



POZNAN UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

Faculty of Computing and Telecommunication

Doctor of Philosophy Dissertation

LEVERAGING ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE AREA OF CONNECTOMICS FOR AUTOMATED EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Anna Lisowska

Supervisor: Paweł Śniatała
Secondary supervisor: Joanna Weissenberg

POZNAŃ 2024

Summary

Introduction

The aging global population, combined with the growing complexity of health problems, is placing unprecedented pressure on hospital-centric healthcare systems. This strain is exacerbated by the reactive nature of traditional healthcare, which often addresses diseases only after they have manifested, rather than preventing or diagnosing them at an earlier stage. As the population ages, neurodegenerative diseases like Alzheimer's Disease (AD) are becoming more prevalent, creating an urgent need for early diagnosis and intervention.

Recent advancements in healthcare, particularly the digitalisation of medical records, have opened new avenues for data analysis, leading to more evidence-based approaches to diagnosis and patient care. Artificial Intelligence (AI) has emerged as a powerful tool in this context, offering the potential to support clinicians in delivering personalised, preventative care. However, several challenges must be addressed before AI can be widely adopted in clinical practice. These challenges include the need for improved diagnostic performance, the ability to work with small, complex datasets typically available in clinical settings, and the necessity of producing diagnostic decisions that are both understandable to humans and capable of providing new insights into disease mechanisms.

The primary goal of this thesis was to develop a machine learning solution that could automate the early diagnosis of dementia, particularly Alzheimer's Disease, and could one day be realistically applied in clinical practice. To achieve this, we set out to satisfy the following criteria:

- Achieve improved diagnostic performance compared to state-of-the-art solutions.
- Work on small, highly complex data that can be realistically obtained in clinics.
- Spot anomalies before the onset of serious symptoms.
- Integrate complementary information from a variety of sources.
- Produce diagnostic decisions that are understandable to clinicians.
- Derive new insights into the mechanisms of Alzheimer's Disease.

Innovative Approach: Morphological Brain Network

Recognising the limitations of traditional diagnostic methods, we decided to focus on brain morphology—the structural characteristics of the brain that can provide early indicators of neurodegenerative diseases. We introduced a novel form of connectomic brain data called the Morphological Brain Network. This network captures subtle morphological changes in the brain that are often the first indicators of Alzheimer's Disease. By focusing on these structural changes, rather than

solely on functional or metabolic alterations, we aimed to create a more sensitive diagnostic tool capable of detecting the earliest stages of the disease.

The Morphological Brain Network was designed to serve as an input to our diagnostic pipeline, allowing us to avoid the costly and often noisy screening procedures typically associated with neuroimaging. To further enhance the diagnostic power of our approach, we developed a new data structure called the Brain Multiplex. This structure integrates multiple morphological views of the brain into a multi-layer network, each layer representing a different aspect of brain morphology, such as cortical thickness, gyrification, or sulcal depth. By combining these views, we were able to obtain a more comprehensive picture of the brain's structural changes, improving the accuracy of our diagnostic model.

Machine Learning Pipeline and Methodology

To bring data from different modalities together, we introduced a machine learning pipeline that combines feature fusion methods from two distinct families: correlational methods and discriminative methods. This ensemble model was designed to maximise the relevant information extracted from the data while minimising noise, making the best use of the limited data that would be available in clinical settings.

Morphological Brain Network Construction: We began by constructing the Morphological Brain Network from high-resolution MRI scans. This process involved segmenting the brain into various regions of interest (ROIs) and analysing morphological properties such as cortical thickness, surface area, and curvature. These properties were then used to create a network where nodes represent brain regions and edges represent the morphological similarity between these regions.

Brain Multiplex Structure: The Brain Multiplex structure allowed us to integrate multiple morphological perspectives into a cohesive diagnostic model. Each layer of the multiplex corresponds to a different morphological feature, and the interactions between these layers provided additional insights into the structural changes associated with Alzheimer's Disease.

Feature Fusion and Ensemble Learning: Given the complexity and high dimensionality of the data, we employed feature fusion techniques to combine information from the different layers of the Brain Multiplex. Correlational methods like Canonical Correlation Analysis (CCA) and discriminative methods like Linear Discriminant Analysis (LDA) were used to extract the most informative features. These features were then fed into an ensemble learning model, which combined the predictions from multiple classifiers to produce a final diagnosis.

