

휴대용 fNIRS를 이용한 머신러닝 기반의 알츠하이머병 진단 기술 연구

김보민*, 유진우*, 김은호*, 임성호*, 최지웅°

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*, Ji-Woong Choi°

요약

본 논문은 고령화 사회에 접어든 대한민국에서 심각한 사회 문제로 대두된 알츠하이머병을 간편하게 검진하여 환자에게 적절한 치료를 제공할 수 있도록 휴대용 fNIRS기기를 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.

Key Words : fNIRS(Functional near-infrared spectroscopy), Machine learning, Alzheimer's disease, Prefrontal cortex

ABSTRACT

This paper demonstrates a technology for early diagnosis of Alzheimer's disease through a portable fNIRS device so that Alzheimer's disease, which has become a serious social problem in the aging society, can be easily screened and appropriately treated to patients. To prove the hypothesis, the brain signals of normal people, mild cognitive impairment patients, and Alzheimer's disease patients obtained from the fNIRS device were classified through machine learning using an artificial neural network model. Participants in the experiment performed behavioral tasks based on working memory, and changes in cerebral blood flow occurring in the prefrontal cortex of each participant during the task were collected using a portable fNIRS device. Using the collected data, features based on functional network analysis of the brain were extracted, and Alzheimer's disease diagnosis performance was evaluated using machine learning algorithms trained through the

* 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.

• First Author : DGIST Department of Information&Communication Engineering, bmk0714@dgist.ac.kr, 학생회원

° Corresponding Author : DGIST Department of Information&Communication Engineering, jwchoi@dgist.ac.kr, 종신회원

* DGIST Department of Information&Communication Engineering, {gisikbaksa, hunho0111, ishdgist}@dgist.ac.kr, 학생회원

논문번호 : 202101-003-C-RE, Received December 31, 2020; Revised February 19, 2021; Accepted February 27, 2021

extracted features' data. As a result, normal people, MCI patients, and Alzheimer's disease patients could be classified through 2-class classification. Through this result, this paper is able to show the possibility of early screening of Alzheimer's disease severity by using portable fNIRS device.

1. 서 론

과학 기술의 발달로 인류의 평균 수명이 길어지면서 각종 퇴행성 질환 환자도 전 세계적으로 증가하는 추세를 보이고 있다. 대한민국의 경우, 전국 인구의 15% 이상이 '65 세 이상 노인'^[1]으로 다양한 퇴행성 질환의 위험을 수반하는 '초고령 사회'에 직면하고 있다. 특히 알츠하이머병은 인지 및 기억력 저하로 인한 치매를 수반하는 난치성 신경 퇴행성 질환이다.^[2] 위와 같은 인지 장애는 알츠하이머 병 환자 본인뿐만 아니라 환자를 지원하는 간병인들에게도 상당한 어려움을 초래한다.

알츠하이머병에 대한 완벽한 치료법이 없더라도 퇴행을 지연시킬 수 있는 약물과 같은 의료적 처치가 현재 의료 분야에서 개발되고 있다. 즉 병리적 증상을 이미 알고 있는 환자에게 있어 빠른 대처를 할 수 있다는 점은 병세 악화를 막을 수 있는 좋은 기회가 될 수 있다.^[3] 질병의 초기 단계에서 이러한 아이디어를 현실화하기 위해서는 알츠하이머병 초기에 시행되는 정확한 진단이 권장되는데 이는 검사의 접근성을 높이는 방향으로 잠재적 환자들을 검사로 유도하는 것으로 해결할 수 있다. 특히 알츠하이머병의 전조로 의심받는 경도 인지 장애 (MCI)를 가진 환자의 경우 정상인과 비교하였을 때 미약한 인지 저하를 보인다.^[4] 따라서 MCI 상태의 사람들을 선별하여 적절한 검사를 받도록 유도하려면 가족 및 친구와 같은 주변 사람들의 면밀한 관찰이 필요하다.

의심되는 사람이 인지 저하를 보이는 신경 퇴행성 질환 환자인지 정상적인 노화 상태인지 알아내기 위해 많은 검사법들이 도입 및 사용되고 있다. Mini-Mental State Examination (MMSE)^[5] 및 서울 신경심리검사 2판 (SNSB-II)^[6]과 같은 인터뷰 기반 검사는 참가자의 인지 기능 상태를 평가할 수 있다. 그러나 SNSB-II의 경우 전체 테스트 절차는 대부분 최소 1 시간이 걸리며 인터뷰 대상자의 신체, 인지 상태에 따라 연장될 수도 있다. 더욱이 이러한 검사는 알츠하이머병을 다른 병리학적 요인에 의한 인지 저하와 완벽하게 구별하는 데 전문화되어 있지 않으며 인지 능력 지표만을 제공한다. 이로 인해 의료진은 위와 같은 검사에서 도출되는, 지표와 점수로 표현되는

환자의 상태를 경험을 포함한 다양한 관점에서 분석한 뒤 진단해야 한다.

상기한 바와 같이 환자의 건강 상태를 판단하는 정확한 방법에 대한 요구에 대응하기 위해 현재 AD의 진단 과정에는 진단의 신뢰성을 강화하기 위한 의료적 스캐닝 절차가 포함되어 있다. 자기 공명 영상 (MRI) 및 양전자 방출 컴퓨터 단층 촬영 (PET)을 포함한 다양한 영상 기법이 의학에 적용되어 환자에 대한 의료적 관점에서의 스캐닝을 지원한다. 강력한 공간 해상도를 가진 의료용 스캐너는 알츠하이머병 진단에 대한 중요한 증거가 될 수 있는 환자 뇌의 물리적인 변화를 측정하여 의사가 적절한 수준의 정확도로 진단 할 수 있도록 보조한다. 일반적으로 MRI의 경우 지속 밀도가 1.5-3T (Tesla) 인 MRI 스캐너가 많은 병원에 구비되어 있고, 일반적으로 0.25mm에서 0.5mm까지의 공간 해상도를 보장한다.^[7] PET 스캐너 또한 비슷한 수준의 해상도를 가지고 있다.^[8]

해부학적 변화를 관찰하여 알츠하이머병을 진단하는 것은 병리적 증거를 찾는 잘 알려진 방법 중 하나이다.^[9] 많은 연구자들은 잠재적인 알츠하이머병 환자의 영상 데이터를 통해 병리적 상태를 정확하게 분류하기 위해 머신 러닝 알고리즘을 결합하였다. 이를 이용하여 환자의 두뇌 스캔 단계를 제외한 진단 관련 절차를 최소화해 전체 진단 시간을 단축 할 수 있었다. 예를 들어 Liu와 연구팀은 MRI 데이터를 사용하여 전체 뇌 영역을 포함하는 일반인, MCI 및 AD 환자로 구성된 그룹을 학습하고 분류하는 머신 러닝 알고리



그림 1. MRI 스캐닝 기기
Fig. 1. A MRI scanner.

즘을 구성하였다.^[10]

현재 널리 사용되고 있는 의료 스캐닝 기기들은 특정 표적 지역에서 비 침습적 영상 촬영에 효과를 보여 주지만 고가의 사용 비용과 특정 병원에서만 이용 가능하다는 특성은 잠재적 환자가 접근하는 데 장애가 되며, 이는 AD 조기 진단을 위한 정기적 검사 장치로서 적절한 특성이 아니다. 위를 만족하기 위해서는 잠재적 환자가 알츠하이머병인지 아닌지를 진단 할 수 있도록 병변의 변화와 발견에 예민한 해상도를 가지고, 간편한 사용법과 높은 접근성을 지닌 두뇌 이미징 장비가 요구된다. 간편한 조기 AD 진단 이미징 장치로서 모든 요구 사항을 충족할 수 있는 기능적 근적외선 분광법 (fNIRS)이 그 대안으로 제안 될 수 있다.

fNIRS는 근적외선 (700 ~ 900nm 이내)을 이미징의 매개체로 이용하는 측정법이다. 이 기술은 두피 아래 혈류의 옥시 헤모글로빈 (HBO)과 디옥시 헤모글로빈 (HBR)의 농도를 포함한 혈액학적 변화를 관찰할 수 있다.^[11] fNIRS 장치의 광원에서 발생한 근적외선은 두피와 두개골을 투과하여 피질 영역에 전달되는 동안 반사, 흡수, 산란되어 두피에 부착 된 근적외선 감지기에 도달하게 된다. 광원으로부터 방출된 빛과 감지기에 검출된 빛을 비교할 때, 수정된 Beer-Lambert 법칙(modified Beer-Lambert law)을 이용해 혈액학적 변화를 계산해 낼 수 있다. 계산된 변화값은 두뇌 혈류의 산화와 신경 대사 사이의 상관관계를 의미하는 혈류의 ‘신경 혈관 상관관계’(neurovascular coupling)에 따라 뇌 피질 활성화 변화로써 설명 될 수 있다.^[12]

