



认知评估新技术在痴呆诊断中的探索与进展

王结群¹, 张 卫¹, 郑晓然¹, 聂志余¹, 李云霞¹, 郑加麟²

(1. 上海市同济医院/同济大学附属同济医院神经内科, 上海 200065;

2. 同济大学医学院, 上海 200065)

【摘要】大脑功能减退的临床表现复杂多样,而传统认知量表评估内容单一,忽略了很多行为细节,在痴呆诊断中具有局限性。随着人工智能与医学交叉的研究不断增加,不断有新的评估方法出现,语音、书写过程、步态、眼动等特征分析及虚拟现实(virtual reality, VR)技术、可穿戴设备在认知评估中的探索成为热点。本文重点对以上认知评估新技术在认知评估中的探索和运用进行综述,并讨论认知评估新技术相对于传统量表评估的优势及前景,为今后此类评估方法在临床应用中的探索提供指导。

【关键词】人工智能;认知评估;痴呆诊断;综述

【中图分类号】R741.04

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-09-11

Exploration and progress of new cognitive assessment techniques in the diagnosis of dementia

Wang Jiequn¹, Zhang Wei¹, Zheng Xiaoran¹, Nie Zhiyu¹, Li Yunxia¹, Zheng Jialin²

(1. Department of Neurology, Tongji Hospital of Tongji University; 2. School of Medicine, Tongji University)

【Abstract】The clinical manifestations of hypofunction of the brain are complex and diverse, while the assessment content of traditional cognitive scale is single, ignoring many behavioral details, which has limitations in the diagnosis of dementia. With the continuous increase of research on the intersection of artificial intelligence and medicine, new evaluation methods continue to emerge. The exploration of speech, writing process, gait, eye movements, virtual reality technology and wearable devices in cognitive evaluation have become hotspots. This article focuses on the exploration and application of the above new cognitive assessment techniques, and discusses the advantages and prospects of these new cognitive assessment techniques compared to traditional scale assessment, which would provide guidance for the future application of such evaluation methods in clinical practice.

【Key words】artificial intelligence; cognitive assessment; diagnosis of dementia; review

作者简介:王结群, Email: 798776620@qq.com,

研究方向: 认知障碍。

通信作者:李云霞, 医学博士, 同济大学附属同济医院(上海市同济医院)神经内科主任医师、科副主任, 副教授, 博导。中国医师协会神经心理专委会委员、中国卒中学会血管性认知障碍分会委员、中国卒中学会脑血管病分会委员、中国老年学会认知障碍分会神经心理分会委员、上海市医学会神经内科分会青委会副主任委员、上海市医学会痴呆与认知障碍学组委员、中国微循环学会神经变性病专委会磁共振学组委员、中国老年学和老年医学学会脑认知与健康分会委员。主持国家自然科学基金 2 项、科技部重大专项子课题 1 项、上海市卫生局科研项目 1 项, 参与国家自然科学基金重大研究计划、上海市科委等多个研究项目。以第一作者或通信作者发表科研论文 47 篇(其中 SCI 收录 22 篇), 参编书籍 2 本, 获国家发明专利 6 项。Email: doctorliyunxia@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号: 81671307); 上海市重中之重临床重点专科资助项目(编号: 2017ZZ02020); 同济大学附属同济医院专病数据库资助项目(编号: TJ(DB)2102)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211122.1636.002.html>

(2021-11-23)

随着老龄化社会的到来, 痴呆呈暴发式增加, 成为影响老年人晚年生活质量最重要的疾病之一。当前, 痴呆主要基于临床症状进行诊断, 通过量表评估痴呆的临床症状及疾病严重程度是核心技术手段。痴呆的临床表现复杂, 包括多种认知功能下降、不同程度的日常生活能力障碍及精神行为异常等。目前还没有能替代认知评估用于痴呆诊断的更好方法。血及脑脊液、脑电图、磁共振或者正电子发射断层技术等检查更侧重于区分痴呆的病因。

自心理学测量理论应用于痴呆疾病诊疗以来, 该领域的认知评估技术不断发展。神经心理学测试是临床诊断痴呆的重要工具, 其核心是通过不同的测试题目, 对受试者进行认知功能损害的量化。然而, 传统的纸质量表作为评估工具存在较多的局限性。首先, 通过询问和指令的形式, 记录患者的反应, 评估内容较局限。其次, 评估过程的很多有用信息不能存留: 比如书写、动作的动态过程都没有记录和分析。再者,