Validation and Testing: We validated our framework using data from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) GO public database. This dataset includes MRI scans from patients with early mild cognitive impairment (eMCI), a condition often considered a precursor to Alzheimer's Disease, as well as healthy controls. Our model's performance was evaluated based on its ability to distinguish between eMCI patients and healthy controls, as well as its sensitivity to subtle morphological changes in the brain.

Results

Our experiments demonstrated the effectiveness of the proposed approach in diagnosing Alzheimer's Disease at its earliest stages, significantly outperforming existing state-of-the-art methods.

Key Findings:

- **Enhanced Sensitivity:** The Morphological Brain Network was highly sensitive to small changes in brain morphology, which are often the earliest indicators of Alzheimer's Disease. By capturing these subtle changes, our model was able to detect the disease at a stage when traditional methods might miss it.
- **Superior Diagnostic Performance:** The ensemble learning approach, which combined both correlational and discriminative feature fusion methods, achieved higher diagnostic accuracy compared to existing models. This demonstrates the effectiveness of our methodology in handling complex, high-dimensional brain data.
- **Novel Biomarkers:** In addition to improving diagnostic accuracy, our model identified novel biomarkers of early Alzheimer's Disease. These biomarkers, derived from the morphological properties of specific brain regions, offer new insights into the disease's progression and may guide future research in the field.
- **Robustness and Generalisability:** Our model's robustness was tested across different subsets of the data, showing consistent performance, which suggests that it could be generalizable to other populations and clinical settings. This is a critical consideration for any diagnostic tool intended for widespread clinical application.

Discussion

The results of our research highlight the potential of the Morphological Brain Network and the associated machine learning pipeline to transform the early diagnosis of Alzheimer's Disease. By focusing on brain morphology, we were able to develop a more sensitive and specific diagnostic tool that could detect Alzheimer's Disease at an earlier stage than traditional methods. Our research also contributes to the field of connectomics by introducing the Brain Multiplex structure, which integrates multiple morphological views into a cohesive diagnostic framework. This multi-layer approach not only improves diagnostic accuracy but also provides new insights into the structural changes that occur in the brain during the early stages of Alzheimer's Disease. One of the significant contributions of our work is the identification of novel biomarkers for early Alzheimer's Disease. These biomarkers, which are derived from the morphological properties of specific brain regions, could serve as the basis for new diagnostic and therapeutic strategies. However, while our results are promising, there are limitations to our study that must be addressed in future work.

Limitations and Future Research:

- **Dataset Size and Diversity:** One of the primary limitations of our study is the relatively small size and lack of diversity in the dataset used for validation. Future research should focus on expanding the dataset to include a more diverse population, which would help to further validate the generalizability of our model.
- **Integration of Additional Data:** While our model focused on brain morphology, integrating other types of data, such as functional connectivity or metabolic changes, could provide a more comprehensive understanding of Alzheimer's Disease and improve diagnostic accuracy.

- **Longitudinal Studies:** Future research should also consider longitudinal studies to track the progression of Alzheimer’s Disease over time, which would allow for the validation of our model’s predictive capabilities.

Conclusion

In conclusion, this thesis presents a novel approach to the early diagnosis of Alzheimer’s Disease by leveraging advancements in artificial intelligence and connectomics. We introduced the Morphological Brain Network and the Brain Multiplex structure, which together provide a powerful framework for analysing brain morphology and detecting subtle changes associated with Alzheimer’s Disease.

Our findings demonstrate that this approach significantly improves diagnostic accuracy and sensitivity compared to existing methods, making it a promising tool for early diagnosis in clinical settings. Additionally, our research has identified novel biomarkers of early Alzheimer’s Disease, which could guide future research and therapeutic development.

As the global population continues to age, the need for effective diagnostic tools for neurodegenerative diseases will only increase. We believe that the Morphological Brain Network and the associated machine learning pipeline represent a significant step forward in this area, offering a new approach to understanding and diagnosing Alzheimer’s Disease at its earliest stages.

This work not only advances the field of AI in healthcare but also provides practical solutions that could one day be integrated into clinical practice, improving patient outcomes and contributing to our understanding of neurodegenerative diseases.

