

出國報告（出國類別：研究）

赴加拿大多倫多大學執行國科會前瞻
處回應國家重要挑戰人工智慧專案計
畫移地研究

服務機關：臺北榮民總醫院醫學研究部

姓名職稱：楊智傑/主治醫師

派赴國家/地區：加拿大

出國期間：2022/7/22-2022/8/5

報告日期：2022/8/23

摘要（含關鍵字）

本次移地研究為執行國科會前瞻處回應國家重要挑戰人工智慧專案計畫與加拿大多倫多大學賴孟泉教授及其團隊合作。透過加拿大建立的自閉症腦影像資料庫 Province of Ontario Neurodevelopmental Disorders (POND)，針對亟需解決的自閉症類群的異質性的臨床問題，建立深入的交流合作。精確的自閉症亞群體分類有助於臨床診斷，治療介入計畫擬定，以及預後評估，並可對未來的臨床試驗提供重要的設計依據。因此，本次移地研究，我們運用非監督式人工智慧方法(Unsupervised Learning)，來針對腦波以及腦影像的特徵進行聚類分析(Cluster Analysis)，以及運用更先進的非監督式深度學習技術(例如 Autoencoder)，建立自閉症類群的生物分類(Biological Type)。更進一步，我們運用自閉症類群患者的臨床變項，包括身體與精神疾病共病、自閉症核心行為特徵、智能評估、以及適應功能評估等變項檢驗所得生物分類是否具有臨床意義。我們預期運用臺灣以及國際的多中心數據交叉驗證，檢驗所得分類的穩定性，以期建立能解釋自閉症類群異質性的人工智慧模型。

關鍵字：自閉症分類，人工智慧模型

目次

目的.....	3
過程.....	3
心得.....	5
建議事項.....	10

一、 目的

此次多倫多之行，主要為執行國科會回應國家重要挑戰人工智慧專案計畫「邁向 2030 年智慧醫療大健康跨域計畫」進行自閉症腦影像移地研究。本計畫與加拿大多倫多大學賴孟泉博士合作，此行赴多倫多大學與賴孟泉教授進行討論，賴博士同時也是多倫多成癮與精神健康中心及病童醫院的主治醫師。在參訪期間也透過賴博士的引薦與其合作研究團隊交流雙方研究成果以及國際合作研究方向，包含 Dr. Evdokia Anagnostou (Child Neurologist and Professor of Pediatrics, University of Toronto; Assistant Director, Holland Bloorview Research Institute)、Dr. Azadeh Kushki (Senior Scientist, Bloorview Research Institute Associate Professor, Institute of Biomedical Engineering, University of Toronto) 以及 Marlee Vandewouw 博士候選人等跨領域團隊共同參與討論，並建立未來三年執行國科會國際合作的基礎。

二、 過程

本次行程自 7/22 由台北出發經東京轉機到多倫多，並於多倫多停留兩個星期，並到多倫多兒童醫院以及復健醫院進行參訪及討論。此次移地研究，也經計劃補助有三位博士班學生隨行，包括陽明交大腦科學研究所博三學生朱俊鼎博士候選人，博二學生蔡雯翔，以及博二學生紀以柔。

透過賴孟泉博士的引薦，我們和 Dr. Evdokia Anagnostou 團隊在兩個星期內有多次深入的討論。Dr. Anagnostou 目前任職在 Holland Bloorview Kids Hospital，距離多倫多市中心約兩小時車程。該醫院為專門照顧自閉症的患者，並進行各種治療及復健。該醫院共有約 300 床的規模。有完整的跨專科的自閉症照護團隊。很特別的是，Dr. Anagnostou 告訴我加拿大經過兩年多的新冠疫情，所有會議都是線上進行。和我們團隊的會議是他們自疫情後的第一次實體會議。



本團隊楊智傑教授（左一）、朱俊鼎博士候選人（左二）、蔡雯翔博士生（右一）、紀以柔（右二）於 Holland Bloorview Kids Hospital 外之合影。