测试的结果与患者的真实功能存在差距,如画钟测试并不能完全反映视空间功能的下降。并且,传统的测试中评估员的工作耗时、费力、工作量巨大,测试缺乏互动性,过程单调、形式单一,文本数据不易保存管理。基于纸质量表的认知评估技术已经不能够满足当下痴呆诊疗的巨大社会需求,迫切需要对传统的评估方法进行改进。

人类脑功能减退的临床表现复杂多样,反应在人的各种行为表现中,传统认知评估主要通过计算、回忆、语言表达、识图等测试方式来进行评估,但语音、书写、步态、眼动等变化也可以反映大脑认知加工的异常。计算机及先进采集设备的使用极大地改进了目前的评估方法。越来越多的计算机化评估系统替代人工纸笔记录,以此减轻评估人员的工作负荷。录音、视频、电子笔和触屏记录工具,以及深度摄像机等新型数据采集设备的使用,能记录评估过程中更多的有用信息。而虚拟现实(virtual reality, VR)、移动和可穿戴设备使得评估更加贴近真实世界中的认知能力,设计的测试任务更为详细具体,用于帮助发现更加细微的异常。既往由于这些数据特征的提取和分析困难,限制了临床应用,而随着人工智能分析技术的不断进化,数据分析逐步成熟,不断有新型认知评估工具出现,在神经心理评估、病情诊断分析、预后随访等痴呆患者全生命周期管理中发挥巨大的作用。

本文重点对语音、书写、步态、眼动等特征分析及 VR 技术、可穿戴设备在认知评估的探索和运用进行综述。

1 语音分析在认知评估中的探索

语音信号相对于传统量表测试或者生物标记物检测,具有易获取、成本低、可远程指导等优势。同时语音识别、自然语言处理等人工智能技术发展迅速,为减轻专家依赖、实现语音自动分析奠定了技术基础。1999 年至 2004 年建立起的多媒体数据库 Dementia Bank 为研究痴呆症中的交互行为、为基于语音进行认知以及记忆障碍的筛查诊断提供了实验数据的支撑。目前智能语音技术在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)预警监测中的应用主要可分为 4 类:①通过语音分析和统计建模实现痴呆检测;②通过语音分析和统计建模实现认知正常老年人、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)及痴呆的分类;③利用语音特征辅助认知评定量表如简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)用于痴呆检测;④利用动画形象取代真人用于与患者的交互。在通过语音分析和统计建模实现痴呆检测中,2015 年马来西亚莫纳什大学信息技术学院智能医疗小组 Orimaye SO 等^[1]利用连续跳跃元语法结合机器学习方法对 19 个 MCI 患者和 19 个正常对照(MMSE: MCI vs. 正常: 27.18 ± 2.05 vs. 27.56 ± 2.85)的诊断分类线下面积(area under curve, AUC)达 97%。2016 年多伦多大学的 Fraser KC 等^[2]基于 Dementia Bank、Pitt

