

확산 텐서 영상과 뇌척수액을 이용한 파킨슨병의 조기 진단 모델 개발

강신태*, 이욱*, 박병규**, 한경숙*

*인하대학교 컴퓨터정보공학과

**인하대학교 정보전자공동연구소

e-mail: khan@inha.ac.kr

Development of a model for early detection of Parkinson's disease using diffusion tensor imaging and cerebrospinal fluid

Shintae Kang*, Wook Lee*, Byungkyu Park**, Kyungsook Han*

*Department of Computer Science and Engineering, Inha University

**Institute for Information and Electronics Research, Inha University

요 약

파킨슨병은 도파민계 신경이 파괴되는 질병으로 알츠하이머병과 함께 대표적인 퇴행성 뇌 질환으로 병의 진행을 완화시킬 수 있는 치료법이 존재하기 때문에 병의 진단이 굉장히 중요하다. 파킨슨병을 진단하기 위한 과거의 연구는 대부분 단일 생체지표를 이용하는 것이었지만 이러한 방법에는 한계성이 존재한다. 따라서 본 연구에서는 생화학적 생체지표인 뇌척수액 내의 α -synuclein 단백질 수치와 영상학적 생체지표인 확산 텐서 영상의 여러 모수들을 결합한 융합 생체지표를 특징으로 사용하는 파킨슨병 진단 모델을 개발하고 성능을 평가하였다. 10-fold cross validation 에서 모든 성능 지표에 대해 최고 100%를 보였으며, cross validation 의 과적합을 감안하더라도 파킨슨병의 조기진단에 유용하게 사용될 수 있는 가능성을 제시하였다.

1. 서론

파킨슨병 (Parkinson's disease; PD)은 알츠하이머병과 함께 대표적인 퇴행성 뇌 질환으로 뇌의 흑질에 분포하는 도파민의 신경세포가 점차 소실되어 안정떨림, 우울증, 경직, 운동완만 및 자세 불안정성을 보이며 파킨슨성 치매로까지 발전할 수 있다 [1]. 파킨슨병 환자의 증상은 서서히 악화되고 대부분 10 년 정도 지나면 다양한 합병증으로 인하여 사망에 이르게 된다. 파킨슨병을 완치할 수 있는 치료약은 아직 개발되지 않았지만 적절한 조치를 취할 경우 병의 진행을 완화시킬 수 있기 때문에 조기 진단이 굉장히 중요하다 [2].

파킨슨병을 진단하기 위해 가장 많이 사용되는 생체지표 (biomarker)는 뇌척수액 (cerebrospinal fluid; CSF) 내의 단백질 수치와 뇌 영상 데이터이다. 뇌척수액은 뇌와 척수를 순환하는 액체로 호르몬, 노폐물 등의 물질을 운반하는 역할을 하며 여러 연구에서 다양한 신경질환의 진단을 위해 사용되어왔다 [3]. 뇌 질환을 진단하기 위해 일반적으로 많이 사용되는 영상기법으로는 자기공명영상촬영 (magnetic resonance imaging; MRI), 단일현류광자방출단층촬영 (single photon emission computed tomography; SPECT), 양전자방출단층촬영 (positron emission tomography; PET), 확산 텐서 영상 (diffusion tensor imaging; DTI) 등이 있다.

과거의 연구들에서는 단일 생체지표를 사용하여 파킨슨병을 진단하려는 시도가 많았다. 뇌척수액을 사용한 연구에서 밝혀진 바로는 뇌척수액 내의 여러 단백질 중 α -synuclein 수치가 파킨슨병 환자에게서 나타나는 가장 대표적인 병리소견이다 [4]. 하지만 α -synuclein 수치는 파킨슨병 환자는 높은 정확도로 진단할 수 있지만 상대적으로 정상인 (normal control; NC)에 대한 정확도는 낮은 한계성을 가지고 있다. 뇌 영상 데이터를 이용한 연구 [5]는 뇌척수액에 비해 적게 진행되었는데, 이는 본격적인 파킨슨병으로 발전하지 않는 이상 뇌 손상 정도가 정상인과 큰 차이를 보이지 않기 때문이다.

