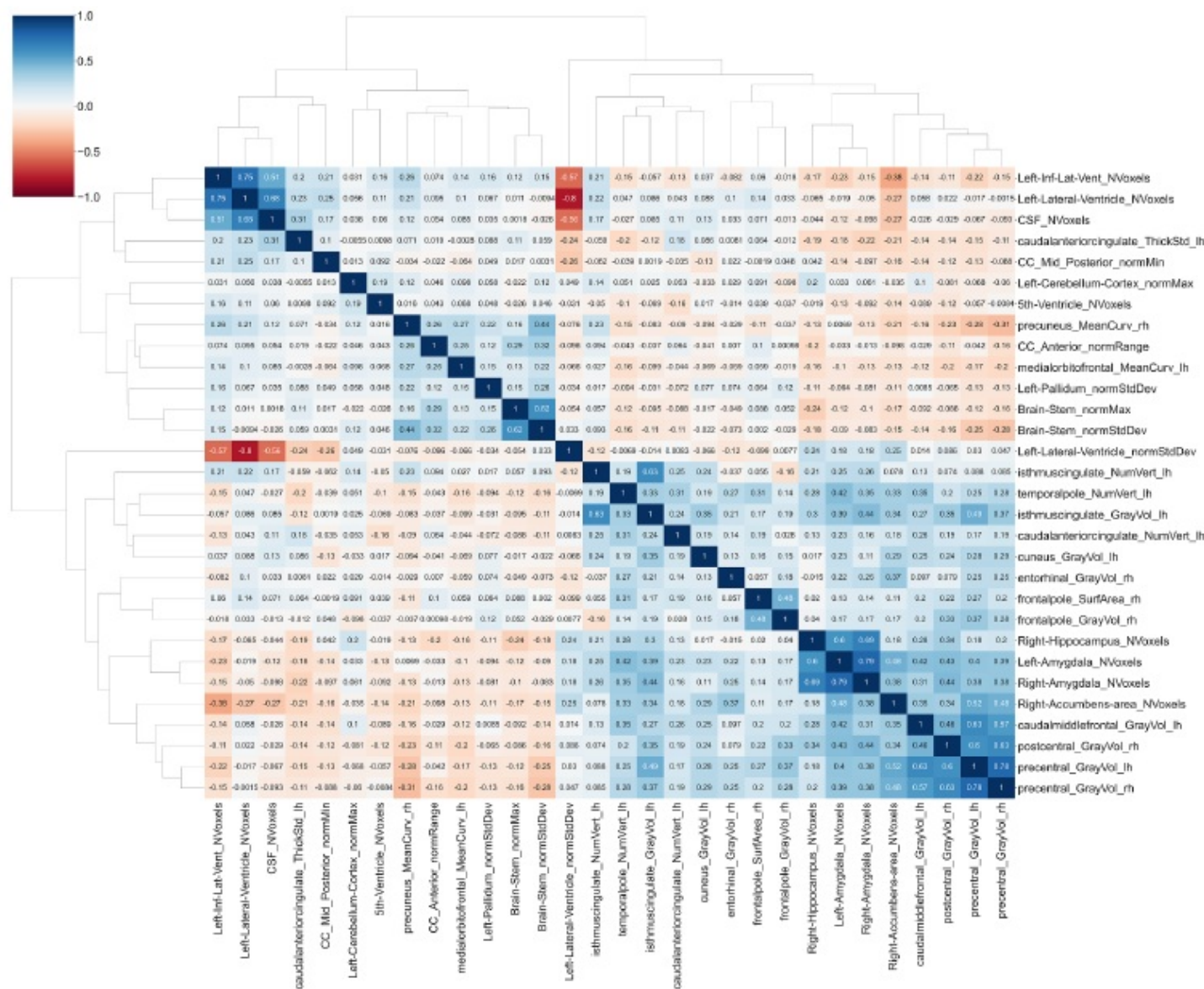


Рис. 2. Матрица корреляции с дендрограммой между важными морфометрическими признаками. Цветная полоса указывает значение коэффициента корреляции r (в диапазоне от -1 к 1).

