

Diagnosis of Parkinson's Disease Using Two Types of Biomarkers and Characterization of Fiber Pathways

Shintae Kang[†] · Wook Lee^{**} · Byungkyu Park^{***} · Kyungsook Han^{****}

ABSTRACT

Like Alzheimer's disease, Parkinson's Disease(PD) is one of the most common neurodegenerative brain disorders. PD results from the deterioration of dopaminergic neurons in the brain region called the substantia nigra. Currently there is no cure for PD, but diagnosing in its early stage is important to provide treatments for relieving the symptoms and maintaining quality of life. Unlike many diagnosis methods of PD which use a single biomarker, we developed a diagnosis method that uses both biochemical biomarkers and imaging biomarkers. Our method uses α -synuclein protein levels in the cerebrospinal fluid and diffusion tensor images(DTI). It achieved an accuracy over 91.3% in the 10-fold cross validation, and the best accuracy of 72% in an independent testing, which suggests a possibility for early detection of PD. We also analyzed the characteristics of the brain fiber pathways of Parkinson's disease patients and normal elderly people.

Keywords : Biomarker, Diffusion Tensor Imaging, Parkinson's Disease, Random Forest

두 가지 유형의 바이오마커를 이용한 파킨슨병의 진단과 신경섬유 경로의 특징 분석

강 신 태[†] · 이 옥^{**} · 박 병 규^{***} · 한 경 숙^{****}

요 약

파킨슨병은 뇌의 흑질 영역에서 도파민계 신경이 파괴되는 질병으로 알츠하이머병과 함께 대표적인 퇴행성 뇌 질환이다. 현재까지 병을 완치시킬 수 있는 치료법은 없지만 병의 진행을 완화시킬 수 있는 치료법이 존재하기 때문에 병의 진단이 굉장히 중요하다. 파킨슨병을 진단하기 위한 과거의 연구는 대부분 단일 바이오마커를 이용한 것으로 이러한 방법은 파킨슨병 환자를 높은 정확도로 진단할 수 있지만 정상인에 대한 진단은 상대적으로 낮은 성능의 한계성이 존재한다. 따라서 본 연구에서는 생화학적 바이오마커인 뇌척수액 내의 α -synuclein 단백질 수치와 영상학적 바이오마커인 확산 텐서 영상의 여러 모수들을 결합하여 특징으로 사용하는 파킨슨병 진단 모델을 개발하고 성능을 평가하였다. 진단을 위해 개발된 모든 모델은 10-fold cross validation 성능평가에서 정확도가 최고 91.3%의 높은 성능을 보였으며, test 성능평가에서는 확산 텐서 영상의 모수들 중 FA와 α -synuclein 단백질 수치가 결합된 모델, MO와 α -synuclein 단백질 수치가 결합된 두 모델에서 최고 72%의 정확도 성능을 보여 파킨슨병의 진단에 유용하게 사용될 수 있는 가능성을 제시하였다. 파킨슨병의 진단을 위해 개발된 모델의 영상학적 특징 벡터를 통하여 파킨슨병 환자와 정상인의 신경섬유 경로의 특징을 분석하였다.

키워드 : 바이오마커, 확산 텐서 영상, 파킨슨병, 랜덤 포레스트

1. 서 론

파킨슨병(Parkinson's Disease: PD)은 알츠하이머병과 함

께 대표적인 퇴행성 뇌 질환으로, 뇌의 흑질 영역에 분포하는 도파민계 신경세포가 점차 소실되어 파킨슨병 특유의 증상인 수족 떨림, 경직, 우울증, 운동 완만, 자세 불안정 및 자율신경이상을 보이며 파킨슨성 치매로까지 발전할 수 있다[1]. 파킨슨병은 병의 증상이 서서히 악화되어 대부분 10년 정도 지나면 다양한 합병증으로 인하여 사망에 이르게 되며 환자들은 대부분 60대에 이르러 임상 증상이 나타나기 때문에 60대 이전에 병을 진단하는 것이 중요하다. 파킨슨병을 완치시킬 수 있는 치료법은 아직 개발되지 않았지만