이러한 단일 생체지표의 한계성 때문에 최근 파킨슨병 관련 연구에서는 두 가지 이상의 생체지표를 복합적으로 사용하는 경향이 있지만 높은 정확도를 보이는 진단 기법은 개발되지 않았다. 본 연구는 뇌척수액과 뇌 영상 데이터를 융합한 생체지표를 사용하여 파킨슨병 환자와 정상인을 높은 정확도로 분류할 수 있는 예측 모델을 개발하는 것을 목표로 한다.

예측 모델을 개발하기 위해 기존의 단일 생체지표로 환자의 분류에 우수한 성능을 보인 뇌척수액 내의 α -synuclein 단백질 수치와 확산 텐서 영상을 사용하였다. 위에서 언급한대로 파킨슨병 환자의 뇌는 이차 파킨슨병으로 발전하지 않는 이상 외견상 정상인과 큰 차이가 없기 때문에 일반적인 뇌 영상으로는 두

집단의 분류가 매우 어렵다. 하지만 확산 텐서 영상은 물 분자의 확산 정도를 사용하여 뇌 신경의 연결, 손상 정도 등 뇌 내부에 관한 정보를 얻을 수 있기 때문에 뇌의 외견상 차이가 없더라도 파킨슨병 진단에 유용하게 사용될 수 있다. 실제로 뇌 내에서 물 분자들이 뉴런의 몸체인 축삭(axon)에 수평 방향으로 확산되는 비등방성(anisotropy)을 이용한 확산 텐서 영상은 다른 뇌 질환을 진단하는 연구에서 좋은 성과를 보였다 [6, 7].

본 연구에서는 이러한 융합 생체지표를 사용하여 파킨슨병 환자와 정상인을 구분할 수 있는 예측 모델을 개발하였고 그 성능을 평가했다. 이 논문의 나머지 부분은 확산 텐서 영상의 처리, 예측 모델을 위한 특징을 선별하여 특징 벡터를 구성하는 과정, 모델의 성능 분석 등을 보여준다.

2. 데이터 선정 및 구현 방법

2.1 데이터 선정

본 연구를 위하여 Parkinson's Progression Markers Initiative (<http://www.ppmi-info.org>) 공개 데이터베이스에서 파킨슨병 환자 24 명과 정상인 22 명의 확산텐서 영상과 뇌척수액 정보를 수집하였다. 환자의 평균 연령은 62.3 세이고 정상인의 평균 연령은 62.6 세로 비슷한 연령대로 구성하였으며 두 집단의 DTI 크기도 모두 동일하다 (표 1).

뇌척수액은 동일한 조건에서 추출되지 않으면 수치의 편차가 발생하기 때문에 정확한 비교 분석을 위해 본 연구에서 사용한 뇌척수액 데이터는 동일한 기관(Covance)의 동일인(Peggy Taylor)에 의해 추출된 데이터만을 사용하였다.

<표 1> 46 명의 DTI 데이터

	PD (24 명)	NC (22 명)
평균연령 (세)	62.3 ± 6.7	62.6 ± 8.5
성별 (남/여)	19 / 5	14 / 8
DTI matrix	1044 x 1044	1044 x 1044

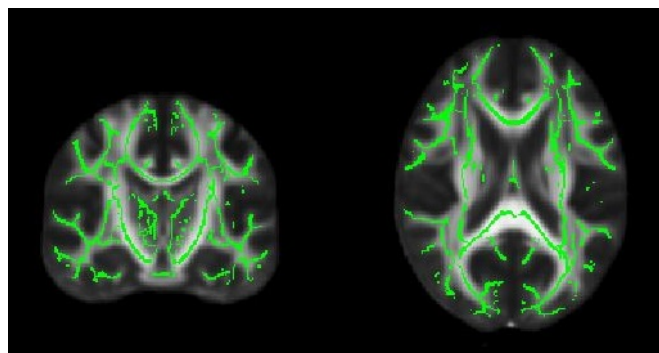
2.2 확산 텐서 영상 처리

수집된 모든 확산 텐서 영상은 FSL (FMRIB software library)을 사용하여 처리되었다. FSL 은 최근 확산 텐서 영상에 관련된 연구에서 많이 사용되는 소프트웨어로 확산 텐서 영상에 관한 다양한 처리를 할 수 있다 [8]. 영상의 전처리 과정으로 촬영 중에 발생하는 미세한 머리의 움직임에 의한 오차와 와전류에 의한 영상의 조정, 정교한 이미지 정합을 위한 두개골의 제거과정이 수행되었다 [9].

