뇌심부 신호 분석을 위한 최근 이론과 기술 동향 및 문제점에 관한 조사 연구

김진모, 최지웅
대구경북과학기술원

jmkim@dgist.ac.kr, jwchoi@dgist.ac.kr

A survey study on the recent theories, techniques, and their issues to analyze deep brain signals

Jinmo Kim, Ji-Woong Choi
Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology (DGIST)

요 약

본 논문은 뇌심부에서 측정할 수 있는 신경 신호에 관한 시간 및 주파수적인 특성을 간단히 소개한다. 또한 신경 신호 분석과 관련된 최근 처리 기술을 소개하며, 향후 분석 시 고려해야 할 사항을 제시한다. 이를 통해 본 논문은 앞으로 뇌신호를 분석하는 연구나 관련 기술을 개발하는 데 도움이 될 수 있는 정보를 제공한다.

Ⅰ. 서 론

뇌신호(brain signals)는 향후 질병을 진단하거나 치료하고, 뇌-컴퓨터 인터페이스(brain-computer interface)와 같이 뇌를 활용하는 각종 산업 분야에 활용될 가치가 있는 중요한 생체 정보이다. 다만 뇌신호는 수 개에서 수백 억 개의 신경세포(neuron)들이 서로 통신하며 발생하는 신호이므로, 이로부터 원하는 정보만 추출하여 분석하는 것은 쉽지 않다. 특히 뇌심부(deep brain)에서 발생하는 전기적인 신호(electrical signals)는 현재로선 침습적인(invasive) 방법밖에 그 측정 수단이 존재하지 않으므로 데이터의 희귀성과 더해져 이를 분석하는 방법과 동향 및 문제점을 다루는 문헌의 수는 제한적이다. 따라서 본 논문은 뇌심부에서 측정된 신호를 분석하는 데 도움이 되는 이론과 기술에 대해서 최근 동향을 조사하고, 향후 해결이 필요한 문제를 제시함으로써 뇌신호를 분석하기 위한 전반적인 정보를 제공하는 데 목적을 둔다.

가장 먼저 단일 또는 소규모 신경세포(neuron)들로부터 발생하는 신호인 spike 또는 single unit (SU) 신호의 시간 및 주파수 특성에 대해서 소개하며, 이를 분석하는 데 있어서 주의할 점과 최신 기술, 그리고 문제점을 다룬다. 이후 대규모 신경세포들로부터 발생하는 신호인 local field potentials (LFP) 신호의 시간 및 주파수 특성에 대해 소개하며, 이를 분석하기 위해 고려해야 할 점과 문제점을 다룬다. 마지막으로 SU 와 LFP 간의 관계성에 대해 간단히 다루는 것으로 본 논문을 마무리한다.

Ⅱ. 본론

1. SU의 시간적·주파수적 특성과 분석 기법

신경세포는 세포막 내외의 전위차, 이른바 막전위(membrane potential)가 특정 임계값에 달하면 급격히 막전위가 증가하였다가 감소하는 활동전위(action potential) 또는 spike 를 발생시킴으로써 다른 신경세포와 소통한다. Spike 를 통해서 정보를 전달하는 대표적인 방법은 (1) 단위 시간당 발생한 spike 의 수(firing rate)와 (2) spike 간의 시간 간격(inter-spike interval; ISI)가 있다[1]. 특히, ISI 의 경우 시간적으로 가장 인접한 두 개의 spike 시간 간격 ($N = 2$) 만 고려하기보다는 다수 ($N \geq 3$) 의 spike 시간 간격을 고려함으로써 비교적 긴 시간 동안 발생하는 정보를 분석하는 것의 중요성이 제시되었다[2]. 또한 뇌의 특정 부위나 상태에 따라서 SU 가 시간적으로 밀접한 상태로 급격히 발생하기도 하는데, 이를 burst firing 이라고 칭한다. 특정 firing 이 burst 인지 아닌지는 N개의 ISI 를 고려하여 분류될 수 있다[2]. Burst firing 은 특정 주파수(예: 12-35 Hz)의 성분을 가지기도 한다[3]. 이러한 burst firing 이 나타나는 대표적인 부위로는 파킨슨병과 밀접히 관련된 시상하부(subthalamic nucleus)가 있다[3].