определение наиболее важных морфометрических параметров построенного здания и усовершенствованных моделей является важной задачей (Димитриадис и др., 2018).

модель для определения когнитивного статуса, которая потенциально может быть применена к исследованиям и моделированию, ведется для успешного

прогнозирования диагностики снижения когнитивных функций у пожилых людей. патология. Есть несколько исследований, которые предсказывают переход от

Наша модель идентифицировала несколько наиболее важных морфометрических

показателей для перехода от нормы к MCI. Эти показатели

связаны с рядом параметров структур головного мозга, таких как боковые

желудочки, миндалина, серое вещество, гиппокамп и скопления ядер

. Полученные результаты согласуются со многими исследованиями нейровизуализации, которые

показали сходные потенциальные предикторы прогрессирования от когнитивной

нормы до MCI, такие как увеличение объема желудочков и уменьшение

общего объема мозга (Дикерсон и др., 2012; Тонделли и др., 2012).

уменьшенный объем гиппокампа и субикула, (Апостолова и др.,

2010), атрофия в префронтальной коре и скорость атрофии базальных отделов

переднего мозга (Burgmans et al., 2009; Grothe et al., 2013) и изменения в

теменной доле, включая показатели гиперинтенсивности белого вещества (Брик-

ман и др., 2012). Это демонстрирует, с одной стороны, обоснованность нашего

построения модели, а с другой стороны, предоставляет дополнительные доказательства

того, что морфометрические показатели, которые могут быть зафиксированы с помощью

структурной МРТ, действительно могут быть предикторами снижения когнитивных функций, если

данные проанализированы правильно. Нейровизуализация действительно позволила

количественно оценить патологические изменения в мозге. Однако интеграция нейровизуализации

с методами ML потенциально может улучшить наше понимание

структурных и функциональных изменений в патологическом мозге, поэтому

когнитивная нормальность для MCI (Альберт и др., 2018; для Инициативы по

нейровизуализации болезни Альцгеймера и др., 2020; Мофрад и др., 2021; Руи-

хан Юнь и др., 2013; Юэ и др., 2021). (Albert et al., 2018) использовали биомаркеры im-

старения, связанные с гиппокампом и энторинальной корой

головного мозга, получив чувствительность 64 % при прогнозировании конверсии в MCI.

(Юэ и др., 2021) получили точность / чувствительность 63 % / 42 % при прогнозировании

снижения до MCI с использованием только признаков, полученных с помощью МРТ,

улучшив свои результаты до 70 % точности и 63 % чувствительности при включении

многомоментных признаков. (Мофрад и др., 2021), полученных новую гибкую

основу интеллектуального основе смешанных эффектов и ML моделей на лонги-

tudinal МРТ, который устойчив к шуму и экспертиза различные интервалы

и число проверок. Система основана на измерениях

объемов гиппокампа и боковых желудочков у отдельных испытуемых с течением

времени. Точность прогнозирования перехода от когнитивно нормального состояния

к MCI составляет 73 % (для инициативы по нейровизуализации болезни Альцгеймера

и др., 2020; Мофрад и др., 2021) предприняли попытку изучить, является ли исходный

статус умеренных поведенческих нарушений, используемый для количественной оценки

нейропсихологических предсрдных симптомов, наряду с особенностями морфологии

мозга, прогностическим для последующего диагноза. Здоровые люди и пациенты с MCI

были изучены в интервалом в 40 месяцев. Только две характеристики из более чем 200