Corpus 图片描述语音库及其人工转写数据从 370 个语言、声学特征中进行特征选择,利用 logistic 回归分类器进行健康组与 AD 组患者(MMSE: 正常 vs. AD: 29.1 ± 1.1 vs. 18.5 ± 5.1)的分类准确率达 81.92%。在通过语音分析和统计建模实现健康组/MCI/AD 的分类中,2014 年以 IBM 为主的研究机构中 König A 等^[3]在针对 15 个对照组、23 个 MCI 患者以及 26 个被确诊为 AD 的患者(MMSE: 正常 vs. MCI vs. 痴呆: 29 vs. 26 vs. 19)两两分类诊断中,利用声学特征并结合支持向量机(support vector machine, SVM)的分类器,在对照组与 MCI, MCI 与 AD 的诊断中取得了 80% 的准确率,与此同时在对照组与 AD 的诊断中取得了 87% 的分类准确率。在利用语音特征辅助 MMSE 用于 AD 检测中,作为经典简易的痴呆早期筛查量表 MMSE, 研究人员希望通过结合语音分析提高 MMSE 预测 AD 的准确率,哈里斯堡大学 Sadeghian R 等^[4]在 72 个人图片描述的语音数据上,整合其声学特征、语言特征、人口统计特征以及 MMSE 量表得分共 237 维特征,利用多层前向神经网络进行 AD 检测(MMSE: AD vs. 正常: 20.92 ± 6.60 vs. 28.70 ± 1.50)并将传统量表诊断准确率从 70.8% 提升到 94.4%。在利用动画形象取代真人与患者的交互中,2016 年谢菲尔德大学 O'Malley RPD 等^[5]结合虚拟动画和语音分析,实现全自动的交互语音采集与痴呆症分类,并通过自动化分割和语音识别提取声学、词汇、认知评估特征进行痴呆症的自动分类,识别 MCI 的准确率达 80%,而 MCI 和 AD 的准确率达 87%(MMSE: AD vs. MCI vs. 正常老年人: 23.0 ± 3.3 vs. 27.0 ± 0.8 vs. 27.3 ± 1.9),且被试者对虚拟动画的主观反馈都是正面的。讯飞和同济大学联合对 Dementia Bank 的痴呆患者进行语言特征建模识别痴呆患者和正常老年人(MMSE: AD vs. 正常: 18.7 ± 5.4 vs. 27.9 ± 5.8)的准确率达 80.7%,加入复杂特征后提升至 85.4%^[6]。并且讯飞和同济大学建立了我国首个基于“饼干小偷”图片描述任务的普通话样本库,提取时间、语音、语言学等 113 个语音特征结合人口学特征区分痴呆和正常老年人(MMSE: 痴呆 vs. 正常: 18.1 ± 5.7 vs. 27.8 ± 1.6)的准确率达 81.9%^[7]。目前尚未查阅到我国其他研究机构相关研究的论文发表。

2 书写特征分析在认知评估中的探索

传统的认知评估方法中也会通过画图或书写句子来评估个体的认知功能,但一般仅关注评估的最终结果,而忽略完成每项任务所需的笔画、纸上的压力、速度和加速度、停顿或悬空、纸上的手部动作等一系列行为。数字化笔的使用为捕捉任务执行过程中的运动、时间、速度、压力等特征提供了可能性。Kawa J 等^[8]采用电子笔获取 MCI 和正常老年人在文字书写过程中的笔迹并提取了包括线条长宽、数目及时间等 36 维特征进行分析,发现 MCI 和正常老年人(MMSE: MCI vs.

正常: 27 vs. 29) 多个方面存在差异, 建立线性回归模型实现了 70% 的准确率。Garre-Olmo J 等^[9]2017 年的 1 项研究分析了 MCI 和正常对照组绘画(3D 房屋临摹、交叉五边形、画钟)和书写(照抄句子、即兴句子、听写句子)时的笔迹特征, 包括压力、时间、速度、加速度、能量、复杂度 6 个维度的特征, 发现绘画特征区分 MCI 和正常对照组的准确率高达 79.3%~89.7%, 而书写特征的准确率高达 93.1%~100%。麻省理工学院计算机科学与人工智能实验室与多个医院脑与心理研究中心的 1 项研究提取了画钟测试中的潜伏期和运动过程相关的指标, 发现 MCI 患者画钟总耗时更长、钟面更小、思考时间比例更长, 并且多个指标与认知功能具有相关性^[10]。另 1 项研究提取了画图速度、笔触时间等上百个指标发现数字画钟测试区分认知正常组和 MCI/AD 组(MMSE: 正常 vs. MCI/AD: 28.86 ± 1.19 vs. 25.19 ± 3.93) 的 AUC 达 0.86, 区分正常组中 A β 阳性组和阴性组的 AUC 达 0.72, 并发现多项画钟指标与 A β 和 tau 含量相关^[11]。台湾的 1 项研究采用数字化笔记录了认知正常组、遗忘型 MCI (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 及 AD 3 组人群在汉字书写(×、井、正、王)时的笔迹, 发现较高的空中与纸上轨迹长度之比及空中与纸上时间之比与认知功能的损害有关, 且 aMCI 和 AD 组对停顿、线条长度和方向的控制均较认知正常组差^[12]。该课题组采用不同的书写或绘画任务来探索认知障碍人群的书写运动功能受损表现, 2015 年分析了 3 组人群在执行循环书写、画圆、目标瞄准等任务中的笔画速度、精度等笔迹特征, 发现 aMCI 和 AD 组与认知正常组中存在差异^[13]。但是 2 项研究样本量均较小, 我国尚缺乏大样本的研究。

