

휴대용 fNIRS를 이용한 머신러닝 기반의 알츠하이머병 진단 기술 연구

김보민, 유진우, 김은호, 임성호, 최지웅

대구경북과학기술원 (DGIST) 정보통신융합전공

{bmk0714, gisikbaska, hunho0111, ishdgist, jwchoi}@dgist.ac.kr

The symptom classification of Alzheimer's disease based on machine learning: A functional near-infrared spectroscopy study

Bomin Kim, Jin-Woo Yu, Eunho Kim, Sung-Ho Lim, and Ji-Woong Choi

Department of Information & Communication Engineering, DGIST

요약

본 논문은 고령화 사회에 접어든 대한민국에서 심각한 사회 문제로 대두된 알츠하이머병을 간편하게 검진하여 환자에게 적절한 치료를 제공할 수 있도록 휴대용 fNIRS 기기를 통한 알츠하이머병의 조기 진단 기술을 제안한다. 이를 위해 fNIRS 기기로부터 얻은 정상인, 경도 인지 장애 환자, 알츠하이머병 환자의 행동데이터를 인공 신경망 모델을 이용한 머신러닝을 통해 분류하였다. 실험 참여자들은 작업기억 기반의 행동과제를 수행하였고, 과제가 수행되는 동안 각 참가자들의 전전두엽 피질에서 일어나는 뇌혈류의 변화를 휴대용 fNIRS 기기를 이용해 수집하였다. 수집된 데이터를 이용해 뇌의 기능적 연결망 분석을 기반으로 한 특징을 추출하였고, 추출된 특징 데이터를 통해 훈련한 머신러닝 알고리즘을 이용하여 알츠하이머병 진단 성능을 평가하였다. 그 결과, 정상인과 MCI 환자, 그리고 알츠하이머병 환자를 2-class 분류를 통해 구분할 수 있었다. 이를 통해 본 논문은 휴대용 fNIRS 장비를 이용한 알츠하이머병의 조기 진단의 가능성을 보일 수 있었다.

I. 서 론

알츠하이머병 (Alzheimer's disease)는 비정상적인 인지 능력 감퇴를 보이는 퇴행성 뇌질환이다. 대한민국의 65 세 이상의 노인 인구 중 약 80 만명 가량이 인지능력 퇴행으로 인한 치매에 고통받고 있고, 그 환자 중 약 75%가 알츠하이머병으로 인한 치매를 겪고 있다.

현재까지 효과적인 알츠하이머병의 치료법이 알려져 있지 않기 때문에 의료계에서는 환자가 자신의 상태를 빠르게 발견하여 질환의 초기 단계, 특히 일상 생활에 큰 문제를 느끼지 못하는 수준의 인지 하락 단계인 경도 인지 장애 단계에서 인지 능력을 약물과 인지 훈련을 통해 관리하는 방식의 의료적 처치가 주로 이루어지고 있다. 그렇기 때문에 잠재적 알츠하이머병 환자의 병리적 진단을 질환이 악화되기 이전의 이른 시기에 확인한다면, 인지능력의 하락 속도를 효과적으로 늦추는 것이 가능하다.

알츠하이머병의 진단에는 크게 두 가지 방식의 진단 방법을 사용한다. 첫 번째는 임상심리사와 같은 전문가의 입회 하에 진행되는 질문 기반의 검사이고, 두 번째는 MRI(magnetic resonance imaging) 스캐너와 같은 특정 영역의 변화를 관찰, 분석하여 질병 여부를 진단하는 방식의 검사이다. 이 중, 모니터링 장비를 이용한 진단 방식은 매우 정확한 편이지만, 이를 이용하기 위해 환자가 특정 장소를 방문해야 하고, 상대적으로 높은 비용을 지불해야 한다는 단점이 존재한다.

위의 문제를 해결하기 위해 다양한 뇌 모니터링 기술들이 대안 검사 도구로써 제시되고 있다. 이 중 근적외선을 이용하는 fNIRS는 장비의 소형화가 가능하고

공간 분해능이 높아 알츠하이머병 진단의 접근성 증대를 위한 진단의 간소화에 기여할 수 있다.