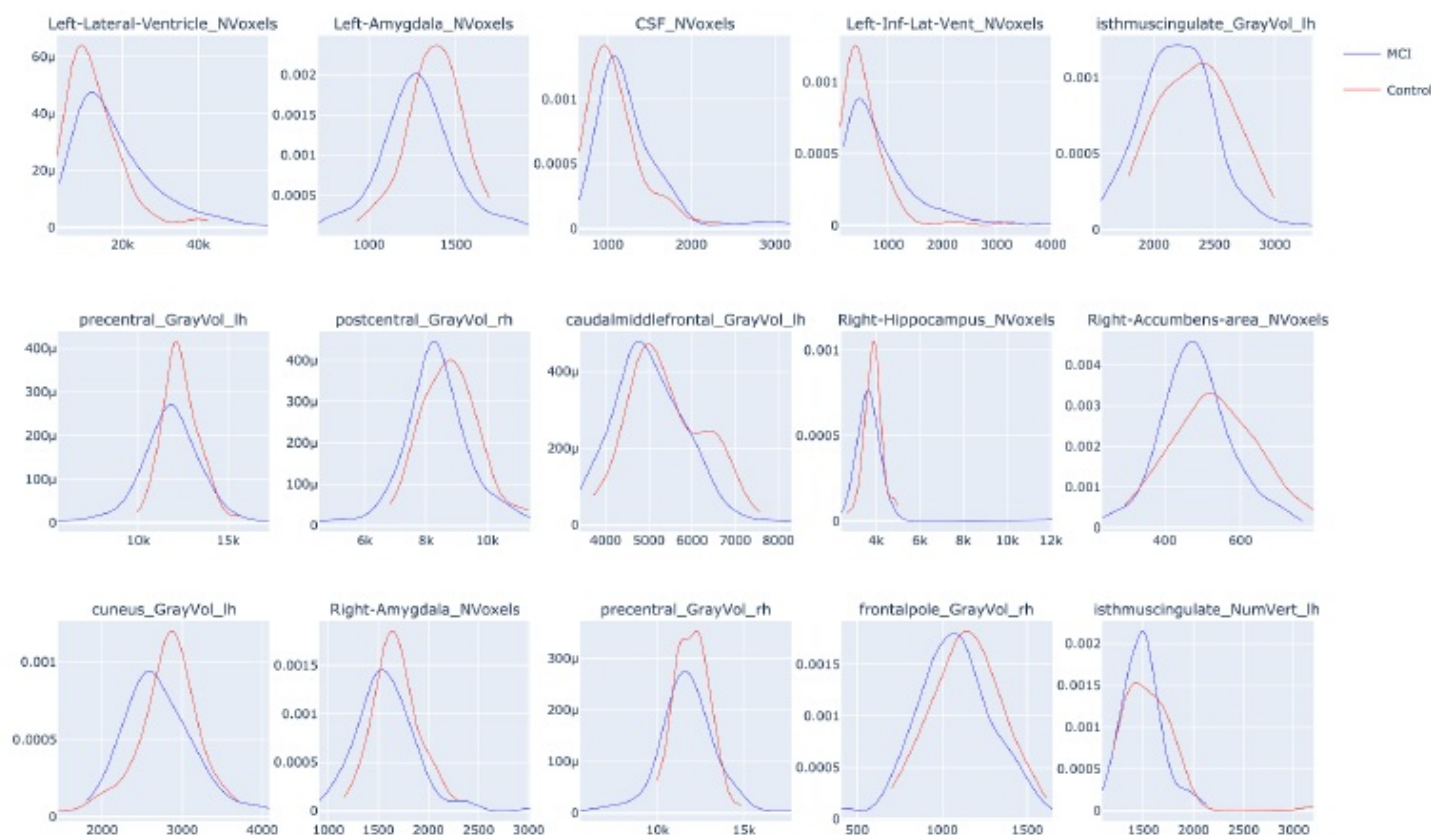


Рис. 3. Графики распределения наиболее важных прогностических признаков для наилучшей модели ML. По оси X представлены значения признаков, по оси Y - плотность вероятности. Красная линия - НС, синяя линия - пациенты с МСІ. В целом, объем серого вещества уменьшается у пациентов с МСІ в различных областях мозга, в то время как объем ЛИКВОРА увеличивается. (Для интерпретации ссылок на цвет в условных обозначениях этого рисунка читатель может обратиться к веб-версии этой статьи.)