3 步态特征分析在认知评估中的探索

步态和认知功能密切相关, 应该看作一个复杂的认知过程^[14]。有研究发现, 当要求同时走路和执行另一项认知任务时, 对认知障碍的识别效果更好, 可能与走路增加的认知负荷有关^[15]。小脑的萎缩可能参与了老年人步态和认知功能的下降^[16]。也有研究发现 AD 患者脑白质高信号与步态的异常相关, 尤其是额顶叶, 可能与额叶运动皮层及顶叶感觉皮层受损, 导致平衡及步态功能下降有关^[17]。认知下降老年人步态障碍的机制目前仍不清楚, 但是其步态特征的改变可以提示早期的认知功能下降。随着人工智能的发展, 步态检测可以通过电子路线进行, 或使用相机和图像处理算法或借助于传感器、加速度计、陀螺仪、引伸计、倾角计、测角仪、活动标记或肌电等进行^[18]。深度相机是一种可以测量物体到相机距离的相机, 允许进行步速、步长、左右移动距离、上下移动距离的测量。AD 患者可以出现步速、步长下降、静态和动态姿势不稳定、起步转身减慢及宽基步态。也有研究发现, 步态的变异性更具有预测价值^[19-20]。最近日本的 1 项研究采用动作捕

捉系统采集了包括步速、节律、变异性、左右不对称性及姿势控制 5 个维度的 35 个动作特征, 识别 MCI 和正常老年人 (MMSE: MCI vs. 正常: 26.8 ± 2.0 vs. 27.6 ± 1.9) 的准确率达 77.2%, 而加上 84 个语音特征及 64 个绘画特征后准确率达 89.5%^[21]。最近的 1 项综述纵向分析了 MCI 老人步态变化的进展, 纳入 9 篇相关的文献发现 MCI 患者在 1 年以上的随访中出现步速下降和每日步数变异性增加, 而在半年内的随访中无显著差异^[22]。另 1 项 Meta 分析研究了 MCI 老人认知对步态和平衡的影响, 发现双任务下的步态参数比单任务识别 MCI 的效果更好, 且平衡功能是识别 MCI 的一个重要参数^[23]。因此, 更加精细的运动评估可能会为 MCI 的早期诊断提供机会。我国目前相关的研究仍在探索过程中, 尚未查阅到相关的文献报道。

4 眼动特征分析在认知评估中的探索

大量研究发现, AD、MCI 与正常老年人在阅读、图片浏览、视屏观看、眼跳、平滑追踪等认知任务中的眼动特征存在明显差异, 因此眼动特征检测或许是早期识别认知障碍人群的一个新的突破点。随着眼动数据采集设备的不断升级, 眼动数据采集的精确性也得到进一步提升。并且, 眼动仪内部能结合多种算法对眼动的各种特征进行准确的自动识别与分类, 从时间、空间等维度量化眼动过程, 大大推动眼动技术在临床疾病诊断中的研究。不同的心理学范式融入眼动采集, 使认知评估的灵敏度和特异度大大提高。视觉配对比较范式 (visual paired comparison task, VPC) 是一种记忆识别任务, 这项测试主要通过比较受试者对新出现的图片及二次出现的图片的注视比例, 反映受试者的记忆功能。健康受试者由于对二次出现的图片存有完整的记忆, 因此倾向于将更多的时间用来注视新奇图片 (新奇偏好), 而 AD 或 MCI 患者则由于记忆受损, 对二者的注视时间基本相等。VPC 范式对认知障碍人群的识别作用在 Crutcher、Zola 等多项研究中被证实^[24-25]。2011 年 Lagun D 等^[26]首次将机器学习与 VPC 任务结合, 采集 MCI 和健康对照组患者在 VPC 任务中的眼动特征, 并采用支持向量机的分类算法基于注视、扫视、回视等多种眼动特征进行建模, 当仅采用新奇偏好单一特征时, 对 MCI 和健康对照组自动分类的准确性为 67%, 敏感性为 60%, 特异性为 73%, 而加入扫视、回视等更多的眼动特征后, 准确性提升至 87%, 敏感性和特异性也分别提升至 97% 和 77%。2017 年英国伦敦大学神经病学研究所的 1 项研究通过将注视、朝向眼跳及眼动平滑追踪任务与视觉认知评估结合, 发现眼动特征与视觉认知功能之间存在明显的相关性。采用逻辑回归的分类方法基于平滑追踪任务中的眼动位置数据进行建模, 并采用交叉验证测试的方法进行评估, 结果显示该分类器区分 MCI 和健康对照组的准确性高达 95%^[27]。我国