또한, 치매의 주된 증상 중 하나인 단기기억의 손상은 작업기억의 감퇴로 인한 것으로 알려져 있다. 이 점에 주목하여 작업기억에 기반한 과제를 수행함으로써 나타나는 알츠하이머병 환자의 뇌, 특히 전전두엽 활성화 특성을 연구한 문헌들이 존재한다 [1].

이를 통해 본 연구는 작업기억 기반 과제들을 수행하는 참가자들의 전전두엽 피질을 휴대용 fNIRS 장비로 관찰하여 그들의 뇌 활성화도를 분석, 알츠하이머병의 진행 정도를 머신러닝 기반 알고리즘으로 판단하고, 이를 이용해 휴대용 모니터링 기기로 간편하게 알츠하이머병 여부를 알 수 있음을 확인하였다.

II. fNIRS 신호 측정 및 결과 분석

본 실험에서는 65 세 이상의 성인 남녀 26 명(남자 1 명, 여자 25 명)이 참여하였다. 이 인원을 증상의 심각도에 따라 분류하기 위해 MMSE (mini-mental state examination) 점수와 SNSB-II (Seoul neuropsychological screening battery) 결과, 의료인의 진단을 참고하였다. 위의 기준에 따라 우리는 피실험자를 HC (healthy control, 정상인)군, MCI (mild cognitive impairment, 경도 인지 장애 환자)군, 그리고 AD (Alzheimer's disease, 알츠하이머병)군으로 분류하였다. 실험 시 OBELAB 의 NIRSIT (204ch, 8.138Hz 측정 주파수)을 전전두엽 측정을 위해 사용하였다.

Table 1. 피실험자 군별 정보

Characteristic	HC(n = 11)	MCI (n = 8)	AD (n = 7)
Age (years)	75.10±5.11	78.13±3.87	77.43±7.32
Gender (M/F)	11F	8F	1M/6F
MMSE (score)	27.08±1.71	24.51±3.00	20.88±2.72

피실험자는 조용한 환경에서 두 종류의 작업기억 과제를 수행하였다. 각 작업기억 과제는 15 회의 시도로 이루어졌으며, 각 시도는 기억 (encoding), 유지 (maintenance), 회상 (retrieval)의 세 구간으로 구성되었다. 두 과제는 각각 여러 도형으로 이루어진 그림과 3-4 자리 숫자를 시각적 자극으로 이용, 피실험자들이 기억하도록 설계되었다. 기억, 유지 구간은 5 초간 진행되었고, 회상 구간은 10 초간 진행되었다. 피실험자들은 회상 구간에서 화면에 나타나는 여러 자극 중 기억 구간에서 나타났던 자극을 기억해 내 올바른 자극을 선택하는 방식으로 과제를 수행하였다. 이 과제의 정답 여부에 따라 과제의 수행 충실했도 여부를 판단하였다. 각 시도 사이에는 12 초의 휴식 시간이 존재한다. 하나의 과제는 총 세 번씩 반복되었고, 그 사이에 최소 1 주일 가량의 시간 차를 두었다.

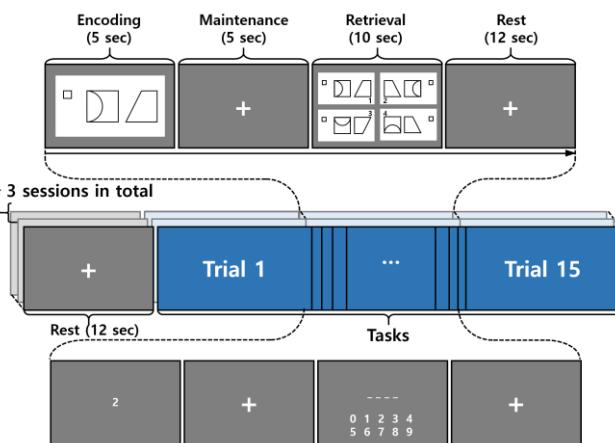


Figure 1. 작업기억 과제의 수행 과정

실험을 통해 얻은 전전두엽 피질 근처의 혈류량 변화를 MBLL(modified Beer-Lambert law)을 통해 산소포화도로 변환하였다. 변환된 신호들은 0.009-0.08Hz 대역을 가진 band-pass 필터를 통과하였다. 필터를 통과한 신호들은 각 군 내의 특징 추출을 위해 먼저 시도에 따라 시간대별로 분리되었다. 그 후, 문제를 맞힌 시도들을 골라내어 신호의 평균을 취하였다. 이를 통해, 각 군의 평균 신호를 각 채널 별로 1 개씩 가질 수 있었다. 이 때 각 군에 따른 채널 사이의 기능적 연결성을 파악하기 위해, 채널의 평균 신호 간 피어슨 상관계수를 구하였다. 각 상관계수가 0.6 이상을 만족하는 채널의 연결을 골라내어 t-검정을 수행하였다. t-검정에서 $p \leq 0.05$ 를 만족하는 연결들을 뽑아내어 머신러닝의 훈련 데이터로 사용하였다.