Таблица 3

Пост-hoc T-тест для симметричных полушарий Левого бокового желудочка, Левого Нижнего отдела желудочка, Правого гиппокампа, Правого прилежащего отдела. Значимые характеристики со значением $p < 0,05$ выделены жирным шрифтом.

Название признака	значение p	тест	Изменения в структурах мозга (МСІ)
Правостороннее- Ventricle_NVoxels	<0,001	U	увеличение
Правосторонней-Vent_NVoxels	0.06	U тест	увеличение
Левые боксели гиппокампа	<0,05	U	уменьшить
Прилежащий слева- area_NVoxels	<0,05	U	уменьшить

для оптимальной модели ML требовались: общий балл нейропсихиатрического опросника in- ventory и объем левого гиппокампа. Эти характеристики правильно классифицировали участников как остающихся нормальными или с развитием когнитивных нарушений с точностью 84,4 %. (для инициативы по нейровизуализации болезни Alzheimer's Disease с соавторами, 2020). Авторы другого исследования использовали диффузионно-тензорную визуализацию (DTI) для построения структурной сети мозга на основе данных 96 здоровых пожилых людей. Эти характеристики затем были интегрированы для прогнозирования когнитивных способностей. Модель линейной регрессии и модель гауссовского процесса продемонстрировали наилучшую способность предсказывать когнитивные функции. Более того, эти извлеченные пологические свойства структурной сети мозга, полученные с помощью DTI, также могут рассматриваться как биосигналы для дальнейшей оценки дегенерации мозга у здоровых пожилых людей и для ранней диагностики МСІ (Ruijuan Юн и др., 2013). В нашем исследовании мы представили другую модель, которая была построена на основе данных относительно небольшого числа пациентов и здоровых добровольцев. Однако мы продемонстрировали эффективность этой модели для проведения различий между здоровыми людьми и пациентами с

МСІ. Эта модель может быть полезна в клинической практике для ранней диагностики снижения когнитивных функций у пожилых людей.

Разработка новых и усовершенствованных моделей на основе нейро- данных визуализации имеет потенциальную клиническую значимость. Прогнозирование клинического прогрессирования когнитивных нарушений может улучшить клинические исследования и принятие клинических решений. Важнейшей возможностью и мотивацией для применения ML для нейровизуализационного тестирования пациентов является возможность делать прогнозы для отдельных людей. Такие процедуры визуализации и анализ данных будут поддерживать персонализированную медицину (для неврологической инициативы по изучению болезни Альцгеймера и др., 2019; Мофрад и др., 2021). Как упоминалось выше, раннее досимптоматическое прогнозирование когнитивных нарушений может предоставить возможность предотвратить и отсрочить развитие деменции, улучшить качество жизни пациентов и снизить нагрузку на общество и экономику. Другое применение ML заключается в выборе следующего шага в управлении уходом за пациентами. Учитывая, что некоторые диагностические тесты являются инвазивными или дорогостоящими, отбор и обследование соответствующей группы пациентов, которые с большей вероятностью получат пользу от таких тестов, могут снизить нежелательные побочные эффекты и затраты у всей популяции. (для инициативы по нейровизуализации при болезни Альцгеймера и др., 2019). Другим важным клиническим применением этих прогностических моделей является повышение эффективности клинических испытаний за счет уменьшения предполагаемого размера выборки, необходимого для наблюдения за эффектом вмешательства. Испытания могут быть более эффективными за счет включения участников, которые с большей вероятностью имеют когнитивные нарушения (для инициативы по нейровизуализации при болезни Альцгеймера ease и др., 2019).