Streszczenie

Wprowadzenie

Starzejąca się globalna populacja, w połączeniu z rosnącą złożonością problemów zdrowotnych, wywiera bezprecedensową presję na systemy opieki zdrowotnej oparte na szpitalach. Ten ciężar jest pogłębiany przez reaktywny charakter tradycyjnej opieki zdrowotnej, która często zajmuje się chorobami dopiero po ich ujawnieniu, zamiast zapobiegać im lub diagnozować je na wcześniejszym etapie. W miarę starzenia się populacji, choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera (AD), stają się coraz bardziej powszechne, co stwarza pilną potrzebę wczesnej diagnozy i interwencji.

Najnowsze osiągnięcia w dziedzinie opieki zdrowotnej, zwłaszcza cyfryzacja dokumentacji medycznej, otworzyły nowe możliwości analizy danych, prowadząc do bardziej opartego na dowodach podejścia do diagnostyki i opieki nad pacjentem. Sztuczna inteligencja (AI) pojawiła się jako potężne narzędzie w tym kontekście, oferując potencjał wspierania lekarzy w dostarczaniu spersonalizowanej, prewencyjnej opieki. Niemniej jednak, przed szerokim zastosowaniem AI w praktyce klinicznej należy rozwiązać szereg wyzwań. Wyzwania te obejmują potrzebę poprawy dokładności diagnostycznej, zdolność do pracy z małymi, złożonymi zestawami danych, które są zazwyczaj dostępne w klinikach, oraz konieczność wydawania decyzji diagnostycznych, które są zrozumiałe dla ludzi i mogą dostarczyć nowych wglądów w mechanizmy chorób.

Głównym celem tej pracy doktorskiej było opracowanie rozwiązania opartego na uczeniu maszynowym, które mogłoby zautomatyzować wczesną diagnozę demencji, w szczególności choroby Alzheimera, i być realistycznie stosowane w praktyce klinicznej. Aby to osiągnąć, postawiliśmy sobie za cel spełnienie następujących kryteriów:

- Osiągnięcie lepszej dokładności diagnostycznej w porównaniu z nowoczesnymi rozwiązaniami.
- Praca na małych, wysoce złożonych danych, które można realistycznie uzyskać w klinikach.
- Wykrywanie anomalii przed pojawieniem się poważnych objawów.
- Integracja komplementarnych informacji z różnych źródeł.
- Wydawanie decyzji diagnostycznych, które są zrozumiałe dla lekarzy.
- Pozyskiwanie nowych wglądów w mechanizmy choroby Alzheimera.

Innowacyjne Podejście: Morfologiczna Sieć Mózgu

Zdajemy sobie sprawę z ograniczeń tradycyjnych metod diagnostycznych i postanowiliśmy skupić się na morfologii mózgu — cechach strukturalnych mózgu, które mogą dostarczać wczesnych wskaźników chorób neurodegeneracyjnych. Wprowadziliśmy nową formę danych konnektomicznych mózgu, nazwaną Morfologiczną Siecią Mózgu. Sieć ta rejestruje subtelne zmiany morfologiczne w

mózgu, które często są pierwszymi wskaźnikami choroby Alzheimera. Skupiając się na tych zmianach strukturalnych, a nie tylko na funkcjonalnych lub metabolicznych, staraliśmy się stworzyć bardziej czułe narzędzie diagnostyczne, zdolne do wykrywania najwcześniejszych stadiów choroby.

Morfologiczna Sieć Mózgu została zaprojektowana jako wkład do naszego algorytmu diagnostycznego, co pozwala nam unikać kosztownych i trudnych do zrealizowania procedur przesiewowych, które zazwyczaj wiążą się z neuroobrazowaniem. Aby dodatkowo zwiększyć moc diagnostyczną naszego podejścia, opracowaliśmy nową strukturę danych nazwaną Brain Multiplex. Struktura ta integruje wiele morfologicznych widoków mózgu w sieć wielowarstwową, z każdą warstwą reprezentującą inny aspekt morfologii mózgu, taki jak grubość kory, gyrifikacja lub głębokość bruzd. Dzięki połączeniu tych widoków uzyskaliśmy bardziej kompleksowy obraz zmian strukturalnych w mózgu, poprawiając dokładność naszego modelu diagnostycznego.