本團隊（楊智傑教授、朱俊鼎博士候選人、蔡雯翔博士生、紀以柔博士生）與賴孟泉博士（右四）、Dr. Evdokia Anagnostou（右二）、Marlee Vandewouw 博士候選人（右一）於 Holland Bloorview Kids Hospital 討論室之合影。

我們也透過這次移地研究的機會，除了交換彼此的研究成果，Dr. Anagnostou 也帶領我們參觀 Holland Bloorview Kids Hospital 的兒童磁共振造影檢查室。值得一提的是，該院主要收治神經心理發展障礙之孩童，因此檢查等待區的設計也多方考量病患及家屬的感受，除了設計很多藝術以及互動元素減少病童的焦慮之外，也很貼心的提供家長的休息區，甚至因為加拿大幅員廣闊，醫院也有專屬區域提供家屬旅宿，盡可能減少病患來檢查可能的困難。而磁共振造影室也能投影不同的背

景（如海底世界），藉此減少孩童在等待或接受檢查時的焦慮與恐慌。



Holland Bloorview Kids Hospital 磁振造影等候室（左圖）與掃描室（右圖）

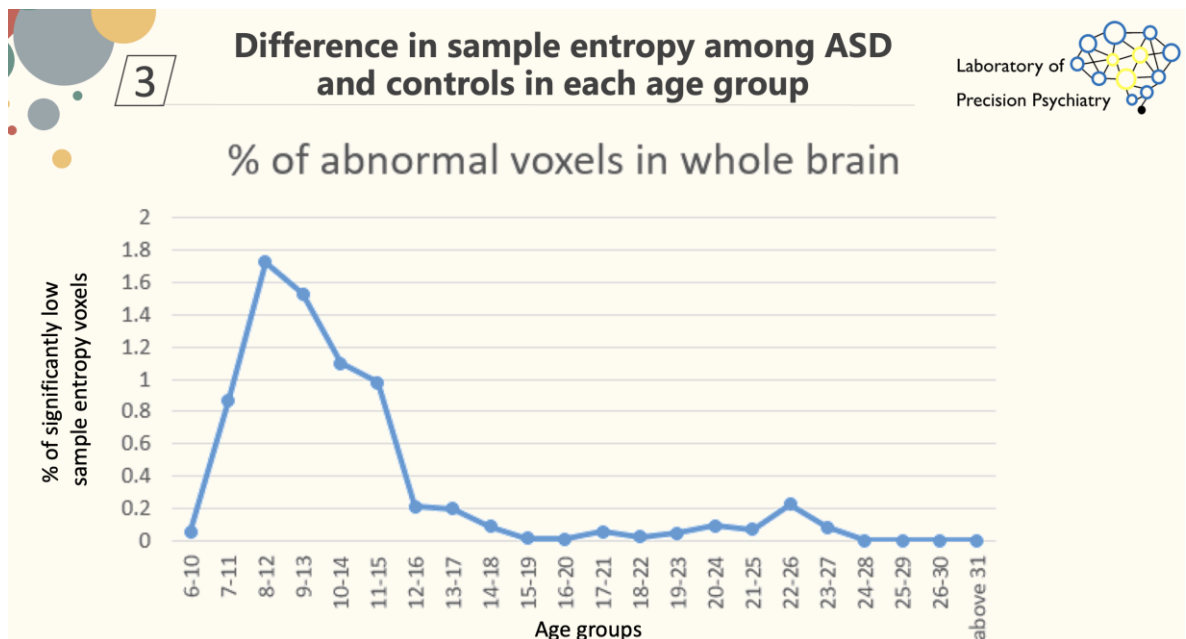
三、心得

研究交流部分，Marlee 博士候選人分享他們使用非監督式的機器學習方法結合靜息態功能性磁振造影資料以區分自閉症類群障礙症、注意力不足過動症、強迫症以及典型發展之孩童腦影像，有別於過去研究仍以臨床診斷為區分標準，該團隊則是將上述四種不同診斷孩童之資料合併，以非監督式機器學習方法來將影像分類，研究顯示透過此種方法可在第一階段成功將影像區分為兩類（認知功能佳與認知功能差），第二階段則是從認知功能佳組別進一步區分為衝動控制能力佳與衝動控制能力差兩組，目前該研究遇到最大問題為每個區分出來的組別皆涵蓋四種不同診斷之孩童資料，此外該研究使用非監督式學習的方法來分類影像，所以分