Несмотря на клиническую значимость разработанной нами модели, для ее дальнейшего использования в клинической практике необходимо учитывать несколько факторов . Разработанная модель ML должна быть оценена с использованием проспективно собранных зависимых данных на следующем этапе для дальнейшей валидации (для инициативы по нейровизуализации болезни Alzheimer's Disease с соавторами, 2020). Долгосрочное наблюдение имеет решающее значение, поскольку субъекту с "компенсаторно нормальным познанием" может потребоваться почти десятилетие для перехода к МСІ (Молинуэво и соавт., 2017), поэтому этот фактор необходимо учитывать. Кроме того, любое метрولوجическое прогрессирование ОД следует тестировать в нескольких местах в

различные лаборатории нейровизуализации с одинаковым или разным оборудованием (Димитриадис и др., 2018). Наконец, тот факт, что нет единой ной- roimaging метод, который может достичь абсолютной точности для автоматического прогнозирования следует рассматривать, но интегрирует в себе лучшие характеристики из разных методов может оказать большее влияние (Ратхор и др., 2017), этот фактор следует учитывать для более точного моделирования.

Таким образом, в нашем исследовании использовались исходные данные структурной МРТ у когнитивно практически здоровых пожилых людей и пациентов с диагнозом МСІ для создания модели с использованием ML для прогнозирования снижения когнитивных способностей у пожилых людей. Наше исследование подтверждает, что модели ML могут быть использованы для прогнозирования прогрессирования снижения когнитивных функций у пациентов с доклиническим или продомальным течением заболевания. Наши результаты могут стимулировать исследования в области раннего выявления когнитивных нарушений и деменции. Методы ML обладают огромным потенциалом для использования в качестве инструментов принятия клинических решений., но они должны быть тщательно протестированы и подтверждены на соответствие традиционным диагнозам в различных клинических условиях, в разных популяционных когортах и в долгосрочных исследованиях.

Декларация о конкурирующих интересах

Авторы заявляют, что у них нет известных конкурирующих финансовых интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Доступность данных

У авторов нет разрешения на обмен данными.

Благодарность

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда №21-71-10136 (создание и интерпретация моделей машинного обучения). Эта работа была частично (сбор и предварительная обработка данных МРТ) поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (проект государственного задания № 0723-2020-0036).

Ссылки

Альберт, М., Чжу, Ю., Могекар, А., Мори, С., Миллер, М. И., Солдан, А., ... Ван, М.-К. (2018). Прогнозирование прогрессирования от нормального познания к умеренным когнитивным нарушениями у людей в возрасте 5 лет: Мозг. 141, 877-887. <https://doi.org/10.1093/brain/awx365>

Аностопова Л. Г., Мосconi Л., Томпсон П. М., Грин А. Е., Хаан К. С., Рамирес А.,

... др Леон, М. Д. (2010). Субрегиональная атрофия гиппокампа предсказывает болезнь Альцгеймера деменция в когнитивно нормальном состоянии. *Нейробиология старения*, 31, 1077-1088. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.008>

Болл, X. А., Маунтер, Л., Боллард, К., Бюком, Р., Блэкбери, Д. Дж., Зедваре, М. Дж., ...

Карсон, А. Дж. (2020). Функциональное когнитивное расстройство: слепое пятно деменции. *Мозг*, 143, 2895-2903. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa224>

Басайн, С., Аюста, Ф., Валнер, Л., Кану, Э., Машьян, Г., Сангаццелло, Р., и Филиппи, М.

(2019). Автоматическая классификация болезни Альцгеймера и легких когнитивных нарушений с использованием однократной МРТ и глубоких нейронных сетей. *Нейровизуализация: клиническая*, 21, Статья 101645. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101645>

Бидельман, Г. М., Лоутер, Дж. Э., Так, С. Х., и Аллен, К. (2017). Умеренный когнитивный синдром

Нарушение характеризуется недостаточностью ствола головного мозга и кортикальных репрезентаций речи. *Журнал неврологии*, 37, 3610-3620. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3700-16.2017>

Бретон А., Кейси Д. и Армаутоглу Н.А. (2019). Когнитивные тесты для выявления

легкие когнитивные нарушения (МСІ), продомальная стадия деменции: Мета-анализ исследованной точности диагностики. *Международный журнал гериатрической психиатрии*, 34, 233- 242. <https://doi.org/10.1002/gps.5016>

Бримман А. М., Провенцано, Ф. А., Мурашин, Дж., Мэнли, Дж. Дж., Блом, С., Аля, З., ...

