

基於神經影像與人工智慧技術於 個體大腦老化之預測

Using Neuroimaging and Artificial Intelligence Techniques for Individual Brain Aging Prediction

郭鎮源、周坤賢、林慶波

Chen-Yuan Kuo, Kun-Hsien Chou, Ching-Po Lin

人腦是一個複雜的神經網路連結體，隨著老化或疾病的歷程，造成大腦老化、認知功能衰退。因此，提供個體大腦生物標誌是臨床科學重要的目標。大腦生物年齡是一種以大腦影像為基礎的生物標誌。透過巨量大腦影像資料庫搭配人工智慧演算法，來演繹大腦生物特徵與實際年齡的關係，預測其個體的大腦生物年齡。其大腦年齡可以用於描述個體大腦老化之變化，未來可應於評估個體大腦健康狀態、潛在疾病風險評估、甚至認知訓練介入評估。

The human brain comprises a complex connectome of neural networks and involves various cognition that undergoes dynamic processes of aging and disease, culminating in brain aging and cognitive decline. Therefore, providing individual brain biomarkers is an important goal. Brain age is a novel brain biological signature and draws its foundation from brain imaging. Huge extensive brain imaging databases in conjunction with advanced artificial intelligence algorithms enable the decoding of brain signatures and their chronological age, facilitating the prediction of an individual's brain age. The predictive brain age can serve as a descriptor for the trajectory of an individual's brain aging. In the future, it holds promise for application in evaluating the status of an individual's brain health, assessing potential risks for disease development, and even guiding interventions related to cognitive training.

一、前言

隨著社會經濟的高度發展與醫療技術的日新月異，全球老年人口比例正面臨史無前例的增長，我國也預計於 2025 年邁入超高齡社會。隨著人口平均餘命逐年增長，以及人口年齡結構的改變，許多與老化相關的慢性與神經退化性疾病 (如失智症和帕金森氏症等) 的發生風險也隨之逐年增加。因此，這些老化相關疾病的發生將對家庭和社會造成巨大的經濟負擔，成為邁向超高齡社會後所面臨的重大問題。

老化是在整個生命過程中不可逆轉的生理變化，隨著時間的推移，生物體的損傷會逐漸累積。從生物微觀角度來看，與年齡相關的損傷包括基因轉譯異常、鈣離子訊號傳遞紊亂、突觸修剪、軸突損失和粒線體變化。這些累積的損傷可能導致生物體在大腦形態或功能上出現變化，包括灰質萎縮、皮質變薄、腦室擴大和白質高訊號損傷。最終，這些大腦生物累積變化也會導致認知功能的受損，包括記憶、注意力和執行功能的衰退，甚至可能引發後續的神經退化性疾病或神經相關疾病。然而，個體的基因遺傳、環境和生活方式的差異性，最終造成每個個體呈現不同的老化趨勢。因此，科學家們一直在思考如何建立一個描述個體老化的客觀性生物標誌，以演繹個體老化的動態變化。

二、生物年齡和與年齡相關的生物指標

年齡可分為實際年齡與生物年齡。實際年齡是根據身分證上的出生年月日所得到的資訊。然而，相較於實際年齡，生物年齡更著重於捕捉實際年齡與個體生理狀態之間的關聯性，以描述個體老化的狀態。因此，透過生物年齡的估算，有可能成為評估個體老化潛在生物標誌的方法。根據美國老化研究聯合會的建議，年齡相關的生物標誌應具備以下特點：(1) 能確定個體的生物老化狀態並預測年齡相關疾病的發生；(2) 在不傷害參與者的情況下，能進行重複測量；(3) 可跨物種進行評估。為此，許多科學家已經開發出分子、細胞和生理量測等方法，用以估算個體的生物年齡並預測年齡相關疾病的風險。這些生物年齡指標包括表觀遺傳時鐘 (epigenetic clock)、端粒長度 (telomere length) 和生理量測 (physiological measurement) 等。透過這些生物指標，科學家們能夠更深入地了解個體老化的動態變化，並提供預防年齡相關疾病的資訊。