신경 혈관 상관관계는 신경 대사에 의해 발생하는 중요한 명령 체계이다. 뉴런을 지원하는 성상 세포는 특정 뇌 영역의 활성화로 인해 뉴런의 포도당 및 산소의 수요가 높아질 때, 영역 근처의 혈관 확장을 유도하는 화학 물질을 방출한다. 반대의 경우, 뇌 활성화가 감소하기 시작하면 성상 세포가 화학적 신호를 통해 혈관을 제어하여 혈관을 수축시킨다.^[13] 이 혈액학적 변화를 통해 뉴런은 높은 수요만큼 영양분을 공급 받을 수 있고 이 변화는 혈관에 흐르는 혈액을 구성하는 HBO와 HBR의 양과 비례한다. 결론적으로 우리는 뇌의 활성화로 인한 산소의 수요 및 공급을 혈중산소 포화도의 변동으로써 관찰할 수 있다. 이 현상을 통해 우리는 fNIRS가 피질 영역에서 발생한 뇌 활성화를 관찰할 수 있다고 신용할 수 있다.

fNIRS 기반의 영상 장치는 근적외선 방출기와 근적외선 검출기 사이의 거리 및 방출되는 빛의 강도에 따라 다양한 공간 해상도를 갖는다. fNIRS는 투과 된

빛이 투과한 영역을 파악할 수 있다. 따라서 이론적인 조건 하에서 방출기와 검출기 사이의 거리가 멀어질 수록 투과 된 빛의 신호에는 빛이 통과 한 영역의 혈액학적 정보가 누적된다. 적외선의 특성을 고려하여 뇌의 활성화를 볼 수 있는 거리를 최적화하는 것이 fNIRS 장치의 이상적인 배치방식으로 잘 알려져 있다.^[14]

전전두엽 피질은 두개골 아래의 이마 영역에 위치한다. fNIRS는 모발의 간섭을 받기 쉬운 적외선의 변화에 크게 의존한다는 점을 고려할 때, fNIRS 장치를 사용하여 모발이 없는 이마 영역에 fNIRS 장치를 장착하여 전두엽 피질의 혈액학적 활성화를 관찰하는 것은 합리적인 방안으로 간주할 수 있다. fMRI와 같은 주요 이미징 기기와는 달리 휴대성을 갖출 수 있는 fNIRS 장치는 이마 영역의 전전두엽 피질에 대한 간편한 측정이 가능하다.^[10]

인간의 인지 시스템에서 작업 기억 (Working memory) 은 의사 결정, 추론 및 단기 기억 유지에 기여한다. 많은 연구에서 전두엽 피질, 특히 등측 전전두엽 피질이 주로 작업 기억을 담당한다는 사실을 뒷받침한다.^[15] 이전 연구로부터 알츠하이머병에 의해 유발된 인지 저하가 작업 기억의 기능 장애와 상관관계가 있으며, 이는 추론 및 결정 장애로 나타난다는 사실 또한 알려져 있다.^[16] 또한 연구자들은 뇌 영역에서 작업 기억에 관한 활성화 반응을 명확하게 구별하기 위해 많은 작업 기억 유발 작업을 제작 및 도입하였다. C. L. Grady와 그의 연구팀의 연구 결과에 따르면 작업 기억의 일부인 단기 기억을 일으키는 퀴즈를 사용하여 AD 환자와 건강한 사람을 비교하여 뇌 활동의 변화를 비교하였다. 이 때 연구진은 정상인과 AD환자의 등측 전전두엽 피질 영역에서 유의미한 기능적 연결성 (functional connectivity)의 차이를 확인하였다.^[17]

다시 말해, 전전두엽 피질은 WM의 주요 영역으로 알려져 있고, 이 아이디어를 기반으로 일부 연구에서는 WM 기반 작업 중에 건강한 대조군과 경도 인지장애 (MCI) 환자 사이의 전전두엽 피질의 활성화 차이를 보였다.^[18] 이러한 연구는 알츠하이머병의 전구 증상일 가능성이 높은 전전두엽 피질의 기능 장애를 fMRI와 같은 기존 영상 기기로 측정 할 수 있음을 시사한다.

fNIRS 측정을 통한 조기 AD 판단의 유용성을 주장하기 전에 fNIRS 기반 전전두엽 피질 데이터 진단 시스템의 신뢰성을 유지하기 위해 fMRI나 PET와 같은 주요 영상 기기를 사용하여 뇌 전체 데이터 기반

분석 결과와 비교한 기능적 연결성 기반 분석을 채택하였다. 기능적 연결 분석은 특정 영역에서 나오는 신호들의 형태 등을 비교하여 특정 영역 간의 활성화 상관관계를 찾는 데 초점을 맞춘 기술이다.^[20] 본 연구진은 작업 기반 전전두엽 피질 활성화에서 도출된 기능적 연결 분석 결과가 뇌 전체 활성화 데이터에 기반을 둔 분류방식과 비교하였을 때에도 머신 러닝 기반 분류를 위한 좋은 데이터 세트가 될 수 있음을 제안한다.

이를 통해 본 논문은 인공 신경망 기반의 세 그룹에 대한 데이터 분류를 제공한다. 건강한 대조군, MCI 및 AD 환자들이 각각 WM 작업을 수행하는 동안 전전두엽 피질에서 발생하는 혈액학 데이터를 휴대용 fNIRS 장치로 수집하였고, 분류 정확도를 높이기 위해 수집된 기능적 연결 데이터는 전처리를 거친 뒤 사용되었다.^[21]

본 연구는 조기 AD 탐지를 위한 접근성이 높은 스캐닝 기반 AD 진단의 단순화된 방법을 제안하는 것을 목표로 한다. 이 아이디어가 실현될 경우, 적절한 치료시기에 자신의 인지 상태를 알지 못해 AD 환자와 MCI 환자의 상태가 악화되는 일을 막을 확률을 높일 수 있다. 본 목표를 달성하기 위해 작업 기억의 핵심 영역으로 알려진 전전두엽 피질 영역을 모니터링할 수 있는 휴대용 fNIRS 장치로 작업 기억 기반 활성화 데이터 분석 및 머신 러닝 기반 질병 상태 분류를 제안한다. 간편한 측정과 적은 분석 단계로 일정 수준 이상의 진단 정확도를 달성함으로써 의료진을 포함한 현재 AD 진단 절차 및 대형 스캐너 이용 등에 소요되는 자원을 최소화 할 수 있다. 또한, 본 연구는 휴대용 fNIRS 장치를 통해 제한된 대형 의료기관을 방문하지 않고도 일반인이 장치를 사용하고 결과를 확인할 수 있도록 진단의 접근성을 높여 상기한 아이디어를 실현할 수 있음을 시사한다.

II. 실험

2.1 참가자

본 실험을 위해 67 ~ 88 세 연령대의 참가자 26 명, 남자 1 명, 여자 25 명을 모집하였다. 모든 참가자는 오른손잡이였으며 뇌 활동에 영향을 미칠 수 있는 혈관 및 정신질환은 없었다. 참가자는 건강한 대조군 (HC) 11 명, 경도 인지장애 환자 (MCI) 8 명, 알츠하이머병 환자 (AD) 7 명의 세 그룹으로 나뉜다. 모든 인원들은 MMSE 점수를 기준으로 분류되었다. 참가자가 MMSE에서 25 점 이상을 기록한 경우 해당 참가자를 HC로 분류하였다. MMSE에서 23 점 미만, 임

표 1. 모집된 피실험자 그룹의 특성 정보
Table 1 Demographics of HC, MCI and AD groups.

	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

상 치매 등급 척도 (Clinical dementia rating scale) 에서 1.0 점을 초과하여 MCI로 의심되거나 이미 AD 환자로 진단받은 참가자의 경우 AD로 분류되었다. 그 이외의 인원들은 자동으로 MCI로 분류되었다. 각 참가자의 상태를 확인하기 위한 모든 검사는 영남대학교 병원에서 임상 심리학을 전공 한 임상심리사들이 수행하였다. 각 그룹의 자세한 통계는 아래의 표에 수록되어 있다.