Маё, Р. (2012). Региональный объем гипертензивности белого вещества, в не Атрофия гиппокампа, предсказывает возникновение болезни Альцгеймера в обществе. *Архив неврологии*, 69, 1621. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1527>

Бургманс С., ван Бокстел М. П. Дж., Смитс Ф., Вуурман Э. Ф. П. М.,

Гроненшильд, Э. X. Б. М., Верри, Ф. Р. Дж., ... Дюлелес, Дж. (2009). Префронтальная кора атрофия предсказывает слабоумие в течение шестилетнего периода. *Нейробиология старения*, 30, 1413-1419. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.028>

Дилерсон, Б.К., Волк, Д.А., Инициатива по нейровизуализации болезни Альцгеймера, 2012. МРТ

биомаркер толщины коры предсказывает АД-подобный линоар и снижение когнитивных функций у нормальных взрослых. *Неврология* 78, 84-90. Doi: 10.1212/WMN.0b013e31823e5b5c. Димитриадис, С., Литарас, Д. Клинический случай болезни Альцгеймера, 2018. Насколько случаен случайный лес?

Алгоритм случайного леса на службе биомаркеров структурной визуализации для болезни Альцгеймера: из базы данных инъективы по нейровизуализации болезни Альцгеймера (ADNI). *Нейронная регенерация* 13, 962. Doi: 10.4103/1673-5374.233433.

Эрвсон, Б. Дж., Корфатис, П., Алаус, З., & Клайн, Т. Л. (2017). Машинное обучение для медицинской визуализации. *Рентгенография*, 37, 505-515. <https://doi.org/10.1148/r.2017160130>

для инъективы по нейровизуализации болезни Альцгеймера: Эззати А., Заммит А.Р., Харви Д.

J., Хайбек, К., Холл, К.Б., Литтон, Р.Б., 2019. Оптимизация методов машинного обучения для улучшения моделей прогнозирования болезни Альцгеймера. *ДЖАД* 71, 1027-1036. Doi: 10.3233/JAD-190262.

для инъективы по нейровизуализации болезни Альцгеймера, Девилл С., Маучес П., Ху С.,

Раджешвар, Д., Маммастер, Ф.Л., Смит, Э.Э., Формерт, Н.Д., Исмаил, З., 2020. Использование машинного обучения для прогнозирования деменции на основе нейрорасклатрических симптомов и данных нейровизуализации. *JAD* 75, 277-288. Doi: 10.3233/JAD-191169. Гротте М., Хайсен Х. и Тойбель С. (2013). Продольные измерения холинэргических

атрофии переднего мозга при переходе от здорового старения к болезни Альцгеймера.

Нейробиология старения, 34, 1210-1220. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.10.018>

<https://adni.loni.usc.edu/>, 2022.

<https://surfer.lumt.mgh.harvard.edu/>, 2022.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>, 2002. Джонсириванон, С., и Лимпаваттана, П. (2018). Умеренные когнитивные нарушения в клинической практике

Обзорная статья. *Американский журнал Альцгеймера*

Деменция, 32, 500-507. <https://doi.org/10.1177/1533317518791401>

Карас, Г., Спунмер, Дж., Гекун, Р., ван дер Флиер, У., Ромбоутс, С. А. Р. Б., Вренкен, Х.,

... Баркофф, Ф. (2008). Амнестические легкие когнитивные нарушения: структурная МРТ визуализация, результаты, предсказывающие переход в болезнь Альцгеймера. *АЖН*, *Американский журнал невропатологии*, 29, 944-949. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0949>

Ledg, C., Schuh, A., Guetero, R., Neckemann, R. A., & Rueckert, D. (2018). Структурный

визуализация головного мозга при болезни Альцгеймера и легких когнитивных нарушениях: биомаркер анализ и общая база данных морфометрии. *Научные отчеты*, 8, 11258. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29295-9>

Манура, М. М., Лундт, Э. С., Альбертсон, С. М., Сикатла, А. Дж., Шарц, К. Г.,

Mielke, M. M., ...