일반적으로 살아있는 생물로부터 spike 를 장기간 측정하거나 다수의 신경세포 신호를 획득할 필요가 있을 때 세포외측정(extracellular recordings) 방법을 사용한다. Spike 는 수 milliseconds 내에 발생하는 신호이므로, 일반적으로 세포외측정법을 통해 얻은 신호에 300 Hz cutoff 로 고역통과필터(high-pass filter)를 영위상(zero-phase)으로 보정 및 처리하여 획득할 수 있다[4]. 또한 세포외측정법을 통해서 획득한 신호는 여러 개의 신경세포로부터 동시다발적으로 발생한 spike 신호를 포함하고 있으므로 개별 신경세포의 활동으로 나누어 분석하기 위해 필터링 이후 spike sorting 을 수행하게 된다. 다만, spike 신호를 측정하는 전극 또는 신경세포의 위치가 변경되어 그 신호의 발생 정도가 증감된 것으로 오인할 수 있으므로, 이러한 drift 를 보정하는 알고리즘의 사용과 더불어 다수의 채널을 가지는 전극의 사용이 권장된다. 대표적인

예시로, 압도적인 sorting 성능을 나타내며 버전 4 까지 출시된 kilosort 알고리즘[5]과 수백 개의 채널을 가지면서 수 개월 동안 전극의 수명을 보장하는 IMEC 사의 neuropixel 전극이 있다[6].

2. LFP 의 시간적·주파수적 특성과 분석 기법

대규모의 신경세포로부터 발생된 전하의 흐름은 전기장을 생성하게 되는데, 이를 field potential (FP)이라 칭하며, 뇌심부에서 측정할 경우 일반적으로 LFP 라고 표현한다. LFP 는 푸리에 변환하여 power spectral densities(PSD)를 구하였을 때 그림 1 과 같이 주파수별로 특정 운동 혹은 인지 상태와 연관되어 있다는 결과가 알려져 있다[7]. 특히, 최근엔 단순히 PSD 에서 peak 로 나타나는 주기적인(periodic) 성분 또는 특정한 리듬의 진동(oscillations)뿐만 아니라, 파워가 주파수에 따라 기하급수적으로 감소하여 일련의 $1/f$ 의 형태를 나타내는 비주기적(aperiodic) 성분 또한 운동 및 인지 상태를 나타내는 중요한 바이오마커라는 연구가 제안되고 있다[8]. 이와 같이 일반적으로 행해왔던 LFP 의 주파수 성분 분석뿐만 아니라, 시간 영역에서의 파형 또한 중요한 바이오마커가 될 수 있다는 연구 결과가 제시되고 있으며[9], 시간 영역에서 비정형파(non-sinusoidal)의 파형을 갖는 주기적인 LFP 신호를 어떻게 추출할 수 있을지는 아직까지 도전적인 문제로 남아있다.

LFP 를 분석하는 데 있어서 주의할 점은, 한 채널에서 측정된 LFP 의 특정 주파수 성분이 해당 채널 근방에서 생성된 것이 아닐 수 있다는 점이다. 오랜 시간 동안 관습적으로 사용된 'local'이라는 단어는 실제로 전기장이 국소적으로 발생하지 않는다는 점과 대비되므로 분석 시에 주의하여야 한다[10]. 이는 volume conduction 이라고 칭하는, 측정한 전기장이 그것의 발생원으로부터 멀리 떨어진 상태에서 측정된 것일 수 있다는 복잡한 현상에 기인한다. 따라서 이를 보정하기 위해서 공간적인(spatial) 측면에서 2 차 미분을 수행함으로써 FP 의 전류 발생원을 추정할 수 있는 전류발생원밀도(current source density)를 사용해 추가 분석을 진행해야 한다[10].