2.2 작업 기억 작업 기반 실험

DMTS (Delayed Match-to-Sample: 지연 샘플 매치 작업) 작업과 DST (digit span test: 수열 맞추기 작업)를 사용하였다. 이 두 가지 작업은 작업 기억을 촉발시키는 작업으로 잘 알려져 있으며 작업 기억과 연결되어있는 전전두엽 피질 영역을 활성화한다. 실험하는 동안 모든 작업은 신호 품질을 보장하기 위해 폐쇄되고 조용한 장소에서 수행되었다. 모든 참가자는 말하지 말고 고개를 움직이지 말도록 요청받았다. DMTS 작업은 참가자가 과거의 시각적 자극을 기억하도록 유도하는 시각 기반 기억 저장 및 기억 작업이다. 본 실험에서 참가자들은 각각 15개의 문제로 구성된 총 3개의 DMTS 작업 세션을 수행하였다.

fNIRS을 통한 측정을 진행하기 전, 모든 실험 참가자들은 실험 과제에 익숙해지기 위한 적절한 양의 연습 과제를 수행하였다. 각 시험은 3단계, 5초의 인코딩 단계, 5초의 기억 유지 단계 및 10초의 회상 단계로 구성되어 있고, 임상 시험 간의 명확한 분리를 위해 12초의 휴식 단계가 삽입되어 있다. 유지 단계를 포함한 모든 휴식 단계에서 모든 참가자는 화면 중앙에 나타나는 십자 기호 (+) 에 시각을 집중하였다. 각 세션은 최소 3일 간격으로 다른 날에 진행되었다. 모든 시각적 자극은 언어와 관련이 없는 흑백 도형으로 구성되어 있다. 각 도형들은 ‘Benton visual retention test’ 로부터 선택 및 수정되었다.^[22] 참가자들은 회상 단계에서 주어진 도형 중 정답을 터치하여 앞에 있는

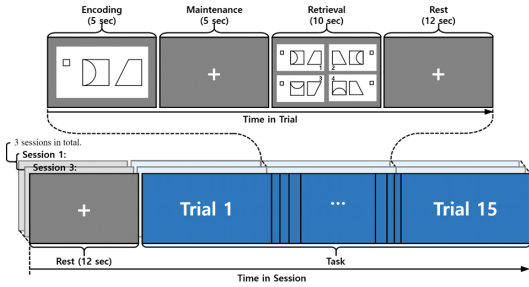


그림 2. DMTS 작업 실험 과정
Fig. 2. DMTS task experiment protocol.

터치스크린을 통해 퀴즈에 답할 수 있었다.

DST는 DMTS 작업과는 달리 숫자 기반 검사이다. 전체 실험 절차는 DMTS 작업과 유사하나 주요 자극은 동일한 숫자 없이 무작위 배열로 나타나는 3 ~ 5 자리 숫자의 배열이다. 각 번호 자극은 단독으로 순서대로 나타났다. 모든 자극을 보고 난 후 참가자들은 숫자를 외우고 앞에 위치한 터치스크린을 사용하여 답변하였다. 단, 인코딩 단계에서 나타난 숫자와 동일한 순서로 질문에 답해야 하였다.

본 실험 준비 및 실행 과정은 대구경북과학기술원 윤리심의위원회 (DGIST IRB)의 승인을 받았다 (승인 번호: DGIST-190401-HR-007-01).

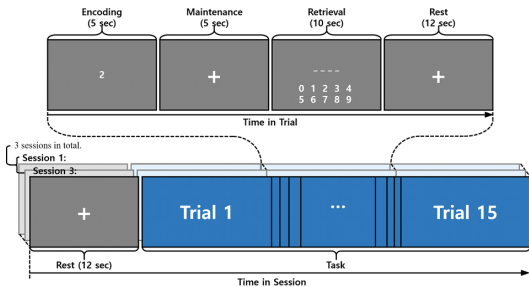


그림 3. DST 작업 실험 과정
Fig. 3. DST experiment protocol.

2.3 휴대용 fNIRS 장치

본 연구진이 사용한 휴대용 fNIRS 장치 (NIRSIT, OBELAB, 서울, 대한민국)는 전전두엽 피질이 위치한 사용자의 이마를 덮는 형태를 띠고 있다. (그림 4.A.) 사용한 fNIRS 장치는 24 개의 근적외선 광원과 32 개의 검출기로 구성되어 있다. 검출기와 광원은 정사각형 격자 패턴으로 배열되어 있고, 근적외선 광원은 780nm 및 850nm 파장을 가진 근적외선을 방출한다. 이 빛은 두뇌 피질의 혈액학적 반응을 측정하기 위해 두개골 아래를 투과 할 수 있다. 모든 검출기는

8.138Hz 샘플링 속도의 신호로서 들어오는 산란광을 검출 및 기록한다.

하나의 광원과 하나의 검출기로 구성된 각 채널은 소스-검출기-거리 (Source-detector distance, SDD) 에 따라 전전두엽 피질의 특정 영역의 혈액학적 신호를 얻을 수 있다. fNIRS 장치는 최대 204 개의 다중 깊이 채널을 지원할 수 있고, 각 채널은 1.5cm, 2.12cm, 3.35cm 깊이로 두피 밑 피질 영역을 관찰할 수 있다. fNIRS 장치는 머리카락이 없는 이마 영역 바로 아래에 위치한 전전두엽 피질의 대부분의 영역을 덮을 수 있다. 이 장치의 특성을 이용, 본 연구진은 연구의 주요 대상 영역, 특히 전전두엽 피질에 위치한 Brodmann 영역 9 (BA 9), BA 10, BA 45 및 BA 46 을 관찰 할 수 있었다. fNIRS 장치의 정확한 관찰 영역은 그림 5에 표시되어 있다.

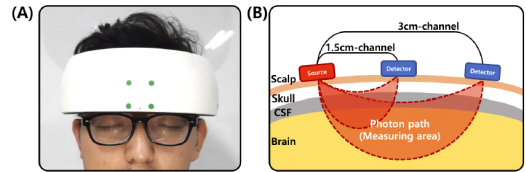


그림 4. 장비의 착용방식과 fNIRS의 작동 기작
Fig. 4. (A)NIRSIT, the fNIRS device equipped on user's head. (B) A schematic diagram of 1.5cm and 3cm channels supported by the fNIRS device. CSF: Cerebral spinal fluid.

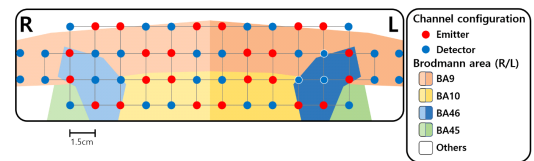


그림 5. 근적외선 광원과 검출기의 배치와 전전두엽 부위에 대한 매핑
Fig. 5. Light sources (emitters) and detectors configuration with illustrating prefrontal cortex regional coverage.

III. 분석 및 결과

3.1 수정된 Beer-Lambert 법칙

수정된 Beer-Lambert 법칙 (MBLL)은 다음 수식으로 표현할 수 있다.

$$O.D. = -\log\left(\frac{I}{I_0}\right) = B\mu_a d_p + G \quad (1)$$

(O.D. : Optical density, 광밀도)

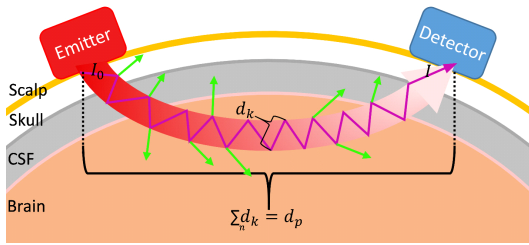


그림 6. Beer-Lambert 법칙의 유도 기작
 Fig. 6. Diagram of assumed circumstance calculated by MBL. From an emitter, infrared ray has transmitted and headed to a detector. Magenta line stands for a sample case of the ray passing through the layered structure of one's head. The pathway of the ray shows the light moved randomly because of scattering characteristic evoked by tissues. Green lines stand for scattered lights.