Петерсен, Р. С. (2020). Закономерности атрофии коры головного мозга при возникновении МСІ

подтипы в исследовании старения клиники Майо. *Болезнь Альцгеймера и деменция*, 16, 1013-1022.

<https://doi.org/10.1002/alz.12108>

Мюффа, С. А., Лундквист, А. и Лундквист, А. С. (2021). Основанная на прогностической модели система

о траектории объема мозга, позволяющих выявлять болезнь Альцгеймера на ранней стадии. *Компьютерная медицинская визуализация и графика*, 80, *Артикул* 101910. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2021.101910>

Молинево, Дж.Л., Рабин, Л.А., Амарилио, Р., Бали, Р., Добуа, Б., Элпис, К.А., Эверс, М.,

Хампел Х., Клоппель С., Рами Л., Ралсберг Б., Сайкин А.Дж., Симес С., Скарт К.М., Снез Б.Е., Сперлинг Р., Флиер В.М., Валнер М., Дюссен Ф., Рабочая группа Инициативы по субъективному когнитивному снижению (SCD-I), 2017. Внедрение субъективных критериев когнитивного снижения в научные исследования. *Болезнь Альцгеймера и деменция* 13, 296-311. Doi: 10.1016/j.jalz.2016.09.012.

Морозова А., Зорина Ю., Абрамова О., Павлова О., Павлов К., Соловьева К., ...

Ческин, В. (2022). Нейробиологические аспекты когнитивных нарушений при покиническом расстройстве. *Ums*, 23, 1217. <https://doi.org/10.3390/ijms23031217>

Немото К., Ямасита Ф., Окиши Т., Мацуда Х. и Асада Т. (2006). Стр. 2-197:

Гипоперфузия передней лобной извилины коры головного мозга на ранней стадии умеренных когнитивных нарушений: исследование на уровне сообщества. *Болезнь Альцгеймера и деменция*, 2, <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2006.05.1035>

Нестор, С.М., Рунсигх, Р., Борра, М., Смит, М., Акмацци, В., Уэллс, Дж.Л., Фоларти, Дж.,

Барта Р., Инициатива по нейровизуализации болезни Альцгеймера, 2008.

Увеличение желудочков как возможный показатель прогрессирования болезни Альцгеймера подтверждено с использованием базы данных инъективы по нейровизуализации болезни Альцгеймера. *Мозг* 131, 2443-2454. Doi: 10.1093/brain/awt146.

Пархио, С., Клепа, С. И., Ферранте, Э., Ли, М., Герреро, Р., Гловар, Б. и Рокерт, Д.

(2018). Прогнозирование заболеваний с использованием графических сверточных сетей: применение к расстройствам аутистического спектра и болезни Альцгеймера. *Анализ медицинских изображений*, 48, 117-130. <https://doi.org/10.1016/j.media.2018.06.001>

Ратхор С., Хабес М., Ифтикар М. А., Шеллент А. и Давалкос С. (2017). Обзор

об исследованиях классификации на основе нейровизуализации и связанных с ними методов выделения признаков для болезни Альцгеймера и ее продомальных стадий. *Нейровизуализация*, 155, 530- 548. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.057>

Реннави М., Грамбайн Р. и Эспелет Т. (2012). Исследовательская дисфункция при МСІ:

Подтип или ранний симптом. *Международный журнал по*

болезни Альцгеймера <https://doi.org/10.1155/2012/936272>

Рисачер С. Л., Сайкин А. Дж., 2019. Нейровизуализация при старении и неврологических заболеваниях, в: *Справочник по клинической неврологии*. Эльзевир, стр. 191-227. Doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00012-1.