類的過程仍像黑盒子般無法得知分類的特徵值與依據為何，因此在結果解釋上較為困難。經過雙方討論後，本團隊給予建議如下：(1) 可先將典型發展孩童的腦影像移除後，針對自閉症類群障礙症、注意力不足過動症、強迫症等三種孩童腦影像資料截取關鍵特徵值後再進行模型訓練，以增加模型之可解釋性、(2) 不同診斷類型的腦影像資料應該要平衡，該研究中注意力不足過動症孩童的腦影像數量最多，可能會造成分類上該診斷的資料較具優勢，導致第二階段分類差異是以衝動控制能力為準則，這可能是由於資料不平衡所造成的分類誤差。

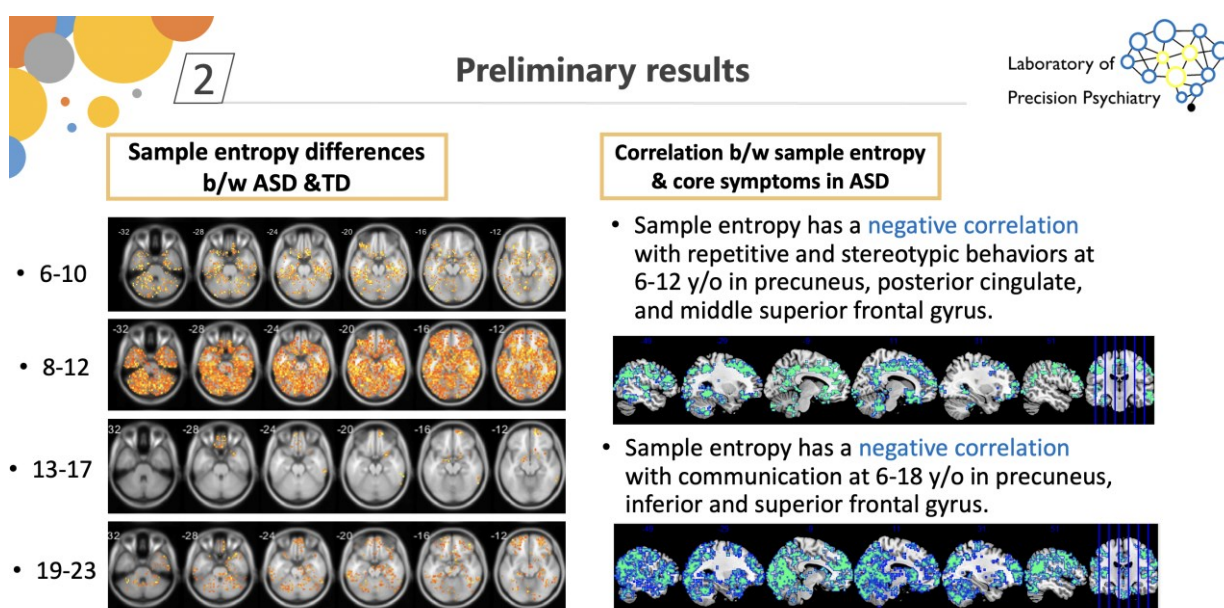
本次移地研究成果

本團隊分享的研究主題為自閉症類群障礙症孩童之大腦複雜度於不同年齡層之差異與行為量表之關聯性探討。我們使用 Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE) 資料庫中 539 位自閉症類群障礙症孩童與 573 典型發展孩童之靜息態功能性磁振造影腦影像探討自閉症類群障礙症孩童在不同年齡層之大腦複雜度差異。我們的研究發現 8-12 歲的自閉症類群障礙症孩童相較於典型發展的孩童其大腦複雜度指標（樣本熵，Sample entropy）來的更低，意即其大腦複雜度較為單調。