首先，表徵遺傳時鐘 (epigenetic clock) 是一種基於測量 DNA 甲基化 (methylation) 的生物標誌，可用於估算個體的生物年齡，也被稱為 DNA 甲基化年齡。DNA 甲基化涉及基因抑制、染色質結構變化、DNA 穩定性，以及 DNA 和蛋白質之間相互作用的生化反應。近期的研究顯示，表徵遺傳時鐘測量能夠提供高精準的生物年齡預測。此外，基於 DNA 甲基化的年齡預測模型不僅能量化個體甲基組的老化速率，還能辨識出癌症患者加速老化的現象。端粒長度也是一種常用來衡量個體生物老化的細胞生物標誌。端粒是存在於染色體末端的重複核苷酸序列，每次細胞分裂時會縮短端粒。先前的研究發現，端粒長度的縮短與死亡風險、癌症、心血管疾病和神經退行性疾病有關。最後，臨床常運用量表和生化檢查來測量生理功能、代謝和認知功能。透過生理功能的測量，如握力、步行速度和心肺功能，不僅評估個體的身體健康，還能預測晚年的死亡風險。透過這些可以衡量個體老化的生物特徵，除了可用以評估個體的健康狀況，亦可提供個體化老化相關疾病的早期檢測。

三、磁振造影與大腦

磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) 是一種非侵入式的影像造影技術，透過磁振造影可以針對個體特定區域組織提供高解析度、高對比度的影像，尤其對於軟組織部分具有優異的成像能力。因此，在神經科學、腦科學、心理學等領域，磁振造影被廣泛運用於探究大腦結構和功能相關議題。過去的研究利用大腦結構和功能性磁振造影影像，來比較探討特定疾病和健康族群之間的大腦特徵差異，或者研究健康族群中腦部結構和功能特徵的變化。

透過收集不同年齡層的大腦神經影像，並對不同腦部區域進行分析，可以描繪出隨著年齡增長的變化曲線。此外，部分橫斷和縱向研究也證實健康族群和神經退行性疾病（如阿茲海默氏症、輕度認知障礙）患者具有不同的大腦老化模式。這些研究顯示透過磁共振造影技術，經過適當的影像分析，可以探究大腦細微的變化，去釐清在正常發育和老化過程中的大腦變化軌跡或者在疾病歷程中大腦病理變化機制。

老化是一種自然的過程，但個體的老化速度會受到基因、環境、飲食和生活方式等因素的影響而有所不同。大部分健康的人可能會在類似年齡時達到類似風險的閾值，然而，個體之間存在著變異性與多樣性。因此，在受到環境、基因等因素影響下，累積的傷害速率可能會稍微偏離整體母群的趨勢。然而，也有少數人因為經歷某些外在或內在的因素，如腦外傷，可能導致個體的生物老化速度明顯加快。這群人在相對於同年齡層的人群更容易出現認知功能下降，甚至增加與老化相關疾病的風險⁽¹⁾。先前的研究指出，正常老化歷程中，在 60 歲後其大腦組織損傷速率為每年 0.5%，但在嚴重創傷性腦損傷案例中，每年的損傷率則高達 10%。嚴重的腦組織損傷不僅會增加腦部的負擔，還會加速大腦儲備能力的下降，進而增加神經退行性疾病的發展風險。在失智症相關的研究中，科學家們特別聚焦於海馬迴體積的量測，正常老化過程中，海馬迴體積的年度萎縮率為 1.6%，而輕度認知障礙病患和阿茲海默氏症患者分別為 2.8% 和 4.0%。這些研究表明，疾病引起的大腦異常變化可能加速個體大腦老化，並增加與老化相關疾病的風險。因此，如何運用與大腦相關的生物特徵來建立老化相關的生物標誌，提供健康族群進行早期篩檢，檢測潛在的亞健康族群，並建立早期預防措施，成為重要的研究方向。