也有一些相关的探索,最近上海大学与北京宣武医院及北京多家研究所合作的 1 项研究通过采集 MCI 和正常对照组 (MoCA-B; MCI vs. 正常: 23.2 ± 3.40 vs. 28.3 ± 0.95) 在一个注意力任务中的眼动和脑电特征,仅基于眼动特征建模识别 MCI 的准确率为 73.13%,AUC 为 80.73%,而结合脑电、临床资料后准确率达 81.51%,AUC 达 92.16%^[28]。上海市精神卫生中心的 1 项研究探索了 MCI 和认知正常组 VPC 任务中眼动特征的差异,发现 2 组眼动差异有统计学意义,逻辑回归分析显示眼动区分 2 组的 AUC 为 0.62,并且在 1 年的随访中发现新奇偏好比例越低,认知测试分数下降越明显^[29]。除了 VPC 任务,经典的眼动研究任务还有朝向眼跳和反向眼跳任务、平滑追踪任务、面孔识别任务,等等。

5 VR 技术在认知评估中的探索

通过建立仿真场景,让参与者在 VR 环境中完成特定的认知任务测试。与纸笔测试相比,VR 能实现测试需求与现实生活需求相似,从而实现更精准的判断和预测。已经有多种虚拟环境被开发出来,如虚拟教室^[30]、虚拟办公室^[31]、虚拟商场^[32]、虚拟厨房^[33]等。VR 技术目前被用于评估执行功能、注意力、冲动、认知和运动抑制、记忆和学习、视觉空间忽略等多个方面。基于其独特的特征,VR 技术具有更大的潜力来预测日常生活能力。大量的研究结果指出 VR 测试在神经心理评估中的潜在诊断作用,可以较好地地区分健康人群和患病个体。

一些研究发现采用导航任务可以区分认知正常人群和 MCI 人群。导航任务包括重新定位目标、重复路线等。Caffò AO 等^[34]发现采用虚拟重新定位测试筛查 MCI 的敏感性达 80.4%,Howett D 等^[35]发现沉浸式虚拟现实路径整合任务识别 MCI (MMSE; MCI vs. 正常: 27.9 ± 1.7 vs. 29.7 ± 0.6) 的敏感性达 84%,并发现脑脊液阳性的 MCI 患者路径整合任务表现较脑脊液阴性 MCI 患者差,而脑脊液阴性 MCI 患者与正常对照组无显著差异,并发现 MRI 内嗅皮层的厚度与任务中的错误率呈负相关。

还有一些研究采用虚拟超市购物任务来区分认知正常人群和 MCI 人群。Zygouris S 等^[36]采用虚拟超市任务对 MCI 和认知正常组 (MMSE; MCI vs. 正常: 27.42 ± 0.32 vs. 28.86 ± 0.24) 的正确分类率达 87.3%。Eraslan Boz H 等^[37]采用虚拟超市任务对 MCI 和认知正常组的正确分类率达 81%。

Tarnanas I 等^[38]的研究发现 1 项虚拟消防疏散演习任务区分 aMCI 和正常组 (MMSE; aMCI vs. 正常: 26.1 ± 1.8 vs. 29.1 ± 1.0) 的 AUC 达 0.96,区分正常对照、aMCI 及轻度痴呆患者的敏感度和特异度分别达 100%、74.2%。Seo K 等^[39]的 1 项研究基于 VR 比较了 MCI 和正常对照组在工具性日常活动中的表现,结果发现 2 组在自动取款任务中的手速及搭乘公共汽车任务中的头动速度及错误次数差异有统计学意

义。我国近期也有一些探索,最近台湾中央大学与台北退伍军人中医院的 1 项研究通过设计 1 项虚拟超市购物任务,提取了正常老年人 (MoCA-B; 25.50 ± 0.84) 和 MCI 或早期 AD (MoCA-B; 20.00 ± 3.22) 患者在任务中的 46 项指标进行比较,其中有 45 项特征 2 组差异有统计学意义,包括总耗时、总距离等指标。采用多种机器学习的方法进行建模发现区分 2 组人群的 AUC 达 0.93~1.00^[40]。

6 可穿戴设备在认知评估中的探索

为了克服文化差异、天花板效应、练习效应、评估时间长、测试结果不客观等缺点,移动和可穿戴设备在痴呆检测中的探索和应用也越来越热门。目前可穿戴设备主要侧重于运动、语音及睡眠等方面信息的获取。