自閉症類群障礙症與典型發展孩童於不同年齡層之大腦複雜度比較結果

同時我們進一步將有顯著差異的腦區體素與臨床量表進行相關性分析，我們發現 6-12 歲自閉症類群障礙症孩童在 precuneus、posterior cingulate cortex、middle superior frontal gyrus 等腦區的樣本熵與重複性、固著行為呈現負相關，即大腦複雜度越單調，其重複性、固著行為越嚴重；而 6-18 歲自閉症類群障礙症孩童在 precuneus、inferior frontal gyrus、superior frontal gyrus 等腦區與語言溝通能力呈現負相關。

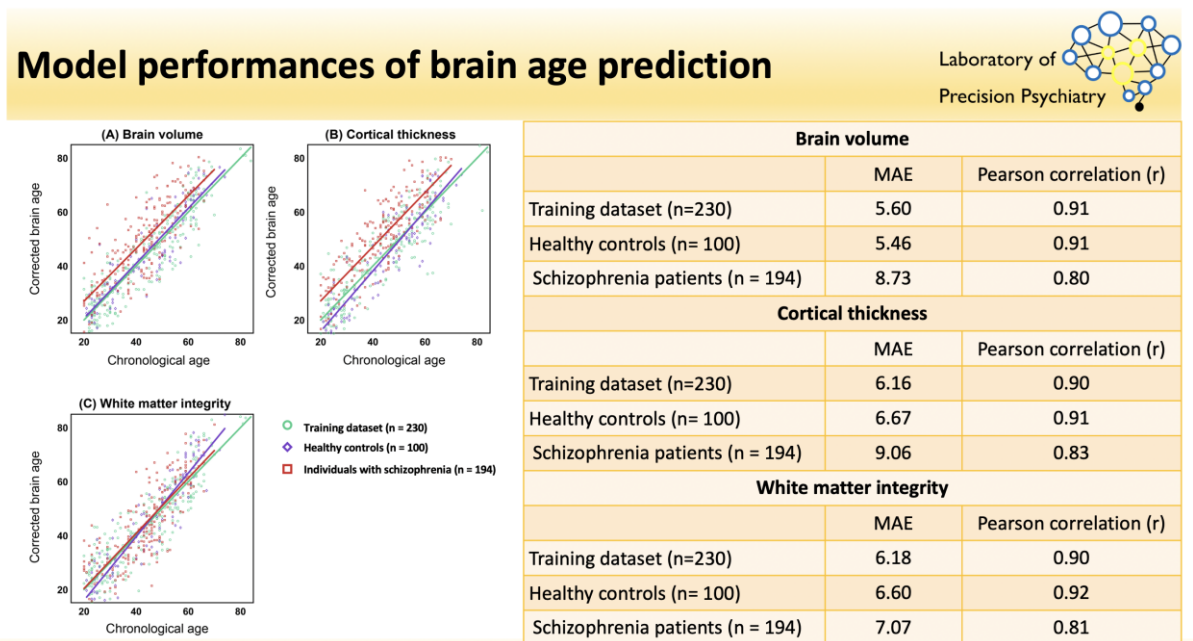


自閉症類群障礙症孩童大腦複雜度與臨床量表相關性分析結果

針對我們的研究發現，Dr. Evdokia Anagnostou 與 Dr. Azadeh Kushki 也給予非常精闢與實用的建議，包含 8-12 歲的自閉症類群障礙症孩童在所有年齡層中的大腦複雜度是最低的有可能是頭動所造成的誤差所導致，此年齡層的自閉症類群障礙症孩童對於磁振造影掃描的持續度也相對性較低，建議我們可以回頭檢查影像品質以減少因頭動所造成的統計誤差。