四、腦齡與腦齡模型的建構

為了探究大腦的生物特徵資訊，我們可以運用非侵入性磁共振造影 (MRI) 技術，搭配不同的掃描方式與參數，提供大腦的多模態影像，包括 T1 加權結構影像、T2 加權結構影像、擴散張量影像或功能性影像。透過適當的影像分析技術，這些多模態大腦影像可以揭示大腦的生物特徵，例如灰質體積 (gray matter volume)、皮質厚度 (cortical thickness)、白質微結構完整性 (white matter integrity) 和特定腦區的功能連接性 (functional connectivity)，進而建立大腦神經網路或大腦神經連結體。先前的研究表明，在整個生命週期中，這些大腦生物特徵和年齡之間存在著線性或非線性的變化軌跡。因此，運用大腦生物特徵亦可以建立其對應的年齡相關的生物標誌。近年來，隨著大量神經影像資料庫的發展以及人工智慧演算法的精進，越來越多研究團隊運用這些影像資料庫，搭配機器學習／深度學習演算法去建立預測模型。這預測模型可以捕捉到大腦生物特徵與真實年齡的關係，基於這類的大腦神經影像所建立的生物年齡被稱為大腦年齡 (brain age)，它成為了解釋個體大腦老化的潛在生物標誌的一種方法⁽¹⁻³⁾。

因此，為建立高精準預測的個人化腦齡估算模型，首先需要一個由健康者族群組成的大型神經影像資料庫，其中包含已知的年齡訊息，並排除腦創傷、神經性相關疾病或其他健康狀況的影響。接著，搭配適當的神經影像分析前處理，建立重要的大腦生物特徵，例如灰質體積、皮質厚度、神經纖維完整性、功能性連結等相關特徵。隨後，將這些前處理後的大腦影像特徵隨機分為「訓練數據」和「測試數據」。為了降低前處理數據維度，通常使用數據驅動方法，例如主成分分析 (principal component analysis, PCA)、獨立成分分析 (independent

components analysis, ICA) 和非負矩陣分解 (nonnegative matrix factorization, NMF)，或由專家知識定義的結構和功能性大腦圖譜來執行特徵萃取。這些提取的特徵作為獨立變量，年齡則作為依賴變量，用於機器學習中的回歸模型。此時，可以運用不同的機器學習演算法，包含正則化線性回歸 (regularized linear regression)、支持向量回歸 (support vector regression, SVR) 和高斯過程回歸 (Gaussian process regression, GPR) 等，進行模型訓練。為了評估機器學習演算法模型的預測準確性，通常會使用交叉驗證方法，例如 K 折交叉驗證 (K-Fold cross validation)，對訓練數據進行驗證。其中，許多研究建議採用嵌套 K 折交叉驗證，其方法是在外部循環評估預測模型的泛化能力，並在內部循環中選擇最佳的機器學習模型參數。此外，在定量指標來評估腦齡預測模型的預測性能，可以採用平均絕對誤差 (mean absolute error, MAE) 和判定系數 (coefficient of determination, R^2)：

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i^p - y_i| \quad (1)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - y_i^p)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2} \quad (2)$$

其中， n 是參與者數量， y_i 是每個參與者的年齡， y_i^p 是每個參與者的預測腦齡， \bar{y}_i 是參與者年齡的平均值。平均絕對誤差 (MAE) 表示預測年齡和實際年齡之間的平均絕對誤差，判定系數 (R^2) 表示預測模型解釋的變異比例。最後，將最終訓練好的腦齡預測模型應用於測試 (未知) 數據，去估算個體的預測腦齡 (圖 2)⁽³⁾。

五、大腦年齡的應用

透過大腦影像與機器學習所估算的預測腦齡與實際年齡之間的差異，我們稱之為腦齡差 (brain age gap, BAG) 或預測年齡差。此腦齡差可以反映出個體大腦健康狀態。如果腦齡差值為正時，表示其個體大腦處在加速老化，反之，為負值時，表示個體大腦老化延緩。