여기서 I 는 투과광의 세기, I_0 은 광원에서 방출된 빛의 세기, B 는 흡수 계수 μ_a 및 산란 계수에 따른 경로 길이 계수이다 (본 문서에서는 작성되지 않음, μ_s 로 표기 됨). d_p 는 광원에서 잠자기까지 실제로 빛이 이동한 광학적 경로의 거리이며, G 는 주로 두피, 두개골, 두개골 아래의 뇌척수액과 같은 조직들의 상이한 투과율로 구성된 광산란 및 층상 구조로 인해 발생하는 광학적 감쇠를 나타낸다.^[23] 본 식을 우리의 뇌 환경에 가져 오면, 우리는 대뇌 혈류의 헤모글로빈이 빛을 산란하고 흡수 할 수 있는 발색단 역할을 한다고 가정 할 수 있다.^[24]

위에서 언급했듯이 fNIRS 신호는 신경 혈관 상관관계에 의해 뇌 활성화에 따라 변화할 수 있다. Hoshi와 그의 연구팀의 연구 결과에 따르면, 쥐의 대뇌 혈류에서 HBO 비율의 변화를 발견했으며 총 혈액량과 비례 관계를 가지고 있음을 확인할 수 있다.^[25] 이 결과는 작업 기억 관련 실험 참가자로부터 얻은 fNIRS 신호와 작업에 의해 유도된 실제 뇌 활성화 사이의 상관관계를 뒷받침한다.

3.2 신호 전처리 과정

$$\begin{bmatrix} \Delta [HBO] \\ \Delta [HBR] \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mu_{HBO_{780nm}} & \mu_{HBR_{780nm}} \\ \mu_{HBO_{850nm}} & \mu_{HBR_{850nm}} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \Delta O.D._{780nm} \\ \Delta O.D._{850nm} \end{bmatrix}$$

* $DPF = \frac{\text{mean photon pathlength}}{\text{source - detector distance}}$ (2)

얻어진 시계열 fNIRS 신호는 수정된

Beer-Lambert 법칙을 통해 HBO 및 HBR의 상대적 변화로 변환되었다. 모든 채널의 신호 대 잡음비 (SNR)는 검출기에 수집된 평균 광학 밀도를 광밀도의 표준 편차로 나눈 값으로 계산되었다. 변환된 신호는 생명 활동에서 파생된 노이즈를 제거하기 위해 윈도우 너비가 0.009-0.08Hz 인 4 차 제로 위상 무한 임펄스 응답 필터에 의해 대역 통과 (band-pass) 필터링되었다. 작업 기억의 성공적인 활성화 데이터를 포함할 가능성이 더 높은 신호의 순도를 보장하기 위해 측정 과정 중에서 올바르게 응답된 실험 과제의 신호만이 사용되었다.

3.3 기능적 연결

FC를 계산하기 위해 '회상 단계'(그림 2,3)에서 HBO 기반 fNIRS 신호를 사용하였다. 이는 검색 단계에서 작업 기억 기반 회상이 자연스럽게 이루어져 주어진 질문에 대답할 수 있었기 때문이다. 혈액학적 시간 지연을 고려하여 회상 단계 이후 추가로 2 초의 유예시간을 추가하여 분석하였다. 따라서 하나의 정답 데이터로부터 12 초의 시계열 신호가 추출되었다. 각 채널을 나타내기 위해 필터링 및 파생된 신호 데이터를 사용하여 모든 204 개 채널 간의 활성화도의 상관관계를 분석하기 위한 상관 계수를 구하였다.

이때 사용된 i번째 채널과 j번째 채널 사이의 Pearson 상관 계수 (r)는 아래의 수식으로 표현할 수 있다.^[18]

$$r = \rho(y_i, y_j) = \frac{\sum_{a=1}^n (y_{i,a} - \bar{y}_i)(y_{j,a} - \bar{y}_j)}{\sqrt{\sum_{a=1}^n (y_{i,a} - \bar{y}_i)^2} \sqrt{\sum_{a=1}^n (y_{j,a} - \bar{y}_j)^2}} \quad (3)$$

수식에서 ρ 는 Pearson의 상관관계를 나타내고 $y_i = [y_{i,1}, y_{i,2}, \dots, y_{i,n}]$ 은 i 번째 채널의 전체 시계열 신호를 나타낸다. \bar{y}_i 는 y_i 로 구성된 내용의 평균이다. 이 식을 사용하여 fNIRS 장치의 204 개 채널로 상관관계 행렬을 생성하였고 높은 연관성을 보여주는 채널 간의 연결성을 찾을 수 있었다. 모든 Pearson 상관 계수 r은 각 참가자에 대해 계산되어 참가자 당 한 개의 상관관계 행렬을 구하였다. 이때 본 연구진은 $r \geq 0.6$ 인 중요한 기능적 연결 값을 갖는 채널 쌍을 선택하여 이것들이 유의한 기능적 연결을 가진 채널 쌍이라 가정하였다. 본 값을 정규화하기 위해 전체 상관

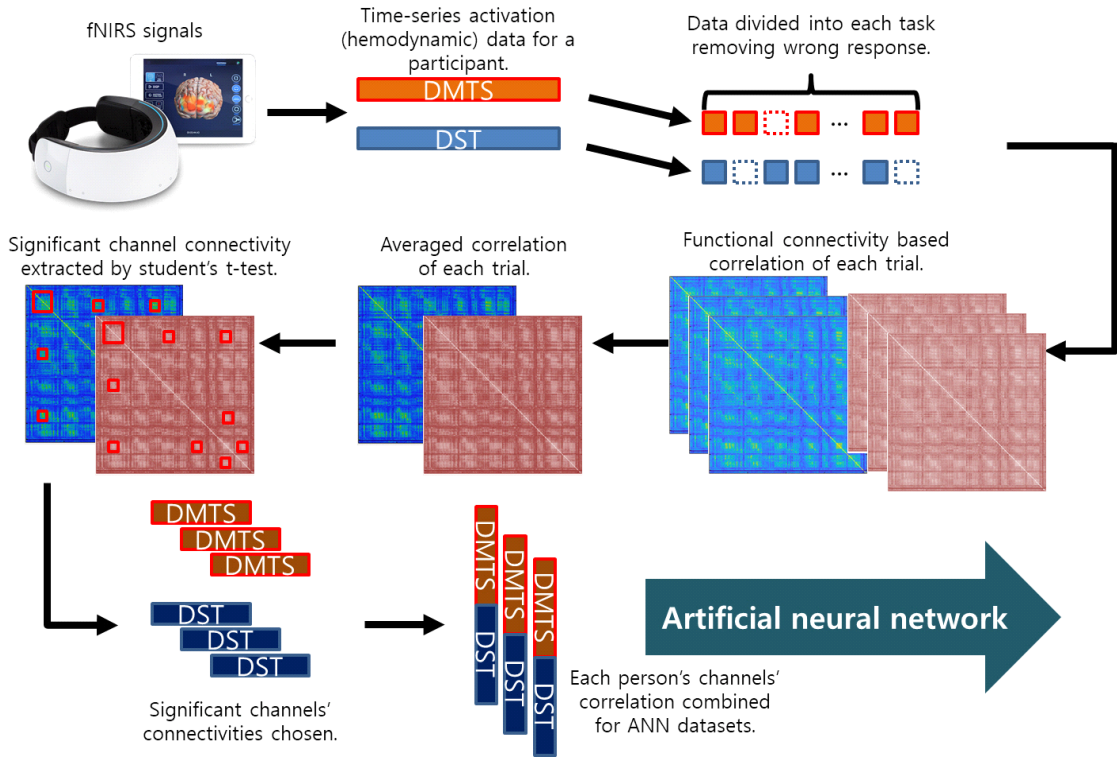


그림 7. 신호 처리 과정
Fig. 7. Diagram of signal preprocessing procedure.

결과에 Fisher 변환을 적용하였다. 아래 식은 Fisher 변환 (F)을 나타낸다.

$$F(r) = \frac{1}{2} \ln \frac{1+r}{1-r} \quad (4)$$

Fisher 변환은 상관 계수 값을 -1에서 1 범위로 정규화 하였다. (그림 8.)