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

[†] 준 회 원 : 인하대학교 컴퓨터정보공학과 석사과정

^{**} 준 회 원 : 인하대학교 컴퓨터정보공학과 박사과정

^{***} 비 회 원 : 인하대학교 컴퓨터정보공학과 박사

^{****} 정 회 원 : 인하대학교 컴퓨터정보공학과 교수

Manuscript Received : July 8, 2014

First Revision : August 14, 2014

Accepted : August 14, 2014

* Corresponding Author : Kyungsook Han(khan@inha.ac.kr)

병의 진행을 완화시킬 수 있는 치료법이 있기 때문에 조기 진단이 매우 중요하다[2]. 대표적인 증상 완화의 치료법에는 뇌 심부자극술(deep brain stimulation), 시상과괴술(thalamotomy), 담창구절단술(pallidotomy)과 시상 하부에 전기자극을 하는 방법들이 있다[3].

파킨슨병을 진단하기 위해 가장 많이 사용되는 바이오마커(biomarker)는 뇌 영상 데이터와 뇌척수액(cerebrospinal fluid: CSF) 내의 단백질 수치이다. 뇌척수액은 뇌실의 맥락층에서 분비되어 뇌와 척수를 순환하는 무색투명의 액체로 외부충격에 대한 완충작용과 호르몬, 노폐물 등의 물질을 운반하는 역할을 하며 여러 뇌 관련 연구에서 다양한 신경 질환의 진단을 위해 사용되어 왔다[4]. 일반적으로 뇌 질환을 진단하기 위한 영상기법으로는 자기공명영상촬영(magnetic resonance imaging: MRI), 단일혈류광자방출단층촬영(single photon emission computed tomography: SPECT), 양전자방출단층촬영(positron emission tomography: PET), 확산 텐서 영상(diffusion tensor imaging: DTI) 등이 있다.

과거의 연구들에서는 단일 바이오마커를 사용하여 파킨슨병을 진단하려는 시도가 많았으며 뇌척수액을 이용한 연구에서 밝혀진 바로는 뇌척수액 내의 여러 단백질 중 α -synuclein 수치가 파킨슨병 환자에게서 나타나는 가장 대표적인 병리소견이다[5]. 하지만 α -synuclein 수치는 파킨슨병 환자를 높은 정확도로 진단할 수 있지만 상대적으로 정상인(normal control: NC)에 대한 정확도는 낮다는 한계성을 가지고 있다. 뇌 영상 데이터를 이용한 연구 [6]는 뇌척수액에 비해 적게 진행되었는데, 이는 이차 파킨슨병으로 발전하지 않는 이상 뇌 손상 정도가 정상인과 큰 차이를 보이지 않기 때문이다.

이러한 단일 바이오마커의 한계성 때문에 최근 파킨슨병 관련 연구에서는 두 가지 유형의 바이오마커를 사용하는 경향이 있지만 높은 정확도를 보이는 진단 기법은 개발되지 않았다. 본 연구는 뇌척수액과 뇌 영상 데이터를 결합한 바이오마커를 사용하여 파킨슨병 환자와 정상인을 높은 정확도로 분류할 수 있는 예측 모델의 개발과 파킨슨병 환자와 정상인의 신경섬유 경로의 비교 분석을 목표로 하였다.

예측 모델을 개발하기 위하여 기존의 단일 바이오마커로 환자의 분류에 우수한 성능을 보인 뇌척수액의 α -synuclein 단백질 수치와 확산 텐서 영상을 사용하였다. 위에서 언급한 대로 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 신경섬유의 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[7, 8].