從圖 2 中可觀察三位均為 70 歲的受測者。經過腦齡預測模型估算腦齡後，中間受測者估算的腦齡與實際年齡相仿，呈現正常老化的大腦結構型態。然而，下方受測者估算的腦齡與實際年齡相差了 7.9 歲，其大腦結構型態表現出灰質區域明顯萎縮，腦室區域明顯擴大。而上方受測者估算的腦齡與實際年齡年輕，大腦結構型態相對飽滿。

過去十年，科學家們為證實大腦年齡是具有潛力預測個體大腦老化狀態的生物年齡，因此，將此技術應用於動物實驗，包含小鼠和狒狒等，以不同物種下，評估腦齡預測模型的預測性能。此外，腦齡預測模型在人體相關研究中廣泛應用於兒童發育、高齡議題、臨床疾病和公共衛生狀況等。這些研究運用大腦年齡探究神經退行性疾病和神經精神疾患中的大腦老化加速情況，包括輕度認知障礙、阿茲海默氏症、思覺失調症、重度抑鬱症、癲癇、創傷性腦損傷和唐氏綜合症等。然而，這些神經性相關疾病不單只是影響大腦整體結構或功能，亦有特定大腦區域的變化。為此，科學家們從原先預測全腦大腦年齡延伸到區域大腦年齡的估算，構建了全腦和區域腦區的腦齡預測模型，應用於預測 10 種不同疾病 (思覺失調症、雙相情感障礙、重度抑鬱症、輕度認知障礙、失智症、多發性硬化症、精神病譜、自閉症譜和注意力缺陷過動症) 的大腦年齡。這些研究不僅發現部分疾病具有全腦加速老化的現象，亦