상기한 전처리가 끝나면 채널 간 통계적으로 유의한 상관관계를 찾아 중요한 기능을 담은 머신 러닝 데이터 세트를 구축 할 수 있다. 단일표본 T-검정을 사

용하여 통계적으로 유의한 채널들의 상관관계 값을 $p < 0.05$ 로 필터링하였다. 이 특징 추출 단계에서 검증의 신뢰성을 높이기 위해 머신 러닝 기반 분류시 테스트 세트로 사용될 데이터 세트는 제거되었다. 본 절차를 완료함으로써 우리는 개인의 상관 계수를 기반으로 하는 기계 학습 기반 분류를 위한 데이터 세트인 유의미한 채널의 상관관계를 얻을 수 있었다. 중요한 채널들을 추출하는 본 절차는 DMTS 기반 데이터 세트와 DST 기반 데이터 세트를 이용, 각 과제에 따라 별도로 수행되었다.

3.4 기계 학습 기반 분류

머신 러닝은 주어진 데이터를 '학습'하여 구축한 모델에 따라 특정 데이터를 판단하고 분류하는 데 특화된 알고리즘이다. 머신 러닝의 가장 차별화된 특징은 알고리즘이 사전학습 된 데이터로부터 추출된 중요한 특징을 이용, 완전히 새로운 데이터 입력을 판단할 수 있다는 것이다. 이는 주로 모든 가능성을 프로그래밍했던 기존의 인공지능 분야의 추세를 정반대였다. 예를 들어, 연구자들은 기계 학습 기반 프로그램을 사용하여 신약 개발을 위한 새로운 화학 구조를

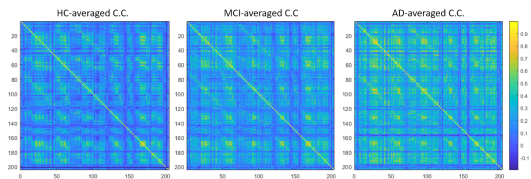


그림 8. 각 그룹으로부터 계산된 fNIRS 채널 사이의 상관관계
Fig. 8. Averaged calculated correlation matrix between 204 fNIRS channels from each participant's activation data.

예상 및 디자인이 가능한데, 이는 프로그램이 이미 오랫동안 쌓인 학습데이터로부터 많은 특징을 학습하고 이를 인간의 통찰력에 가깝게 활용했기에 가능한 일이다. 컴퓨팅 리소스가 크게 발전함에 따라 오늘날 기계 학습은 분류를 위해 고려할 요소를 미리 프로그래밍하지 않고 자체적으로 학습하는 강력한 분류 도구가 되었다.

‘3. 기능적 연결’에서 구한 데이터 세트를 사용하여 머신 러닝 기반 분류를 수행하여 참가자의 데이터를 본래 속해 있던 그룹에 속할 수 있도록 분류를 진행했다. 이때 인공 신경망 (artificial neural network, ANN)을 학습 모델로 사용하였다.

ANN은 계층과 계층을 구성하는 노드로 구성된 간단한 학습 모델이다. 샘플 데이터를 한 번에 여러 노드로 분산시킴으로써 각 계층은 분리된 데이터를 포함하는 노드에 ‘가중치’를 추가 및 제거하여 많은 분석 및 분류를 시도 할 수 있다. ‘좋은 훈련’의 경우 데이터가 한 계층을 거친 후 출력이 가중치가 추가되어 중요한 특징이 강조되는 일부 변화가 나타난다. ANN의 계층을 겹치면 겹칠수록 다른 관련 데이터 유형을 판단하는 데 적용 가능한 더 중요한 특징을 얻을 수도 있다.

그림 9.에서 볼 수 있듯, 본 연구진은 입력 데이터

에서 ‘특징’을 찾는 방법을 도입하였다. 계층 ‘n’을 구성하는 노드를 보면 노드를 향해 들어오는 세 가지 입력력을 볼 수 있다. 각 입력은 가중치 (w_1, w_2)로 수정되어 레이어 ‘n’에 대한 입력의 영향을 조절한다. 편향 b 또한 a 값에 영향을 끼쳐 노드를 활성화 또는 비활성화 하는 데에 기여한다. 이 합산 ‘a’는 (5)에 나타나 있다. 합산 ‘a’가 계층 ‘n’의 뉴런에 삽입되면 ‘a’는 활성화 함수 ‘h’를 거친다. 활성화 함수는 집계된 입력 ‘a’를 뉴런 출력 y 로 변경하는 변환 함수로, 식 (6)에서 볼 수 있듯, 활성화 함수의 결과는 집계된 입력 a 에 따라 노드를 켜고 끌 수 있다. (7) 즉, 학습 데이터의 중요한 기능만 생존 할 수 있으며, 이는 데이터 세트뿐만 아니라 가중치, 편향, 계층의 수 및 잘 맞는 활성화 조건에 의해 달성 될 수 있다. 식 (8)은 ReLU (Rectified Linear Unit) 함수, 즉 이전 레이어 노드에서 제공된 음수 값을 제거하는 활성화 함수이고 이 식은 훈련 중 지연되는 정보를 필터링하는 양의 값을 강조 할 수 있다. 마지막으로 식 (9)로 주어진 Softmax 함수는 이전 계층 노드에서 주어진 모든 입력 값을 정규화하여 값의 합계를 1로 구성한다.

본 연구의 경우 데이터 세트는 먼저 병리학적 상태 (HC, MCI 및 AD)별로 그룹화된다. 분류하는 동안 두 그룹이 선택되어 기계 학습 프로세스를 거치고, 이

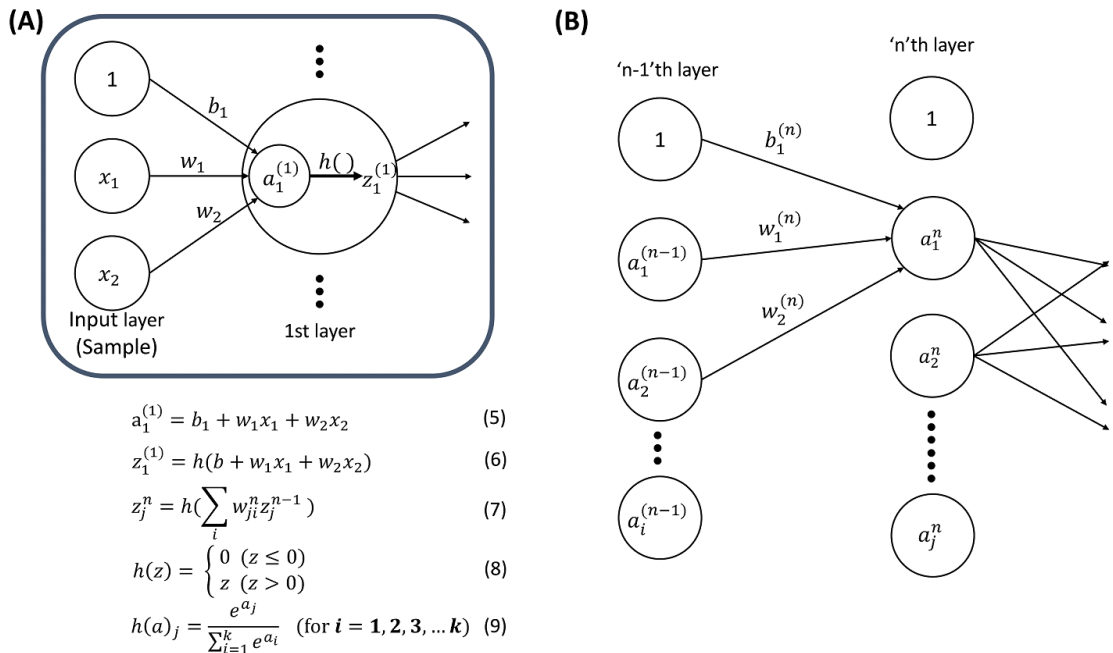


그림 9. 기계 학습에 사용된 수식과 노드 사이의 알고리즘
 Fig. 9. Symbolized diagram of a node consisting one layer in and detailed equations. (A) Diagram of input layer and a node of '1st layer'.. (B) Diagram of 'n-1'th layer and a node consisting 'n'th layer'.