Робертс Р. и Котманн Д. С. (2013). Классификация и эпидемиология МСІ. *Клиника в г.*

Герматрическая медицина, 29, 753-772. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>

Юнь, Р., Лин, К.-н., Шундай, В. у., Уан, К.-н., Лин, К.-п. и Чжо, Ю.-П. (2013):

Модель прогнозирования когнитивных функций при здоровом старении с использованием тензора диффузии визуализация с использованием теории графов. В В. 2013 35-я ежегодная международная конференция IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC).

Представлено на 35-й ежегодной международной конференции Общества инженеров IEEE в области медицины и биологии в 2013 году (EMBC) (стр. 527-530). Осакэ: IEEE. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2013.6609553>.

Schmitter, D., Roche, A., Mar

эшал Б., Рибес Д., Абдулладир А., Бах Куадра М., ...

Крогер Г. (2015). Оценка объемной морфометрии для прогнозирования легких когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера. *Нейровизуализация: клиническая*, 7, 7-17. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.11.001>

Шараев М., Артемов А., Кошаратыева Е., Иванко С., Суцинская С., Берштейн А., ...

Бурнаев, Е. (2018). Изучение шаблонов взаимосвязи с помощью графовых ядер для диагностики депрессии на основе фМРТ. В В разделе: *Семинары Международной конференции IEEE по интеллектуальному анализу данных 2018 года (ICDMW)*. Представлено на Международной конференции IEEE 2018 по

- Семинары по интеллектуальному анализу данных (ICDMW) (стр. 308-314).
Сингапур, Singapore: IEEE. <https://doi.org/10.1109/ICDMW.2018.00051>.
- Шараев М., Артемов А., Кондратьева Е., Сушинская С., Бурнаев Е., Бернштейн А.,
... Андреев А. (2018). Диагностика депрессии, сопутствующей эпилепсии, на
основе МРТ. В *Поиск потенциальных биомаркеров в рамках 5-й Международной конференции
IEEE 2018 по науке о данных и расширенной аналитике (DSAA)*. Представлено на IEEE
2018 5-я международная конференция по науке о данных и расширенной аналитике (DSAA) (стр.
555-564). Турин, Италия: IEEE. <https://doi.org/10.1109/DSAA.2018.00071>.
- Сон М., Юнг Х., Ли С., Ким Д. и Ан М. (2021). Диагностическая классификация и
Идентификация биомаркеров болезни Альцгеймера с помощью алгоритма случайного леса.
Науки о мозге, 11, 453. <https://doi.org/10.3390/brainsci11040453>
- Сук, Х. И., Шен, Д., 2013. Представление функций на основе глубокого обучения для AD / MCI
Классификация, в: Салинези, К., Норри, М.К., Пастор, О. (Ред.), Продвинутая
информационная системная инженерия, Конспекты лекций по информатике. Springer
Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 583-590. Doi: 10.1007/978-3-642-40763-5_72.
- Сук, Х.И., Ви, К.И., Ли, С. В. и Шен, Д. (2016). Модель пространства состояний с глубоким
обучение оценке функциональной динамики с помощью ФМРТ в состоянии покоя. *Нейровизуализация*, 129,
292-307. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.005>
- Тонделли М., Уилкок Г. К., Ничелли П., Де Ягер К. А., Дженинсон М. и Замбони Г.
(2012). Структурные изменения на МРТ, обнаруживаемые за десять лет до клинической стадии
болезни Альцгеймера. *Нейробиология старения*, 33, 825.e25-825.e36. [https://doi.org/10.1016/j](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.018)
. *нейробиолаживание*. 2011.05.018
- Венугопалан Дж., Тонг Л., Хассанзаде Х. Р. и Ванг М. Д. (2021). Мультимодальный глубокий
обучающие модели для раннего выявления стадии болезни Альцгеймера. *Научные отчеты*,
11, 3254. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74399-w>
- Юэ, Л., Ху, Д., Чжан, Х., Вэнь, Дж., Ву, Ю., Ли, У., ... Сюэ, С. (2021). Прогноз на 7-
переход за год от субъективного когнитивного снижения к умеренному когнитивному нарушению.
Картирование человеческого мозга, 42, 192-203. <https://doi.org/10.1002/hbm.25216>