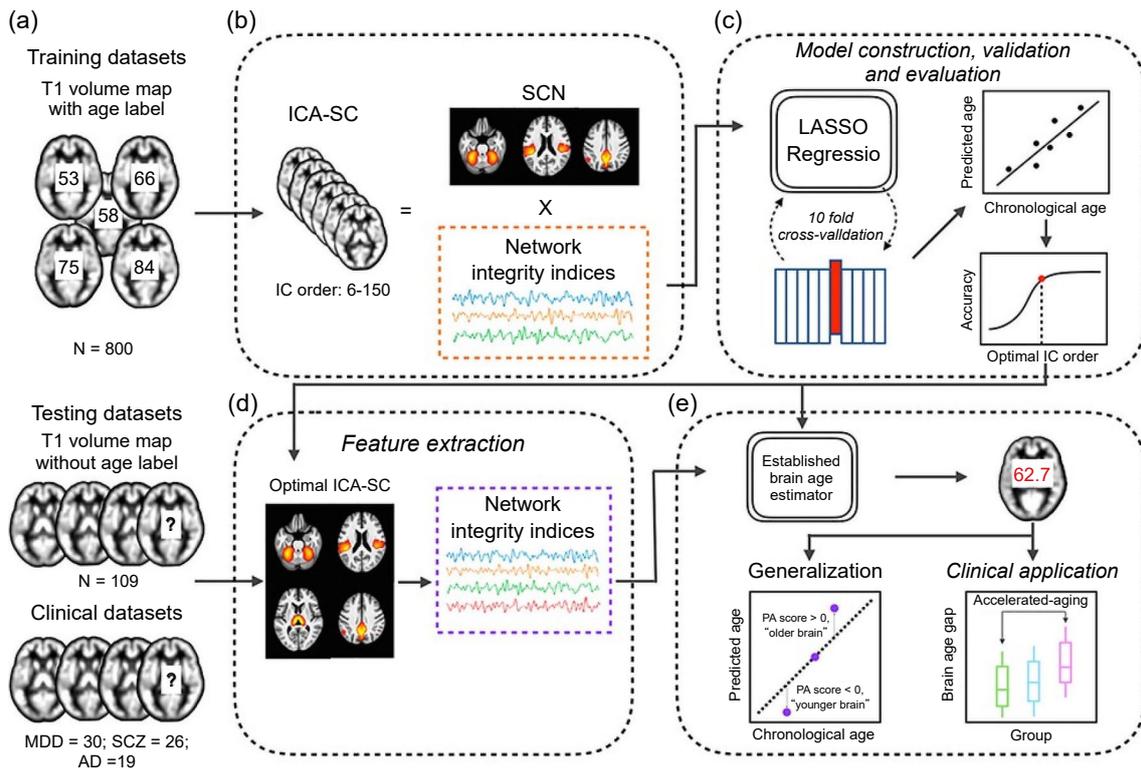


圖 1. 大腦年齡分析框架概述。(a) 影像數據預處理；(b) 針對訓練集進行資料特徵萃取；(c) 模型構建、驗證和評估；(d) 針對測試集進行資料特徵萃取；(e) 模型泛化及其臨床應用。Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; GMV, gray matter volume; ICA, independent component analysis; LASSO, least absolute shrinkage and selection operator; MDD, Major Depressive Disorder; MNI, Montreal Neurological Institute; SCN, structural covariance network; SCZ, schizophrenia; T1, T1-weighted magnetic resonance imaging; and VBM, voxel-based morphometry.⁽³⁾

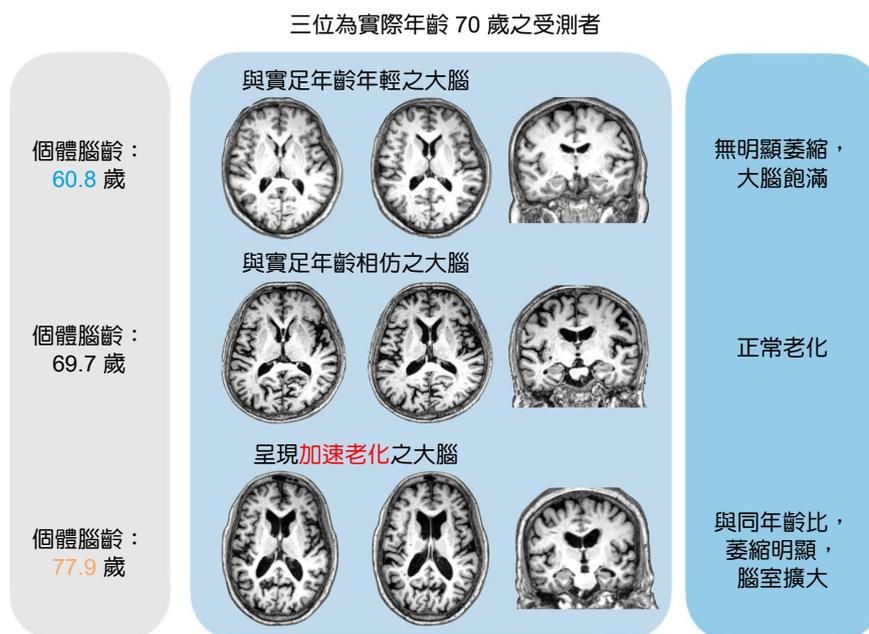


圖 2. 三位 70 歲男性受測者之大腦影像以及估算的大腦年齡。

觀察到思覺失調症、多發性硬化症、輕度認知障礙和失智症具有特定腦區加速老化模式⁽⁴⁾。例如，思覺失調症患者在額葉腦區表現老化加速，而失智症和多發性硬化症患者在小腦-皮質下相關腦區有明顯老化加速。除了神經性相關疾病，針對大腦血管相關疾病也開發對應的腦齡預測模型。透過腦齡估算發現腦小血管疾病 (cerebral small vessel disease) 患者除了大腦全腦腦齡比健康族群較高外，局部腦區有高達 89 個腦區出現異常衰老，特別是在感覺運動網路 (sensorimotor network) 與預設模式網路 (default mode network) 等相關腦區，並影響其對相關認知功能⁽⁵⁾。另外，運用其他模態的影像 (T2-FLAIR) 所建立的大腦神經血管年齡預測模型，可以發現常見臨床心血管高風險因子，包含：男性、高血壓、糖尿病，這類族群的病患除了會增加大腦白質損傷以外，其估算的腦神經血管年齡也相對偏高⁽⁶⁾。近年來，在高齡議題上，也逐漸重視肌少症、身智衰弱症等相關疾患，透過大腦年齡估算，也確實證實這類疾患的高齡長者，其大腦年齡相對於健康者顯示的更老，特別是在 65 歲之後，其大腦老化亦有加速老化的現象⁽⁷⁾。