2-class 기반 분류를 위해 두 개의 은닉층을 가진 인공 신경망 모델 기반 머신러닝을 설계하였다. 모델은 각 군을 구분하기 위해 [HC 군과 MCI 군], [MCI 군과 AD 군], [HC 군과 AD 군], 그리고 [HC 군과 (MCI+AD)군]을 구분하기 위해 훈련되었다. 각 알고리즘들은 훈련 데이터에 존재하지 않는 새로운 테스트 데이터로 평가되었다.

Table 2. 인공 신경망 군간 분류 정확도

(A) HC - MCI (최대값)	분류 정확도	질병 민감도	질병 특이도
Siqu, L. et al [2]	76.9%	74.3%	78.1%
본 연구 결과	80.5%	86.2%	76.4%

(B) HC - AD (최대값)	분류 정확도	질병 민감도	질병 특이도
Siqu, L. et al [2]	87.8%	88.6%	87.2%
본 연구 결과	87.8%	85.7%	89.1%

(C) MCI - AD (최대값)	분류 정확도	MCI 분류 정확도	AD 분류 정확도
본 연구 결과	90.8%	96.1%	84.9%

분석의 결과를 비교하기 위해 MRI 기반 데이터를 사용해 인공신경망으로 병세별 분류를 진행한 L. Siqu et al [2]의 논문의 결과를 비교 대상으로 설정하였다. Table 2(A)의 결과를 통해 본 연구가 제시한 분류 모델은 HC 군과 MCI 군의 분류, 특히 MCI 환자를 MCI 환자라고 정확히 분류할 확률이 86.2%라는 결과를 보였다. 또한 건강한 사람들과 AD 환자를 구분할 때, 분류 정확도 87.8%를 얻어 두 군 사이에 유의미한 수준의 차이가 존재하고 있음을 시사하고 있다. 또한, 같은 환자이나 병세의 진행도가 다른 두 군을 분류하였을 때에도 90.8%라는 높은 분류 정확도를 보였고, 이는 곧 병세의 진행도에 따른 작업기억 기반 전전두엽 활성화도에 차이가 있음을 의미한다.

III. 결 론

본 논문은 알츠하이머병 환자가 병세가 악화되기 이전의 초기 시점에 진단을 간편하게 받을 수 있도록 휴대용 fNIRS 장비를 이용한 병세 진단 기술을 제안한다. 이를 위해 알츠하이머병의 병세별 fNIRS 데이터를 이용해 인공신경망 모델을 훈련, 병세 간 2-class 분류를 수행하였다.

그 결과, 정상인과 MCI 환자, 그리고 알츠하이머병 환자를 유의미한 확률로 구분할 수 있었다. 이는 곧 휴대용 fNIRS 장비가 전전두엽 피질만을 관찰함으로써 알츠하이머병의 병세를 구분할 수 있고, 나아가 MRI 스캐너와 같은 큰 모니터링 장비 없이도 효과적인 조기 진단을 할 수 있다는 가능성을 보였다.

ACKNOWLEDGMENT

본 연구는 2020년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단 기초연구사업의 지원 (No. 2017R1E1A1A01077393)과, 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단 바이오, 의료기술개발사업의 지원(No. 2017M3A9G8084463)을 받아 수행된 연구입니다.

참 고 문 헌

- [1] C. L. Grady, M. L. Furey, P. Pietrini, B. Horwitz, and S. I. Rapoport, "Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease", *Brain*, vol. 124, no. 4, pp. 739-756, Apr. 2001.
- [2] L. Siqu et al, "Early Diagnosis of Alzheimer's Disease with Deep Learning", IEEE 11th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), pp. 1015-1018, 2014.