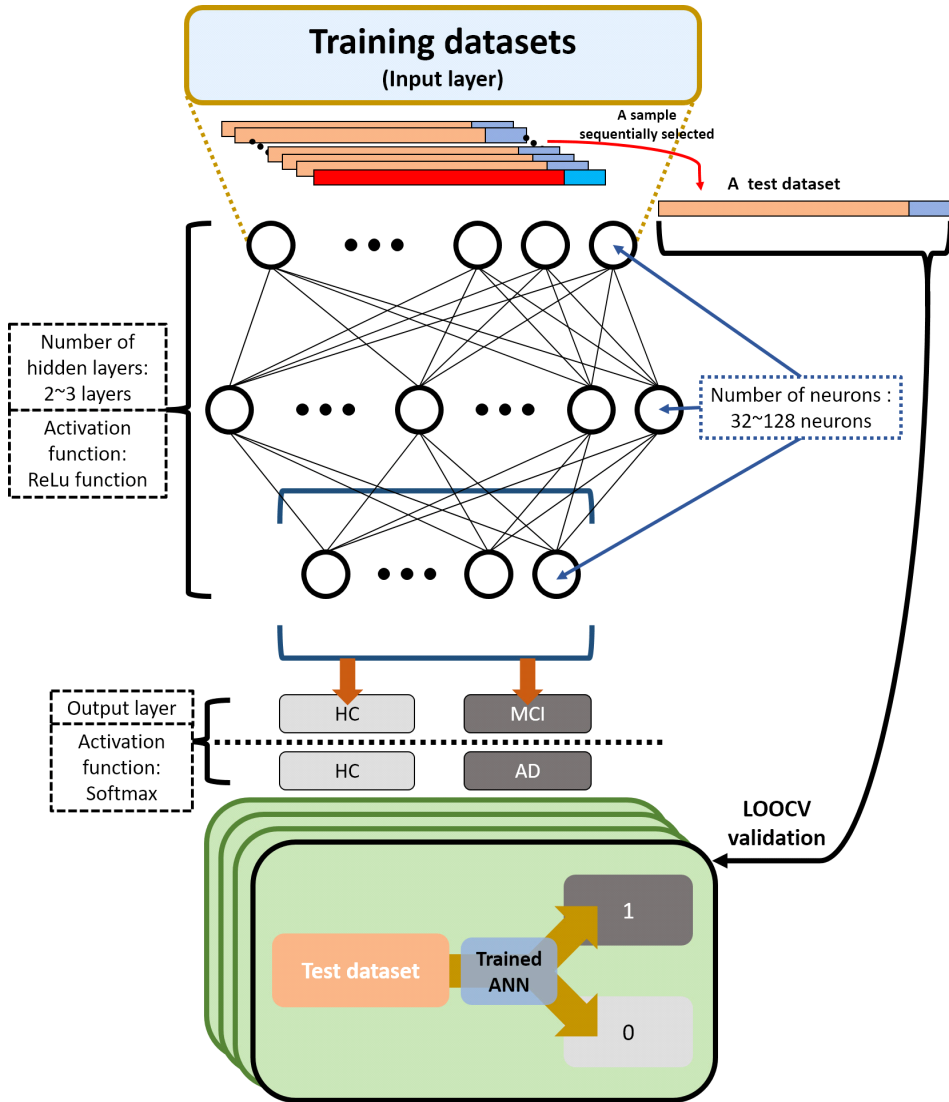


그림 10. ANN 기반 분류 과정
 Fig. 10. Overall illustrated procedure of ANN model based two-class-classification.

때 각 그룹의 데이터들은 학습 / 검증 데이터 세트로 분리된다. 모델의 정확성을 극대화하기 위해 특징 추출 이후 DST 데이터 세트는 DMTS 데이터 세트의 끝에 연결되었다. 이후 얻어진 HC와 MCI 환자, HC와 AD 환자 사이의 분류 결과는 전체 뇌 영역을 다루는 기존 연구들의 결과와 비교를 진행하였다.^[26,27]

ANN을 학습시키기 위해 ANN 학습 모델 중에 가장 최적화 된 조합을 찾기 위해 하이퍼파라미터 조합을 변경하는 시도가 동시에 진행되었다. 단일 실행에 넣은 총 훈련 샘플 수 (batch size), 은닉 계층 수, 계층을 구성하는 노드 수는 훈련 세션 중에 변경 및 채

택되며 훈련 된 모델은 테스트 데이터 세트에 의해 검증되었다. 모델 최적화를 위해 Adam Optimizer가 사용되었고, Softmax 분류기는 모델의 최종 분류 결정을 위해 사용되었다. 표 2는 우리가 제안한 ANN 모델의 최종 구조를 나타낸다.

데이터 세트의 양이 한정되어 있어, 본 연구진은 훈련 된 ANN의 검증 동안 최고의 정확성을 보장하기 위해 LOOCV (leave-one-out cross validation) 방법을 사용하였다. 정상적인 경우에는 문제없이 학습 및 테스트를 실행할 수 있는 일정한 데이터 세트가 보장되면 적절한 양의 데이터 세트를 테스트 세트로 분

표 2. 제한한 ANN 모델의 구조
Table 2. Number of neurons and activation functions for the layers from the ANN model.

ANN Layer	Number of neurons consisting a layer				Activation function
	HC-MCI	HC-AD	MCI-AD	HC-nonHC	
Input layer	71	136	81	84	ReLU
Hidden layer 1	128	128	64	128	ReLU
Hidden layer 2	64	64	32	64	ReLU
Output layer	2	2	2	2	Softmax

리한다. 그러나 LOOCV 방법은 모든 1개의 샘플 데이터를 테스트 데이터 세트로써 분리한 뒤 검증을 진행한다. 이 격리 단계는 모든 데이터가 적어도 한 번 테스트 데이터가 될 때까지 반복되었다. 본 연구의 경우에도 샘플 수가 적어 데이터 세트에서 하나의 샘플을 테스트 데이터 세트로 선택하고 나머지 데이터는 훈련 데이터 세트로 유지하여 ANN 모델을 최적화하였다. 마지막으로 LOOCV 검증 단계는 결과를 2 * 2 혼동 행렬 형식으로 제공하여 분류의 전체 정확도를 보였다. 검증 단계에서 얻은 모든 혼동 행렬들은 이후 하나의 2 * 2 혼동 행렬로 보이기 위해 각 요소들이 각각 산술적으로 더해졌다.

검증 단계는 총 20 번 반복되어 계산된 20 개의 혼동 행렬은 하나의 2 * 2 혼동 행렬로써 나타낼 수 있었다. 본 논문에서는 정확도가 가장 높은 혼동 행렬을 선택하여 제시하였다. 모든 소스 코드는 'Tensorflow' 백엔드와 함께 머신 러닝 라이브러리 'Keras'를 사용하여 Python으로 빌드되었다.^[28]

유사한 실험 분석 결과를 가진 두 개의 출판된 논문은 본 연구에서 얻은 결과 정확도를 비교하기 위해 본문에 직접 언급되었다. Talia, M. 의 논문에서, 연구자들은 소프트 벡터 머신(SVM) 기반 분류를 사용했다.^[26] 이들은 주로 MRI 기반 확산 텐서 이미징(DTI) 지표를 사용하여 데이터를 기록하였다. 관측된 데이터에서 최대 밀도 경로(MDP)를 주요 특징으로 도출하여 AD 분류에 사용하였다. 요약하자면, 그들은 피실

표 3. Talia, M. et al에 의해 수행된 실험의 피실험자 정보
Table 3. Demographics of referenced paper written by Talia, M. et al.

	HC (n = 50)	MCI (n = 113)	AD (n = 37)
Age (years)	72.1±5.9	72.6±7.4	75.7±9.3
Gender (M/F)	22M/28F	70M/43F	21M/16F
MMSE (score)	28.8±1.5	27.8±1.7	23.0±2.0

험자로부터 중요한 신경 경로를 상징하는 특징들을 얻어 분류를 진행하였다.

Siqu, L. et al.에 의해 작성된 논문은 AD의 중증도를 고려하여 환자를 분류하기 위해 ANN 기반 기계 학습을 사용하였다.^[27] 그들은 3D 기반 MRI 및 PET 이미지를 분석하여 주요 특징으로 추출된 관심 영역(ROI)을 찾는 데 중점을 두었다. 그들은 77 명의 정상 대조군, 169 명의 MCI 환자, 65 명의 AD 환자를 대상으로 알츠하이머 병 신경 영상 이니셔티브 (ADNI) 데이터베이스에서 MRI 이미지를 수집하였다.