Algorytm Ucznia Maszynowego i Metodologia

Aby połączyć dane z różnych modalności, wprowadziliśmy algorytm uczenia maszynowego, który łączy metody fuzji cech z dwóch odrębnych rodzin: metod korelacyjnych i dyskryminacyjnych. Ten model zespołowy został zaprojektowany w celu maksymalizacji istotnych informacji wydobytych z danych przy jednoczesnym minimalizowaniu szumu, co umożliwia najlepsze wykorzystanie ograniczonych danych dostępnych w warunkach klinicznych.

Budowa Morfologicznej Sieci Mózgu: Zaczęliśmy od budowy Morfologicznej Sieci Mózgu na podstawie skanów MRI o wysokiej rozdzielczości. Proces ten polegał na segmentacji mózgu na różne regiony zainteresowania (ROI) i analizie cech morfologicznych, takich jak grubość kory, powierzchnia i krzywizna. Następnie wykorzystaliśmy te cechy do stworzenia sieci, w której węzły reprezentują regiony mózgu, a krawędzie reprezentują morfologiczne podobieństwo między tymi regionami.

Struktura Brain Multiplex: Struktura Brain Multiplex umożliwiła nam integrację wielu morfologicznych perspektyw w spójnym modelu diagnostycznym. Każda warstwa tego multiplexu odpowiada innej cesze morfologicznej, a interakcje między tymi warstwami dostarczały dodatkowych wglądów w zmiany strukturalne związane z chorobą Alzheimera.

Fuzja Cech i Uczenie Zespołowe: Biorąc pod uwagę złożoność i wysoką wymiarowość danych, zastosowaliśmy techniki fuzji cech, aby połączyć informacje z różnych warstw Brain Multiplex. Metody korelacyjne, takie jak kanoniczna analiza korelacyjna (CCA) i metody dyskryminacyjne, takie jak analiza dyskryminacyjna (LDA), zostały użyte do wydobywania najbardziej informatywnych cech. Te cechy zostały następnie podane do modelu uczenia zespołowego, który łączył przewidywania z wielu klasyfikatorów w celu uzyskania ostatecznej diagnozy.

Walidacja i Testowanie: Nasz algorytm został zwalidowany za pomocą danych z publicznej bazy danych Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) GO. Zbiór danych obejmuje skany MRI pacjentów z wczesnym łagodnym upośledzeniem poznawczym (eMCI), stanem często uważanym za prekursor choroby Alzheimera, oraz zdrowych osób kontrolnych. Wydajność naszego modelu była oceniana pod kątem jego zdolności do rozróżniania pacjentów z eMCI i zdrowych osób kontrolnych oraz jego czułości na subtelne zmiany morfologiczne w mózgu.

Wyniki

Nasze eksperymenty wykazały skuteczność proponowanego podejścia w diagnozowaniu choroby Alzheimera we wczesnych stadiach, znacznie przewyższając istniejące nowoczesne metody.

Kluczowe Ustalenia:

- **Zwiększona Czułość:** Morfologiczna Sieć Mózgu okazała się wysoce czuła na małe zmiany morfologiczne w mózgu, które często są najwcześniejszymi wskaźnikami choroby Alzheimera. Dzięki rejestrowaniu tych subtelnych zmian, nasz model był w stanie wykryć chorobę na etapie, na którym tradycyjne metody mogłyby ją przeoczyć.
- **Lepsza Wydajność Diagnostyczna:** Nasze podejście uczenia zespołowego, które łączyło zarówno metody fuzji cech korelacyjnych, jak i dyskryminacyjnych, osiągnęło wyższą dokładność diagnostyczną w porównaniu do istniejących modeli. To pokazuje skuteczność naszej metodologii w radzeniu sobie z złożonymi, wysokowymiarowymi danymi mózgowymi.
- **Nowe Biomarkery:** Oprócz poprawy dokładności diagnostycznej, nasz model zidentyfikował nowe biomarkery wczesnej choroby Alzheimera. Biomarkery te, pochodzące z cech morfologicznych określonych regionów mózgu, oferują nowe wglądy w postęp choroby i mogą kierować przyszłymi badaniami w tej dziedzinie.
- **Solidność i Uogólnialność:** Solidność naszego modelu została przetestowana na różnych podziorach danych, pokazując spójne wyniki, co sugeruje, że może być on uogólnialny na inne populacje i środowiska kliniczne. Jest to krytyczny aspekt dla każdego narzędzia diagnostycznego przeznaczonego do szerokiego zastosowania klinicznego.