另外，我們也報告了思覺失調症患者在不同大腦結構的老化軌跡差異，此研究結合了多模態磁振造影與機器學習方法建構了三種不同大腦結構的健康老化軌跡，

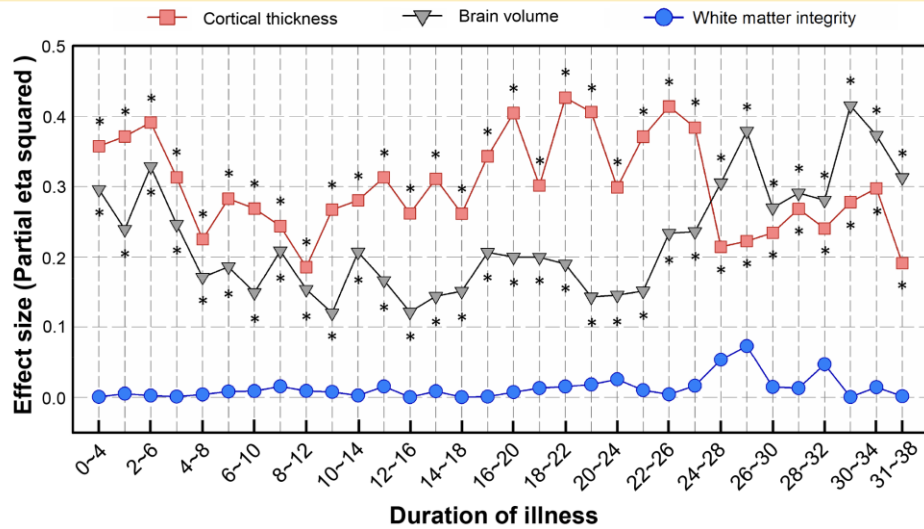
並將思覺失調症患者資料帶入進一步預測其大腦年齡以評估是否出現老化軌跡偏移之狀況。我們的研究結果發現控制組在大腦體積、皮質厚度、白質完整性的平均絕對誤差分別是 5 歲、6 歲、6 歲；而思覺失調症患者於此三種模型的平均絕對誤差則為 8 歲、9 歲、7 歲，此初步結果顯示思覺失調症患者在在大腦體積、皮質厚度、白質完整性可能有加速老化之狀況。



三種不同大腦結構（大腦體積、皮質厚度、白質完整性）之大腦年齡預測模型表現。

接著我們將思覺失調症患者依照不同病程分組進一步探討不同病程的大腦老化軌跡是否也會有差異。我們的研究結果發現思覺失調症患者在在大腦體積與皮質厚度於不同病程中都會呈現過度老化的狀況，而白質完整性則是與健康控制組沒有統計顯著差異。

Group differences in brain age gap across different durations of illness



思覺失調症與健康控制組在大腦體積、皮質厚度、白質完整性之腦齡誤差比較結果。

針對此研究結果，Dr. Evdokia Anagnostou 對於大腦年齡所代表的生理意義非常有興趣，也希望我們除了過度老化之外有其他更具生理/臨床意義的解釋；Dr. Azadeh Kushki 則是對於我們將不同大腦結構拆開分別建立一種模型給予讚賞，他表示相較於過去研究都是將所有特徵值合併成一種預測模型，我們的方法更能夠了解疾病在不同大腦結構所造成的影響。

此次與賴孟泉教授團隊的研究交流獲益良多，Dr. Evdokia Anagnostou 也有意願繼續與我們共同執行國際研究合作。我們也確定正式申請該院的腦影像及其研究資料，以利我們的研究可以做跨國的研究驗證，並且回國後持續線上討論後續新的研究目標與方向，完成前瞻計畫所要建立的國際資料平台合作的任務。

四、 建議事項

本院擁有大量臨床資料。過往受到法規的限制，要運用本土資料進行國際合作相當不容易。反觀歐美國家自 20 年前開始，就已經著手規劃各種臨床醫學公開資料庫的建立。以精神醫學為例，知名的有美國國家衛生研究院建置的自閉症腦影像大數據庫 (ABIDE) 並開放給全世界研究團隊來使用。加拿大也有類似的資料庫建置。

在前瞻計畫裡，國科會也明確的希望透過本計畫建立國際的交流合作，並達成資料的共享。我們預計在現行法規的規劃下，逐步落實本土資料的去識別化與去連結，並參考國際知名的公開數據庫，建立完善的資料管理規範，落實和國際臨床資料庫合作的目標。