뇌 신경은 주로 백질 영역에 섬유화를 이룬 형태로 분포하기 때문에 환자와 정상인의 백질 영역 비교는 본 연구에서 굉장히 중요하다. 하지만 모든 사람들의 뇌는 크기와 모양이 모두 다르고 백질 영역 또한 사람마다 뇌 내에서 차지하는 정도가 모두 다르기 때문에 백질 전체의 직접적인 비교가 불가능하다. 두 집

단의 정확한 비교를 위해서는 같은 영역에서 화적소(voxel) 단위로 비교를 진행해야 하기 때문에 영상 정합 과정과 전체 백질을 대표할 수 있는 영역이 필요하다.

본 연구에서는 FMRIB58_FA 1mm 표준 영상을 사용하여 모든 확산 텐서 영상을 비선형 정합하였고 [10] tract-based spatial statistics (TBSS) 기법으로 모든 사람들의 백질을 대표할 수 있는 skeleton 영상을 생성하였다 [11]. TBSS 는 정합된 모든 뇌의 평균 분할비등방도 (fractional anisotropy; FA)를 계산하여 주변에 비해 특히 높은 값을 보이는 영역을 선택하는 방법으로 skeleton 영상을 생성한다. FA 는 확산 텐서 영상에서 사용되는 대표적인 모수(parameter)로 확산의 비등방성을 0 에서 1 사이의 값으로 표현한다. 그림 1 은 FMRIB58_FA 표준 영상 (배경 뇌 영상)과 TBSS 과정에 의해 생성된 skeleton 영역 (녹색)을 보여준다.



(그림 1) FMRIB58_FA 표준 뇌 영상과 백질 영역을 대표하는 skeleton (녹색)의 중첩 영상

2.3 특징 벡터 구성과 예측 모델 생성

TBSS 과정에서 생성한 skeleton 영역에 해당되는 144,749 개의 화적소에서 FA 값을 얻은 뒤 Relief 알고리즘을 적용하여 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 개의 FA 값을 각각 선별하였다. Relief 알고리즘은 전체 특징들의 성능 기여도를 기준으로 지정수의 특징을 선별해주는 알고리즘이다 [12]. 선별된 FA 값은 모두 예측 모델의 특징으로 사용되었으며 여기에 α -synuclein 수치를 추가하여 특징 벡터를 구성하였다. 이 과정을 환자와 정상인 모두에게 적용하여 10 개의 FA dataset 을 생성하였고 각 dataset 의 전체 특징 수는 (사용된 FA 의 수 + 1)개이다. 즉, 100 FA dataset 의 특징 수 = 101 개이다.

FA dataset 을 생성하는 것과 같은 방법으로 확산 텐서 영상에서 얻을 수 있는 다른 모수인 mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD), mode of anisotropy (MO)에 대한 dataset 도 생성하였다. MD 는 FA 와 함께 자주 사용되는 값으로 세 축에 대한 고유값(eigenvalue)의 평균 $((\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3)$ 으로 계산되고, RD 는 λ_1 을 제외한 평균 $((\lambda_2 + \lambda_3) / 2)$ 으로 구해진다. MO 는 확산텐서의 모양을 결정하는 mode 값을 -1 에서 +1 의 범위로 정의한 값이다 [13]. MD, RD, MO 를 사용한 dataset 도 FA 와 마찬가지로 각각 10 개씩 생성

하여 전체 40 개의 dataset 을 구성하였다.

각 dataset 은 support vector machine (SVM) [14] 모델의 학습 데이터로 사용되었다. SVM 모델 생성을 위해 radial basis function (RBF) 커널을 사용한 C-SVC SVM 을 사용하였고 RBF 커널의 매개변수는 GAMMA = (1/특징 벡터의 수), C = 100 으로 설정했다. 생성된 모든 모델들은 10-fold cross validation 으로 평가되었다.