본 연구에서는 이러한 두 가지 유형의 바이오마커를 사용하여 파킨슨병 환자와 정상인을 구분할 수 있는 예측 모델을 개발하였고 그 성능을 평가했다. 이 논문의 나머지는 확산 텐서 영상의 처리, 예측 모델을 위한 특징을 선별하여 특징 벡터를 구성하는 과정, 모델의 성능 분석, 파킨슨병 환자와 정상인 사이의 신경섬유 경로의 비교 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 37명과 정상인 34명의 확산 텐서 영상과 뇌척수액 내의 α -synuclein 단백질 수치 정보를 수집하였으며 예측 모델의 개발과 성능평가를 위해 training set와 test set로 나누어 연구를 진행하였다. Training set는 파킨슨병 환자 24명의 평균 연령이 62.3세, 정상인 22명의 평균 연령이 62.6세로 비슷한 연령대로 구성하였으며 test set는 파킨슨병 환자 13명과 정상인 12명으로 구성하였다. 정확한 연구 결과를 위해 사용된 확산 텐서 영상의 크기는 두 집단 모두 동일하다(Table 1). 또한, 뇌척수액은 동일한 조건에서 추출되지 않으면 수치의 편차로 인해 정확한 비교 분석을 할 수 없다. 그러므로 본 연구에서 사용한 뇌척수액 데이터는 동일한 기관(Covance)의 동일인(Peggy Taylor)에 의해 추출된 데이터만을 사용하였다.

Table 1. DTI data information used in training and test sets

	Training set		Test set	
	PD (24 명)	NC (22 명)	PD (13 명)	NC (12 명)
평균 연령 (세)	62.3 ± 6.7	62.6 ± 8.5	64.3 ± 11.2	56.5 ± 8.7
성별 (남/여)	19 / 5	14 / 8	8 / 5	7 / 5
DTI matrix	1044 x 1044	1044 x 1044	1044 x 1044	1044 x 1044

2.2 확산 텐서 영상 처리

본 연구를 위해 수집된 모든 확산 텐서 영상은 FSL (Functional magnetic resonance imaging of the brain Software Library)을 사용하여 처리하였다. FSL은 확산 텐서 영상에 관한 다양한 처리가 가능하며 최근 관련된 연구에서 많이 사용되는 소프트웨어이다[9]. 영상의 전처리 과정으로 촬영 중에 발생하는 미세한 머리의 움직임에 의한 오차와 외견류에 의한 영상의 조정, 정교한 이미지 정합을 위한 두개골의 제거과정이 수행되었다[10].

뇌의 신경은 주로 백질(white matter) 영역에 섬유화를 이룬 형태로 분포하기 때문에 파킨슨병 환자와 정상인의 백질 영역 비교는 본 연구에서 매우 중요하다. 하지만 모든

사람들의 뇌는 모양이나 크기가 모두 다르고 백질 영역 또한 사람마다 뇌 안에서 차지하는 정도가 다르기 때문에 백질의 전체 영역에 대한 직접적인 비교가 불가능하다. 두 집단의 정확한 비교를 위해 동일한 영역에서 화적소(voxel) 단위로 비교를 진행해야 한다. 때문에 영상 정합 과정과 전체 백질을 대표할 수 있는 영역이 필요하다.

본 연구에서는 표준 영상(FMRIB58_FA 1mm)을 사용하여 모든 확산 텐서 영상을 비선형 정합하였고[11] TBSS (tract-based spatial statistics) 기법으로 모든 사람들의 백질 영역을 대표하는 skeleton 영상을 생성하였다[12]. TBSS는 정합된 모든 뇌의 평균 분할비등방도(fractional anisotropy; FA)를 계산하여 주변에 비해 특히 높은 값을 보이는 영역을 선택하는 방법으로 skeleton 영상을 생성한다. FA는 확산 텐서 영상에서 대표적으로 사용되는 모수(parameter)로 물 분자 확산의 비등방성을 0에서부터 1 사이의 값으로 표현한다.

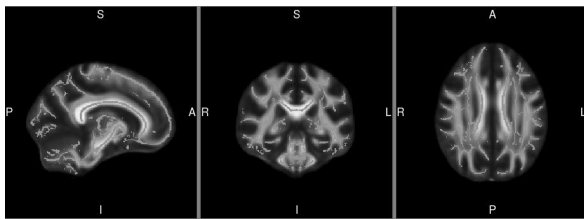


Fig. 1. A standard brain image (FMRIB58_FA) with a skeleton region of white matter (represented in green)

2.3 특징 벡터 구성과 예측 모델 생성

본 연구에서는 최적의 예측 모델을 생성하기 위하여 생화학적 바이오마커인 α -synuclein 단백질의 수치와 영상학적 바이오마커로 사용한 확산 텐서 영상의 여러 모수들을 조합하여 특징 벡터를 구성하였다.