유사한 조건에서 비교하기 위해 ANN 기반 분석 중에 사용된 동일한 데이터 세트를 사용하여 SVM 기반 분류를 추가적으로 진행하였다. SVM을 사용할 때 데이터 셋을 분류하기 위해 RBF (Radial basis function) 커널을 사용하고 SVM 모델을 구축하기 위해 Python 라이브러리 'Scikit-learn'을 사용하였다.^[29] 전체 분류 결과는 아래와 같다.

표 4는 건강한 대조군과 MCI 및 AD 환자를 포함한 모든 환자를 분류하는 분류 정확도를 보여준다. 표 4에서 본 연구진이 제안한 분류 알고리즘이 가진 근본적인 병리학적 상태를 인식하는 데에 관한 정확도는 88.3 %로 나타났다.

표 5와 6은 건강한 대조군과 환자들을 심각도에 따라 달리 두 군으로 분류한 결과를 보여준다. 이는 본 알고리즘이 표 4에서 보인 결과가 실제 환자들에게 나타나는 특징을 학습하였음을 보이기 위해 수행되었다.

먼저, 전체 정확도를 살펴보면 Talia, M. 의 논문 결과가 분류에서 가장 높은 정확도를 보였다. 그러나 두 개의 ANN 기반 분류를 비교하였을 때, 본 연구팀

표 4. 건강한 대조군과 환자군의 머신러닝 기반의 분류 결과
Table 4. Machine learning based classification result of categorizing HC and nonHC (all patients) group.

HC - nonHC (Maximum)	Overall accuracy (%)	HC classification accuracy (%)	nonHC classification accuracy (%)
Proposed methods	88.3	86.1	89.9

표 5. 대조군과 MCI 환자의 분류 정확도 비교
Table 5. Overall classification performance result, classifying healthy controls and MCI patients. Only maximum accuracy values were written All values are referred from [26, 27].

HC - MCI (Maximum)	Based model	Percent accuracy (%)	Percent sensitivity (%)	Percent specificity (%)
Talia, M. et al	SVM	82.0	80.0	84.6
Siqu, L. et al	ANN	76.9	74.3	78.1
Proposed methods	ANN	80.5	86.2	76.4

표 6. 대조군과 AD환자의 분류 정확도 비교
Table 6. Overall classification performance result, classifying healthy control and AD patients. Only maximum accuracy values were written. All values are referred from [26, 27].

HC - AD (Maximum)	Based model	Percent accuracy (%)	Percent sensitivity (%)	Percent specificity (%)
Talia, M. et al	SVM	79.3	80.0	78.4
Siqu, L. et al	ANN	87.8	88.6	87.2
Proposed methods	ANN	87.8	85.7	89.1

의 ANN은 전체 정확도와 민감도 (sensitivity) 모두에서 상대적으로 높은 성과를 보였다. 민감도는 환자군 내에서 환자를 구분할 수 있는 진단 수행과 직결되기 때문에 진단 분석에서 중요한 요소이다. 그 반대의 경우, 즉 환자군 내에서 환자를 정확히 구별 할 수 없는 상황의 경우, AD 치료의 기회를 놓칠 수 있어, 환자와 의료진 모두에게 치명적인 결과를 낳을 수 있다.

Talia, M. et al의 SVM 기반 분류 결과는 다른 두 ANN 기반 분류를 압도하였다. 그러나 MCI 환자를 MCI 환자로 분류하는 민감도는 우리의 분류 방법에서 가장 높은 점수를 보였다.

HC - AD 분류 결과의 경우 Siqu, L. 등의 ANN 분류와 동일한 점수 인 87.8 %로 최고의 전체 정확도를 얻을 수 있었다. 그러나 이 경우 정상인 그룹에서 정상 상태로 정확하게 판단된 특이도 (specificity) 값은 동일한 특이성 범주의 다른 결과에 비해 높게 나타났다.

표 7은 MCI 샘플을 MCI로 분류하고 AD 샘플을 AD로 분류하는 분류 정확도를 보여준다. 이 과정은 휴대용 fNIRS 장치가 비단 정상인과 환자만을 구분하는 것이 아닌, 환자의 증세 심각도를 판단하는 ‘진단 절차’에 사용될 수 있음을 보여야 한다는 점에서 필수적이다.

위에서 언급하였듯, 본 연구진이 소개한 분류 모델은 WM 관련 작업 동안 나타나는 전전두엽 피질 활성화 패턴을 기반으로 하였다. 전체 뇌 영역을 모니터링하고 휴식 상태에서 뇌 활성화의 차이를 찾는 PET와 MRI를 사용한 다른 참고 문헌의 비교 결과를 고려하면, 우리의 결과는 다른 기성의 스캐너 장치들과 마찬가지로 AD 진단 도구로서 휴대용 fNIRS 장치의 잠재력을 보여주었다고 판단된다. 그러나 데이터 세트의 샘플을 구성하는 참가자의 수가 참고 문헌들에 비해 부족하여 모델의 안정성이 부족하다는 단점이 존재한다. 그럼에도 불구하고 이 점은 향후 더 많은 피실험자를 구하는 방향으로써 실험을 진행한다는 개선 방안을 통해 충분히 극복할 수 있는 단점으로 판단된다.

표 7. MCI 환자군과 AD 환자군의 분류 정확도
Table 7. Machine learning based classification result of categorizing MCI and AD patients group.

MCI - AD (Maximum)	Overall accuracy (%)	MCI classification accuracy (%)	AD classification accuracy (%)
Proposed methods	90.8	96.1	84.9

IV. 고찰

본 연구를 통해 알츠하이머병 환자 인식에 특화된 기능적 연결의 특징과 병리적 진행의 중증도를 추출 및 분류 할 수 있었다. 그 특징을 훈련 데이터 세트로 사용하여 AD에 영향을 받는 인지 상태를 고려, 참가자를 분류하는 인공 신경망을 설계 할 수 있었다. 참고된 문헌의 분류 결과와 비교하였을 때에도 적절한 수준의 정확도를 얻었다. 그러나 분류 알고리즘의 실제 적용을 위해서는 분류 모델의 양적 일반화를 따라야 하나, 본 연구에서는 참가자들로부터 얻은 데이터 부족으로 인해 LOOCV라는 특수한 결과 일반화 과정이 대신 수행되었다. 다시 말해, 안정적인 분류 모델을 구축하고 참가자의 뇌 신호에 대한 기능적 연결의 다양한 사례를 모델이 다루기 위해서는 다양한 인지 상태에서 얻은 많은 양의 학습 데이터가 필요한 상황이다.

그러므로 향후 연구로 의료 분야 진단 방법의 도구로써 효과적인 적용을 위한 알고리즘을 안정화 할 수 있는 최적의 참가자 데이터를 수집하려 한다. 또한, 본 연구진이 제안한 행동 과제를 수행하는 동안 환자의 뇌 활성화 신호를 기록 할뿐만 아니라 환자의 전반적인 인지 상태를 확인하기 위해 자주 사용되는 테스트 배터리 인 SNSB-II와 같은 테스트를 fNIRS 장비를 띄운 채로 수행하는 방안도 고려하고 있다. 테스트에 fNIRS 기반 생체 데이터 분석 결과를 적용하면 참가자의 상태 판단에 관한 정확도를 높이는 데 도움이 될 수 있으며 문제를 해결하는 동안 참가자의 전전두엽 피질 영역을 활성화 할 수 있을 것으로 기대된다.

V. 결론

MRI나 PET와 같은 현재 주로 사용되는 대형 스캐닝 장비로 뇌 전체 분석에서 추출한 데이터를 사용한 다른 연구를 고려하였을 때, 작업 기억 기반의 전전두엽 피질 영역을 관찰하는 휴대용 fNIRS를 이용한 특정 활성화 분석이 AD의 중증도 구분에 효과가 있다

는 본 논문의 아이디어는 참신함과 장점이 있다. 휴대성 덕분에 본 연구진의 방법은 특정 지역을 방문하고 기다리지 않고도 실제 생활에서 더 나은 fNIRS 기기에 대한 응용을 기대할 수 있다. 또한 MRI 및 PET 기반 데이터를 사용하여 다른 참고 문헌과 비교하였을 때 전전두엽 피질의 데이터 만 사용하여 환자로부터 건강한 사람을 분류하는 긍정적인 결과를 얻을 수 있었다.