3. 결과

예측 모델의 성능은 민감도 (sensitivity; SN), 특이도 (specificity; SP), 정확도 (accuracy; ACC), 매튜 상관 관계 계수 (Matthews correlation coefficient; MCC)로 평가 되었으며 사용된 지표의 정의는 다음과 같다.

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (1)$$

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (2)$$

$$\text{Accuracy} = \frac{TP + TN}{TP + FP + TN + FN} \quad (3)$$

$$\text{MCC} = \frac{TP \times TN - FP \times FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}} \quad (4)$$

위 수식에서 true positive (TP)는 환자로 바르게 예측된 실제 환자의 수, true negative (TN)는 정상인으로 바르게 예측된 실제 정상인의 수, false positive (FP)는 환자로 잘못 예측된 정상인의 수, false negative (FN)는 정상인으로 잘못 예측된 환자의 수를 의미한다.

표 2, 3, 4, 5 는 각 모델들의 성능을 보여준다. FA + α -synuclein 모델은 200 개에서 600 개 사이의 화적소를 선별한 경우 가장 좋은 성능을 보인다 (표 2). 이는 Relief 알고리즘을 사용한 경우 볼 수 있는 결과 양상으로 선택된 특징의 수가 줄어들수록 성능이 올라가지만 일정 수 이하로 줄어들면 오히려 성능이 떨어진다. MD + α -synuclein 모델은 환자에 대한 정확도가 정상인보다 높고 (표 3) RD + α -synuclein 모델은 반대로 정상인에 대한 정확도가 더 높다 (표 4). 표 5 는 MO + α -synuclein 모델들의 성능으로 다른 모델들에 비해 전체적으로 높은 성능을 보인다.

<표 2> FA + α -synuclein 모델들의 성능

#voxels	SN (%)	SP (%)	ACC (%)	MCC
100	95.80	95.50	95.70	0.913
200	95.80	100.00	97.80	0.957
300	95.80	100.00	97.80	0.957
400	95.80	100.00	97.80	0.957
500	95.80	100.00	97.80	0.957
600	95.80	100.00	97.80	0.957
700	95.80	95.50	95.70	0.913
800	95.80	95.50	95.70	0.913
900	95.80	95.50	95.70	0.913
1000	95.80	95.50	95.70	0.913

<표 3> MD + α -synuclein 모델들의 성능

#voxels	SN (%)	SP (%)	ACC (%)	MCC
100	95.80	100.00	97.80	0.957
200	95.80	95.50	95.70	0.913
300	95.80	100.00	97.80	0.957
400	100.00	95.50	97.80	0.957
500	100.00	100.00	100.00	1.000
600	100.00	90.90	95.70	0.916
700	100.00	90.90	95.70	0.916
800	100.00	90.90	95.70	0.916
900	100.00	90.90	95.70	0.916
1000	100.00	90.90	95.70	0.916

<표 4> RD + α -synuclein 모델들의 성능

#voxels	SN (%)	SP (%)	ACC (%)	MCC
100	91.70	100.00	95.70	0.917
200	100.00	100.00	100.00	1.000
300	95.80	100.00	97.80	0.957
400	95.80	100.00	97.80	0.957
500	91.70	100.00	95.70	0.917
600	95.80	100.00	97.80	0.957
700	95.80	100.00	97.80	0.957
800	95.80	100.00	97.80	0.957
900	95.80	100.00	97.80	0.957
1000	95.80	100.00	97.80	0.957

<표 5> MO + α -synuclein 모델들의 성능

#voxels	SN (%)	SP (%)	ACC (%)	MCC
100	100.00	90.90	95.70	0.916
200	100.00	95.50	97.80	0.957
300	100.00	100.00	100.00	1.000
400	100.00	100.00	100.00	1.000
500	100.00	100.00	100.00	1.000
600	100.00	100.00	100.00	1.000
700	100.00	100.00	100.00	1.000
800	100.00	100.00	100.00	1.000
900	100.00	100.00	100.00	1.000
1000	100.00	100.00	100.00	1.000