MCI 患者步速、步长及步态对称性常常出现下降而步速变异性增加^[41]。这些步态信息可通过智能手机来收集^[42]。Buracchio T 等^[43]发现 MCI 患者在临床诊断前 12.1 年即存在步速的明显下降,从每年 0.005 m 突然增快到 0.23 m。

精细运动的控制或者更具体的手指敲击速度及追踪的精度下降被认为是 AD 的早期征象。手指敲击实验是一项评估被试手指运动速度的测试,AD 患者早期可出现速度减慢^[44]。研究发现,手指敲击速度与打字速度高度相关 ($r=0.77$)^[45]。因此,可以通过收集计算机或平板电脑使用的高频数据来进行分析。最近,1 项研究显示,每分钟打字速度和打字的停顿次数可以区分认知障碍患者和正常对照组^[46]。精细运动的控制也可以通过数字笔运动的精度来体现,比如在数字笔和平板电脑的追踪测试中,计算对实际形状描绘的均方根距离,发现其与视觉运动的表现和年龄相关^[47]。

AD 患者的语言会出现语义、语法及语音的多个方面的异常,包括重复言语、句长等。智能手机用户与其数字助理之间的对话可用于进一步分析,可用的自动语音识别技术有谷歌助理、苹果手机的 Siri 助理、微软的 Cortana 等。

AD 患者常常会出现睡眠节律的紊乱,包括夜间觉醒增多、睡眠时间减少等^[48]。睡眠不足会导致认知功能下降及 A β 的沉积^[49]。因此睡眠质量可以作为 AD 早期阶段的重要迹象。常见的基于应用和手环的睡眠检测设备与多导睡眠图 (polysomnography, PSG) 相比可靠性较差^[50]。比较前沿的一些可穿戴设备如 Pulse-On 和 oURA Ring 显示出高水平的睡眠分期精度,与 PSG 高度一致^[51]。基于脉冲的传感器自动进行睡眠分期的精度与 PSG 和脑电图 (electroencephalogram, EEG) 相当^[52]。此外,一些商业化的头戴式脑电图设备也与 PSG 具有相似的准确性^[53]。这些可穿戴设备的使用,可以追踪丰富的睡眠数据,从而捕获微小的长期睡眠偏差,这些偏差可能在更加显著的认知下降出现之前早期提示 AD 的相关变化。

现在大多数的纸质版量表都在向电子化和计算机流程化转化。计算机流程化和板块化的设计很大程度上解决了评估一致性的问题,还可以大大节省人力,也更有利于数据的电子存档。目前有大量计算机化的筛查评估工具和成套评估工具,既有传统纸质量表的电子化,也有新的神经心理评估范式的拓展。经过大量研究的验证,它们与传统评估方法的结果高度一致,在当前阶段具有良好的应用价值。

新的评估技术基本都是在计算机平台上实现数据的采集和分析,在未来可以很好地与现有的计算机化认知评估工具融合。相信人工智能与新评估技术的联合将会让痴呆的认知评估方法更加高效、便捷、智能化,在痴呆诊疗中发挥越来越大的作用。