본 연구는 건강한 참가자(HC)와 MCI 환자를 분류하는 데 80.5 %, 건강한 참가자와 AD 환자를 분류하는 데 87.8 %, 건강한 참가자와 MCI와 AD 환자를 포함한 모든 환자를 분류하는 데 88.3 %의 분류 정확도를 얻을 수 있었다. 또한 MCI 환자와 AD 환자의 분류 정확도는 90.8 %였다. 이러한 결과는 병리학적으로 나뉘어진 각 그룹 간의 기능적 연결성이 병리학적인 상태의 진행에 영향을 받는 유의한 차이가 존재함을 의미한다. 또한, AD에 의해 유도된 뇌의 특정한 활성화 패턴이 작업 기억 기반 작업 중 신경 혈관 상관관계에 의해 표현 될 수 있을 것으로도 예상할 수 있다.

이 결과로부터 본 연구는 휴대용 fNIRS 장치가 AD 진단 도구로서 그 존재뿐만 아니라 병리학적 단계를 편리하고 저렴한 방법으로 감지하는 도구로서의 가능성을 입증한다. 이러한 특성은 누구나 사용자의 상태를 빠르고 정확하게 분석 할 수 있는 접근성 높은 AD 진단 방법의 실현이라는 궁극적인 목표를 뒷받침 할 수 있다.

References

- [1] *The status of population and generation registered by the ministry of public administration and security*, Retrieved Dec., 20, 2020, from <http://27.101.213.4/>.
- [2] Alzheimer's Association Report, "2020 Alzheimer's disease facts and figures," *Alzheimer's & Dementia*, vol. 16, no. 3, pp. 391-460, 2020.
- [3] J. Folch, et al., "Current research therapeutic strategies for Alzheimer's disease treatment," *Neural Plasticity*, pp. 1-15, 2016.
- [4] R. C. Petersen, "Mild cognitive impairment," *N. Engl. J. Med.*, 2011.
- [5] Y. Kang, D. Na, and S. Hahn, "A validity study on the Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) in dementia patients," *J. Korean Neurological Assoc.*, vol. 15, no. 2, pp. 300-308, 1997.
- [6] Y. Kang, S. Jahng, and D. L. Na, "Seoul neuropsychological screening battery, 2nd Ed. (SNSB-II)," *Incheon: Human Brain Research & Consulting Co.*, 2012.
- [7] D. F. Van Wijk, et al., "Increasing the spatial resolution of 3T carotid MRI has no beneficial effect for plaque component measurement reproducibility," *PLOS ONE*, vol. 10, no. 7, 2015.
- [8] W. W. Moses, "Fundamental limits of spatial resolution in PET," *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research, Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 648, Supplement 1, S236-S240, 2011.
- [9] B. Magnin, et al., "Support vector machine-based classification of Alzheimer's disease from whole-brain anatomical MRI," *Neuroradiology*, vol. 51, pp. 73-83, 2009.
- [10] S. Liu, et al., "Multimodal neuroimaging feature learning for multiclass diagnosis of Alzheimer's disease," *IEEE Trans Biomed. Eng.*, vol. 62, no. 4, pp. 1132-1140, 2015.
- [11] Y. Hoshi, "Chapter 7 - Hemodynamic signals in fNIRS," *Progress in Brain Res.*, vol. 225, pp. 153-179, 2016.
- [12] A. A. Phillips, et al., "Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications," *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 36, no. 4, pp. 647-664, 2016.
- [13] G. C. Petzold and V. N. Murthy, "Role of astrocytes in neurovascular coupling," *Neuron*, vol. 5, no. 8, pp. 782-797, 2011.
- [14] S. Brigadoi and R. J. Cooper, "How short is short? Optimum source - detector distance for short-separation channels in functional near-infrared spectroscopy," *Neurophotonics*, vol. 2, no. 2, 2015.
- [15] M. Balconi, "Dorsolateral prefrontal cortex, working memory and episodic memory processes: Insight through transcranial

- magnetic stimulation techniques,” *Neurosci. Bulletin*, vol. 29, no. 3, pp. 381-389, 2013.
- [16] A. Kirova, R. B. Bays, and S. Lagalwar, “Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and alzheimer’s disease,” *BioMed. Res. Int.*, 2015.
- [17] 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, 2001.
- [18] C. Li, J. Zheng, J. Wang, L. Gui, and C. Li, “An fMRI stroop task study of prefrontal cortical function in normal aging, mild cognitive impairment, and alzheimer’s disease,” *Current Alzheimer Res.*, vol. 6, no. 6, pp. 525-530, 2009.
- [19] V. Scarapicchia, C. Brown, C. Mayo, and J. R. Gawryluk, “Functional magnetic resonance imaging and functional near-infrared spectroscopy: Insights from combined recording studies,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 11, no. 419, 2017.
- [20] K. Friston, C. Frith, P. Liddle, and R. Frackowiak, “Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets,” *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 13, no. 1, pp. 5-14, 1993.
- [21] J. Yu, et al., “Prefrontal functional connectivity analysis of cognitive decline for early diagnosis of mild cognitive impairment: a functional near-infrared spectroscopy study,” *Biomed. Optics Express*, vol. 11, no. 4, pp. 1725-1741, 2020.
- [22] A. L. Benton, *Revised Visual Retention Test: Clinical and experimental applications*, 4th Ed., New York: Psychological Corporation, 1974.
- [23] D. T. Delpy, et al., “Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 33, no. 12, pp. 1433-1442, 1988.
- [24] Y. Hoshi, “Chapter 7 - Hemodynamic signals in fNIRS,” *Progress in brain Res.*, vol. 225, pp. 153-179, 2016.
- [25] Y. Hoshi, N. Kobayashi, and M. Tamura, “Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model,” *J. Appl. Physiol.*, vol. 90, no. 5, pp. 1657-1662, 2001.
- [26] M. Talia, et al., “Diffusion weighted imaging-based maximum density path analysis and classification of Alzheimer’s disease,” *Neurobiology of Aging*, vol. 36, pp. S132-S140, 2015.
- [27] L. Siqu, et al., “Early diagnosis of alzheimer’s disease with deep learning,” *IEEE 11th ISBI*, pp. 1015-1018, Beijing, China, 2014.
- [28] F. Chollet, *Keras*, GitHub, Retrieved Nov. 12, 2020, <https://keras.io>.
- [29] F. Pedregosa, et al., “Scikit-learn: Machine learning in Python,” *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 12, pp. 2825-2830, Oct. 2011.

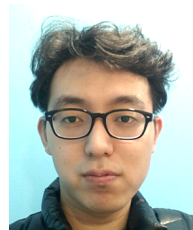
김 보 민 (Bomin Kim)



2018년 2월 : DGIST 이학과 졸업
 2020년 8월 : DGIST 정보통신 융합전공 석사
 2020년 9월~현재 : DGIST 정보통신융합전공 박사과정

<관심분야> BMI, BCI, 기계학습
 [ORCID:0000-0003-2242-7219]

유 진 우 (Jin-Woo Yu)



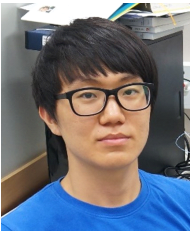
2018년 2월 : DGIST 공학과 졸업
 2018년 3월~현재 : DGIST 정보통신융합전공 통합과정
 <관심분야> BMI, BCI, 기계학습

김 은 호 (Eunho Kim)



2020년 2월 : DGIST 공학과 졸업
2020년 3월~현재 : DGIST 정보통신융합전공 통합과정
<관심분야> BMI, 생체신호처리

임 성 호 (Sung-Ho Lim)



2014년 2월 : 충북대학교 전자공학
학과 졸업
2021년 2월 : DGIST 정보통신
융합전공 통합과정 졸업
<관심분야> BMI, 촉각신호처리,
MIMO, 통신

최 지 웅 (Ji-Woong Choi)



1998년 2월 : 서울대학교 전기
공학과 졸업
2000년 2월 : 서울대학교 전기
공학과 석사
2004년 8월 : 서울대학교 전기컴
퓨터공학부 박사
2004년 9월~2005년 10월 : 서울
대학교 반도체 공동연구소 박사후연구원
2005년 10월~2007년 7월 : Stanford Univ. 박사후연구
원
2007년 8월~2010년 10월 : Marvell Semiconductor 책
임연구원
2010년 10월~현재 : DGIST 정보통신융합전공 교수
<관심분야> 통신공학, 신호처리, BMI, V2X
[ORCID:0000-0001-9109-3860]