透過腦齡預測模型的相關研究，已經證實在與老化相關的疾病族群中，其大腦年齡普遍較健康族群為老。然而，目前大多數研究僅關注個體在特定時間點上的腦齡變化。考慮到個體間的自然變異性與多樣性，必須累積更多長期追蹤研究資料，才能判定腦齡預測是否確實反映大腦的加速老化，或者是否能預測其神經性相關疾病的發展。然而，就健康老化而言，腦齡預測似乎有潛力提供個人化的大腦健康警示。從科學且客觀的角度出發，運用大腦生物年齡的預測可以提供一個簡單且清楚的生物老化資訊指標，讓個人瞭解自己大腦的老化狀況，有助於改善個人生活方式，包含：飲食、運動、睡眠等，從而提升晚年的生活品質。然而，這種應用仍然需要更多研究，特別是在長期追蹤和深入研究方面，以確定腦齡預測在健康老化管理上的真正效益。

六、結論

大腦年齡的技術目前正持續發展與研究，如何準確地演繹大腦影像數據以建立可靠的生物年齡指標仍然是一個具有挑戰性的問題。隨著腦神經科學領域的發展，大腦年齡是未來具有相當的潛力並成為預測大腦老化相關疾病的重要生物年齡。總結來說，大腦年齡作為一個創新的生物年齡指標，除了提供衡量個體大腦老化狀態的量化指標，亦可有助於了解大腦老化與疾病風險的預測。除了落實預防保健、活力老化、減緩失能為目標，亦可讓醫療從過去被動式疾病診斷走向個人精準與預防醫療，大力促成醫療數位化升級，打造未來智慧醫療新趨勢。

參考文獻

1. J.H. Cole and K. Franke, *Trends Neurosci.*, **40** (12), (2017).
2. K. Franke and C. Gaser, *Front Neurol.*, **10**, (2019).
3. CY Kuo et al., *Cereb Cortex.*, **30** (11), (2020).
4. T Kaufmann et al., *Nat Neurosci.*, **22** (10), (2019).
5. PL Lee et al., *Brain Commun.*, **4** (5), (2022).
6. CC Huang et al., *Age Ageing.*, **51** (5), (2022).
7. CY Kuo, et al., *Neurobiology of Aging*, **130**, (2023)

作者簡介

郭鎮源博士為國立陽明交通大學生物醫學影像暨放射科學系博士，現為國立陽明交通大學神經科學研究所博士後研究。

Chen-Yuan Kuo received his Ph.D. in the Department of Biomedical Imaging and Radiological Science from National Yang Ming Chiao Tung University. He is currently a Postdoctoral Fellow in the Institute of Neuroscience at National Yang-Ming Chiao Tung University.

周坤賢博士為國立陽明交通大學醫學工程研究所博士，現為國立陽明交通大學腦科學研究中心研究員。

Kun-Hsien Chou received his Ph.D. in the Department of Biomedical Engineering from National Yang Ming Chiao Tung University. He is currently a Research Fellow in the Brain Research Center at National Yang-Ming Chiao Tung University.

林慶波博士為國立臺灣大學電機工程學研究所博士，現為國立陽明交通大學神經科學研究所終身特聘教授、臺北市立聯合醫院教學研究部主任。

Ching-Po Lin received his Ph.D. from the Department of Electrical Engineering at National Taiwan University. He is currently a Tenured Distinguished Professor in the Institute of Neuroscience at National Yang Ming Chiao Tung University.