4. 결론

본 연구에서는 24 명의 파킨슨병 환자와 22 명의 정상인의 데이터를 사용하여 파킨슨병을 진단할 수 있는 모델을 개발하였다. 과거의 관련 연구들에서는 단일 생체지표만을 사용하여 병을 진단하였지만 이러한 방법들은 환자에 대한 정확도만 높거나 이차 파킨슨병 환자만 진단이 가능하다는 한계를 가지고 있다. 이러한 점을 해결하기 위해 본 연구에서는 생화학적 생체지표인 뇌척수액 내의 α -synuclein 단백질 수치와 영상학적 생체지표인 확산 텐서 영상의 여러 모수들을 결합한 융합 생체지표를 특징으로 사용하는 파킨

슨병 진단 모델을 개발하고 성능을 평가하였다. 모델의 성능을 평가하기 위해 10-fold cross validation 이 수행되었고 평가 지표로는 민감도, 특이도, 정확도, 매튜 상관 관계 계수가 사용되었다. 모델의 성능은 모든 지표에 대해 최고 100%를 보였다. 이러한 성능은 cross validation 으로 평가된 결과이기 때문에 수행 과정에서 중복된 데이터를 사용하는 cross validation 의 특성상 과적합의 가능성이 있다. 그러나, cross validation 에서의 높은 성능과 기존의 단일 생체지표로 해결할 수 없었던 문제를 융합 생체지표를 사용하여 해결했다는 점은 파킨슨병의 조기 진단에 유용하게 사용될 수 있는 가능성을 제시하였다.

5. 감사의 글

이 논문은 2010 년도 정부 (교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (2010-0020163).

참고문헌

- [1] J. Jankovic, "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 79, pp. 368-376, 2008.
- [2] B. Lars, G. Paul and F. Marc, "Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems," *Trends in Neurosciences*, vol. 36, Issue 9, pp.543-554, 2013.
- [3] D. A. Seehusen, M. M. Reeves and D. A. Fomin, "CSF analysis," *Am Fam Physician*, vol. 68, pp. 1103-1108, 2003.
- [4] S. Min, B. Joshua, M. H. Aneeka, A. C. Kathryn, F. Q. Joseph, R. P. Elaine, G. Douglas, J. Joseph, P. Z. Cyrus, M. K. Hojoong, B. L. James, J. M. Thomas, G. Carmen, K. Un-Jung, C. C. Kevin, W. Yu, A. Jan, G. David and Z. Jing, "Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Parkinson Disease Diagnosis and Progression," *Annals of Neurology*, vol. 69, Issue 3, pp. 570-580, 2011.
- [5] K. B. Mona, C. J. Carmen, P. L. Jan and A. Dag, "A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 78, pp. 254-259, 2007.
- [6] O. Kenichi, M. M. Michelle, A. Marilyn, G. L. Constantine and M. Susumu, "DTI analyses and clinical applications in Alzheimer's disease," *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 26, Suppl. 3, pp. 287-296, 2011.
- [7] P. H. Christopher, "Update on diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease," *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, vol. 17, Issue 2, pp. 215-224, 2009.
- [8] J. Mark, F. B. Christian, E. J. B. Timothy, W. W. Mark and M. S. Stephen, "FSL," *Neuroimage*, vol. 62, Issue 2, pp. 782-790, 2012.
- [9] M. S. Stephen, "Fast robust automated brain extraction," *Human Brain Mapping*, vol. 17, Issue 3, pp. 143-155, 2002.
- [10] L. R. A. Jesper, J. Mark and S. Stephen, "Non-linear registration, aka spatial normalization" *FMRIB Technical Report TR07JA2*, 2006.
- [11] S. M. Smith, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T. E. Nichols, C. E. Mackay, K. E. Watkins, O. Ciccarelli, M. Z. Cader, P. M. Matthews and T.E. Behrens, "Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data," *Neuroimage*, vol. 31, Issue 4, pp. 1487-1505, 2006.
- [12] R. S. Marko and K. Igor, "Theoretical and Empirical Analysis of ReliefF and RReliefF," *Mach Learning*, vol. 53, pp. 23-69, 2003.
- [13] D. B. Ennis and G. Kindlmann, "Orthogonal tensor invariants and the analysis of diffusion tensor magnetic resonance images," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 55, Issue 1, pp. 136-146, 2006.
- [14] S. N. William, "What is a support vector machine?," *Nature Biotechnology*, vol. 24, Issue 12, pp. 1565-1567, 2006.