3. SU 와 LFP 의 관계성

아직까지 단일 뉴런들의 활동이 대규모 군집을 이루었을 때 어떻게 LFP 와 같이 특정 주파수의 리듬을 가지는 진동 신호를 만들어내는지 그 원리가 정확히 밝혀져 있지 않다. 신경 세포가 특정 리듬을 발생시키기 위해선 주변 신경 세포로부터 적절한 활성 억제가 주어져야 하며[11], LFP 의 특정 주파수의 세기가 증가하기 전에 해당 리듬으로 spike 가 먼저 발생하기도 한다는 연구가 존재한다[3]. 다만 아직까지 이들의 상세한 관계는 부위에 따라서도 다르며, 뇌심부 신호를 모든 부위에 걸쳐서 동시에 측정하기가 어렵기 때문에 다소 일반화하기 어려운 상황에 직면해 있다.

Ⅲ. 결론

본 논문에서는 SU 와 LFP 를 분석하는 데 도움이 되는 최근 이론과 처리 기법에 대해서 간단히 조사하고 소개하였다. 이를 통해 향후 뇌심부 신호의 분석을 요구하는 연구나 각종 기술 개발에 도움이 될 것으로 기대한다.

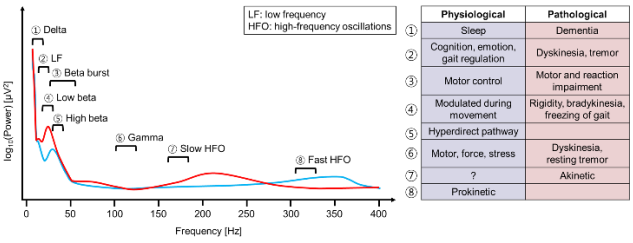

그림 1. LFP 의 주파수에 따른 생리학적 관련성[7]

ACKNOWLEDGMENT

이 논문은 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단 바이오의료기술개발사업의 지원(No. 2017M3A9G8084463)을 받아 수행된 연구임.

참 고 문 헌

[1] A. Zador, "Spikes. Exploring the neural code - Rieke,F, Warland,D, DeRuyter,R, Stevenick,V, Bialek,W," (in English), Science, vol. 277, no. 5327, pp. 772-772, Aug 8 1997. [Online]. Available: <Go to ISI>://WOS:A1997XQ24700025.

[2] D. J. Bakkum, M. Radivojevic, U. Frey, F. Franke, A. Hierlemann, and H. Takahashi, "Parameters for burst detection," Front Comput Neurosci, vol. 7, p. 193, 2013, doi: 10.3389/fncom.2013.00193.

[3] M. Scherer et al., "Single-neuron bursts encode pathological oscillations in subcortical nuclei of patients with Parkinson's disease and essential tremor," Proc Natl Acad Sci U S A, vol. 119, no. 35, p. e2205881119, Aug 30 2022, doi: 10.1073/pnas.2205881119.

[4] A. de Cheveigne and I. Nelken, "Filters: When, Why, and How (Not) to Use Them," (in English), Neuron, vol. 102, no. 2, pp. 280-293, Apr 17 2019, doi: 10.1016/j.neuron.2019.02.039.

[5] M. Pachitariu, S. Sridhar, and C. Stringer, "Solving the spike sorting problem with Kilosort," bioRxiv, 2023.

[6] N. A. Steinmetz et al., "Neuropixels 2.0: A miniaturized high-density probe for stable, long-term brain recordings," Science, vol. 372, no. 6539, Apr 16 2021, doi: 10.1126/science.abf4588.

[7] Z. Yin et al., "Local field potentials in Parkinson's disease: A frequency-based review," Neurobiol Dis, vol. 155, p. 105372, Jul 2021, doi: 10.1016/j.nbd.2021.105372.

[8] T. Donoghue et al., "Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components," Nat Neurosci, vol. 23, no. 12, pp. 1655-1665, Dec 2020, doi: 10.1038/s41593-020-00744-x.

[9] S. R. Cole and B. Voytek, "Brain Oscillations and the Importance of Waveform Shape," Trends Cogn Sci, vol. 21, no. 2, pp. 137-149, Feb 2017, doi: 10.1016/j.tics.2016.12.008.

[10] Y. Kajikawa and C. E. Schroeder, "How Local Is the Local Field Potential?," (in English), Neuron, vol. 72, no. 5, pp. 847-858, Dec 8 2011, doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.029.

[11] G. Buzsaki and X. J. Wang, "Mechanisms of gamma oscillations," Annu Rev Neurosci, vol. 35, pp. 203-25, 2012, doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150444.