Dyskusja

Wyniki naszych badań podkreślają potencjał Morfologicznej Sieci Mózgu i związanego z nią algorytmu uczenia maszynowego do transformacji wczesnej diagnozy choroby Alzheimera. Skupiając się na morfologii mózgu, byliśmy w stanie opracować bardziej czułe i specyficzne narzędzie diagnostyczne, które mogłoby wykryć chorobę Alzheimera na wcześniejszym etapie niż tradycyjne metody. Nasze badania wnoszą również wkład w dziedzinę konnektomiki, wprowadzając strukturę Brain Multiplex, która integruje wiele morfologicznych widoków w spójne ramy diagnostyczne. To wielowarstwowe podejście nie tylko poprawia dokładność diagnostyczną, ale także dostarcza nowych wglądów w zmiany strukturalne zachodzące w mózgu podczas wczesnych stadiów choroby Alzheimera.

Jednym z najważniejszych wkładów naszej pracy jest identyfikacja nowych biomarkerów wczesnej choroby Alzheimera. Biomarkery te, pochodzące z morfologicznych właściwości określonych regionów mózgu, mogą stanowić podstawę dla nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych. Jednakże, mimo że nasze wyniki są obiecujące, istnieją ograniczenia, które muszą zostać uwzględnione w przyszłych badaniach.

Ograniczenia i Przyszłe Badania:

- **Rozmiar i Różnorodność Zbioru Danych:** Jednym z głównych ograniczeń naszego badania jest stosunkowo mały rozmiar i brak różnorodności w zbiorze danych użytym do walidacji. Przyszłe badania powinny skupić się na rozszerzeniu zbioru danych, aby uwzględnić bardziej zróżnicowaną populację, co pomoże w dalszej walidacji uogólnialności naszego modelu.
- **Integracja Dodatkowych Danych:** Chociaż nasz model skupił się na morfologii mózgu, integracja innych typów danych, takich jak łączność funkcyjna lub zmiany metaboliczne, mogłaby dostarczyć bardziej kompleksowego zrozumienia choroby Alzheimera i poprawić dokładność diagnostyczną.

- **Badania Podłużne:** Przyszłe badania powinny również uwzględniać badania podłużne, aby śledzić postęp choroby Alzheimera w czasie, co pozwoliłoby na walidację predykcyjnych możliwości naszego modelu.

Wnioski

Podsumowując, niniejsza praca przedstawia nowatorskie podejście do wczesnej diagnozy choroby Alzheimera, wykorzystując zaawansowania w sztucznej inteligencji i konnektomice. Wprowadził-śmy Morfologiczną Sieć Mózgu i strukturę Brain Multiplex, które razem tworzą potężne ramy do analizy morfologii mózgu i wykrywania subtelnych zmian związanych z chorobą Alzheimera.

Nasze ustalenia pokazują, że to podejście znacznie poprawia dokładność i czułość diagnostyczną w porównaniu do istniejących metod, co czyni go obiecującym narzędziem do wczesnej diagnozy w warunkach klinicznych. Dodatkowo, nasze badania zidentyfikowały nowe biomarkery wczesnej choroby Alzheimera, które mogą kierować przyszłymi badaniami i rozwojem terapeutycznym.

W miarę jak globalna populacja nadal się starzeje, potrzeba skutecznych narzędzi diagnostycznych dla chorób neurodegeneracyjnych będzie tylko rosła. Wierzymy, że Morfologiczna Sieć Mózgu i związany z nią algorytm uczenia maszynowego stanowią znaczący krok naprzód w tej dziedzinie, oferując nowe podejście do zrozumienia i diagnozowania choroby Alzheimera na jej najwcześniejszych etapach.

Nasza praca nie tylko rozwija dziedzinę AI w opiece zdrowotnej, ale także dostarcza praktycznych rozwiązań, które mogą w przyszłości zostać zintegrowane z praktyką kliniczną, poprawiając wyniki leczenia pacjentów i przyczyniając się do lepszego zrozumienia chorób neurodegeneracyjnych.