参 考 文 献

- [1] Orimaye SO, Goodkin K, Riaz OA, et al. A machine learning-based linguistic battery for diagnosing mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229460.
- [2] Fraser KC, Meltzer JA, Rudzicz F. Linguistic features identify Alzheimer's disease in narrative speech[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 49(2): 407–422.
- [3] König A, Satt A, Sorin A, et al. Automatic speech analysis for the assessment of patients with predementia and Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2015, 1(1): 112–124.
- [4] Sadeghian R, Schaffer JD, Zahorian SA. Towards an automatic speech-based diagnostic test for Alzheimer's disease[J]. *Front Comput Sci*, 2021, 3: 624594.
- [5] O'Malley RPD, Mirheidari B, Harkness K, et al. Fully automated cognitive screening tool based on assessment of speech and language[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(1): 12–15.
- [6] Guo ZQ, Ling ZH, Li YX. Detecting Alzheimer's disease from continuous speech using language models[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 70(4): 1163–1174.
- [7] Liu ZC, Guo ZQ, Ling ZH, et al. Dementia detection by analyzing spontaneous mandarin speech[C]//Asia-Pacific Signal and Information Processing Association Annual Summit and Conference (APSIPA ASC). November 18–21, 2019, Lanzhou, China. IEEE, 2019: 289–296.
- [8] Kawa J, Bednorz A, Stępień P, et al. Spatial and dynamical handwriting analysis in mild cognitive impairment[J]. *Comput Biol Med*, 2017, 82: 21–28.
- [9] Garre-Olmo J, Faúndez-Zanuy M, López-de-Ipiña K, et al. Kinematic and pressure features of handwriting and drawing: preliminary results between patients with mild cognitive impairment, Alzheimer disease and healthy controls[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(9): 960–968.
- [10] Dion C, Arias F, Amini S, et al. Cognitive correlates of digital clock drawing metrics in older adults with and without mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 75(1): 73–83.
- [11] Rentz DM, Papp KV, Mayblyum DV, et al. Association of digital clock drawing with PET amyloid and tau pathology in normal older adults[J]. *Neurology*, 2021, 96(14): e1844–e1854.
- [12] Yu NY, Chang SH. Characterization of the fine motor problems in patients with cognitive dysfunction: a computerized handwriting analysis[J]. *Hum Mov Sci*, 2019, 65: 71–79.
- [13] Yu NY, Chang SH. Kinematic analyses of graphomotor functions in individuals with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. *J Med Biol Eng*, 2016, 36(3): 334–343.
- [14] Hausdorff JM, Yogev G, Springer S, et al. Walking is more like catching than tapping: gait in the elderly as a complex cognitive task[J]. *Exp Brain Res*, 2005, 164(4): 541–548.
- [15] Oh C. Single-task or dual-task? Gait assessment as a potential diagnostic tool for Alzheimer's dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 84(3): 1183–1192.
- [16] Droby A, El Mendili MM, Giladi N, et al. Gait and cognitive abnormalities are associated with regional cerebellar atrophy in elderly fallers: a pilot study[J]. *Gait Posture*, 2021, 90: 99–105.
- [17] Ogama N, Endo H, Satake S, et al. Impact of regional white matter hyperintensities on specific gait function in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021[Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/jcsm.12807.
- [18] Muro-de-la-Herran A, Garcia-Zapirain B, Mendez-Zorrilla A. Gait analysis methods: an overview of wearable and non-wearable systems, highlighting clinical applications[J]. *Sensors (Basel)*, 2014, 14(2): 3362–3394.
- [19] Beauchet O, Allali G, Thiery S, et al. Association between high variability of gait speed and mild cognitive impairment: a cross-sectional pilot study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(10): 1973–1974.
- [20] Verghese J, Wang CL, Lipton RB, et al. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(9): 929–935.
- [21] Yamada Y, Shinkawa K, Kobayashi M, et al. Combining multi-modal behavioral data of gait, speech, and drawing for classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 84(1): 315–327.
- [22] Masse FAA, Ansai JH, Fiogbe E, et al. Progression of gait changes in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review[J]. *J Geriatr Phys Ther*, 2021, 44(2): 119–124.
- [23] Bahureksa L, Najafi B, Saleh A, et al. The impact of mild cognitive impairment on gait and balance: a systematic review and Meta-analysis of studies using instrumented assessment[J]. *Gerontology*, 2017, 63(1): 67–83.
- [24] Zola SM, Manzanares CM, Clopton P, et al. A behavioral task predicts conversion to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2013, 28(2): 179–184.
- [25] Crutcher MD, Calhoun-Haney R, Manzanares CM, et al. Eye

- tracking during a visual paired comparison task as a predictor of early dementia[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2009, 24(3):258–266.
- [26] Lagun D, Manzanares C, Zola SM, et al. Detecting cognitive impairment by eye movement analysis using automatic classification algorithms[J]. *J Neurosci Methods*, 2011, 201(1):196–203.
- [27] Pavisic IM, Firth NC, Parsons S, et al. Eyetracking metrics in young onset Alzheimer's disease: a window into cognitive visual functions[J]. *Front Neurol*, 2017, 8:377.
- [28] Jiang J, Yan Z, Sheng C, et al. A novel detection tool for mild cognitive impairment patients based on eye movement and electroencephalogram[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2019, 72(2):389–399.
- [29] Nie J, Qiu Q, Phillips M, et al. Early diagnosis of mild cognitive impairment based on eye movement parameters in an aging Chinese population[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12:221.
- [30] Díaz-Orueta U, García-López C, Crespo-Eguílaz N, et al. AULA virtual reality test as an attention measure: convergent validity with Conners' continuous performance test[J]. *Child Neuropsychol*, 2014, 20(3):328–342.
- [31] Matheis RJ, Schultheis MT, Tiersky LA, et al. Is learning and memory different in a virtual environment?[J]. *Clin Neuropsychol*, 2007, 21(1):146–161.
- [32] Rand D, Katz N, Weiss PL. Evaluation of virtual shopping in the VMall: comparison of post-stroke participants to healthy control groups[J]. *Disabil Rehabil*, 2007, 29(22):1710–1719.
- [33] Allain P, Foloppe DA, Besnard J, et al. Detecting everyday action deficits in Alzheimer's disease using a nonimmersive virtual reality kitchen[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2014, 20(5):468–477.
- [34] Caffò AO, de Caro MF, Picucci L, et al. Reorientation deficits are associated with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2012, 27(5):321–330.
- [35] Howett D, Castegnaro A, Krzywicka K, et al. Differentiation of mild cognitive impairment using an entorhinal cortex-based test of virtual reality navigation[J]. *Brain*, 2019, 142(6):1751–1766.
- [36] Zygouris S, Giakoumis D, Votis K, et al. Can a virtual reality cognitive training application fulfill a dual role? Using the virtual supermarket cognitive training application as a screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(4):1333–1347.
- [37] Eraslan Boz H, Limoncu H, Zygouris S, et al. A new tool to assess amnesic mild cognitive impairment in Turkish older adults: virtual supermarket(VSM)[J]. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2020, 27(5):639–653.
- [38] Tarnanas I, Schlee W, Tsolaki M, et al. Ecological validity of virtual reality daily living activities screening for early dementia: longitudinal study[J]. *JMIR Serious Games*, 2013, 1(1):e1.
- [39] Seo K, Kim JK, Oh DH, et al. Virtual daily living test to screen for mild cognitive impairment using kinematic movement analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):e0181883.
- [40] Tsai CF, Chen CC, Wu EH, et al. A machine-learning based assessment method for early-stage neurocognitive impairment by an immersive virtual supermarket[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2021, 29:2124–2132.
- [41] Verghese J, Robbins M, Holtzer R, et al. Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(7):1244–1251.
- [42] Ellis RJ, Ng YS, Zhu SG, et al. A validated smartphone-based assessment of gait and gait variability in Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e0141694.
- [43] Buracchio T, Dodge HH, Howieson D, et al. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(8):980–986.
- [44] Rabinowitz I, Lavner Y. Association between finger tapping, attention, memory, and cognitive diagnosis in elderly patients[J]. *Percept Mot Skills*, 2014, 119(1):259–278.
- [45] Austin D, Jimison H, Hayes T, et al. Measuring motor speed through typing: a surrogate for the finger tapping test[J]. *Behav Res Methods*, 2011, 43(4):903–909.
- [46] Stringer G, Couth S, Brown LJE, et al. Can you detect early dementia from an email? A proof of principle study of daily computer use to detect cognitive and functional decline[J]. *Int J Geriatr Psychiatr*, 2018, 33(7):867–874.
- [47] Stirling LA, Lipsitz LA, Qureshi M, et al. Use of a tracing task to assess visuomotor performance: effects of age, sex, and handedness[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(8):938–945.
- [48] Vitiello MV, Prinz PN, Williams DE, et al. Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease[J]. *J Gerontol*, 1990, 45(4):M131–M138.
- [49] Kuang H, Zhu YG, Zhou ZF, et al. Sleep disorders in Alzheimer's disease: the predictive roles and potential mechanisms[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(10):1965–1972.
- [50] Lee J, Finkelstein J. Consumer sleep tracking devices: a critical review[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2015, 210:458–460.
- [51] de Zambotti M, Rosas L, Colrain IM, et al. The sleep of the ring: comparison of the δ URA sleep tracker against polysomnography[J]. *Behav Sleep Med*, 2019, 17(2):124–136.
- [52] Kortelainen JM, Mendez MO, Bianchi AM, et al. Sleep staging based on signals acquired through bed sensor[J]. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 2010, 14(3):776–785.
- [53] Debellemanniere E, Chambon S, Pinaud C, et al. Performance of an ambulatory dry-EEG device for auditory closed-loop stimulation of sleep slow oscillations in the home environment[J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12:88.

(责任编辑:冉明会)