확산 텐서 영상을 통해 얻을 수 있는 모수들에는 물 분자 확산의 비등방성을 표현하는 평균 분할비등방도(fractional anisotropy: FA), 평균 확산성(mean diffusivity: MD), 방산 확산성(radial diffusivity: RD), mode of the anisotropy(MO)가 있다. MD는 FA와 함께 자주 사용되는 값으로 세 축에 대한 고유값(eigenvalue)의 평균 $[(\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3)/3]$ 으로 계산되며, RD는 λ_1 을 제외한 평균 $[(\lambda_2+\lambda_3)/2]$ 으로 구해진다. MO는 확산 텐서의 모양을 결정하는 mode 값을 -1에서부터 +1의 범위로 정의한 값이다[13].

TBSS 과정에서 생성한 skeleton 영역에 해당되는 144,749개의 화적소를 통하여 FA 값을 얻은 뒤 Relief 알고리즘을 적용하여 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000개의 FA 값을 각각 선별하였다. 적용된 Relief 알고리즘은 전체 특징들의 성능 기여도를 기준으로 지정 수의 특징을 선별해주는 알고리즘이다[14]. 선별된 FA 값은 모든 예측 모델에 영상학적 바이오마커의 특징으로 사용되었으며 여기에 생화학적 바이오마커인 α -synuclein 단백질 수치를

추가하여 최종 특징 벡터를 구성하였다. 이 과정을 파킨슨병 환자와 정상인 모두에게 동일하게 적용하여 10개의 FA dataset를 생성하였으며 각 dataset의 전체 특징의 수는 사용된 FA의 수와 α -synuclein 단백질의 수를 더한 것이다. 즉, 100개의 FA 화적소를 사용한 dataset의 총 특징 수는 101개(FA의 수+ α -synuclein 단백질)이다.

FA dataset를 생성하는 것과 같은 방법으로 MD, RD, MO를 사용한 dataset도 각각 10개씩 생성하여 전체 40개의 training dataset를 구성하였으며, 이와 같은 방법으로 training dataset에 중복되지 않는 파킨슨병 환자와 정상인의 data를 사용하여 전체 40개의 test dataset를 구성하였다.

위에서 언급한 대로 영상학적 바이오마커로 사용한 확산 텐서 영상은 여러 모수들이 존재한다. 이러한 모수들(FA, MD, MO, RD) 중 단일 모수와 생화학적 바이오마커인 α -synuclein 단백질 수치를 특징 벡터로 조합하였을 때, 어떤 모수와 α -synuclein 단백질 수치가 결합된 모델이 최적의 결과를 나타내는지 알아보기 위해 모수별 다양한 dataset를 구성하였다.

본 연구의 예측 모델 생성을 위해 Random Forest 기계 학습 기법을 사용하였으며 각 training dataset는 생성된 모델의 10-fold cross validation 성능평가로, test dataset는 test 성능평가를 위해 사용하였다. 10-fold cross validation은 training dataset를 10개의 부분집합으로 나눈 후 1개의 집합을 제외한 나머지 9개의 집합을 학습시켜 나오는 성능지표로 중복된 데이터를 사용하기 때문에 과적합(overfitting)된 성능을 제시할 수 있으며, test는 중복된 데이터를 사용하지 않기 때문에 과적합되지 않은 성능을 보여준다. Random Forest는 Breiman에 의해 개발된 기계 학습 분류 기법으로 트리(tree) 타입의 분류기들을 이용한 앙상블(ensemble) 분류 기법에 속하며 경험적인 객체들을 몇 개의 분류기로 훈련시키고 그 분류기들의 결정을 결합시켜 가장 투표를 통해 비경험적인 객체들을 분류하는 방식이다[15, 16]. 이러한 Random Forest의 특징은 학습의 속도가 빠르며 결정 트리의 수가 늘어날수록 정확도가 높아지는 경향을 가지고 있다는 것이다[16]. Random Forest 기법의 모델 생성을 위한 매개변수는 #trees=30, #features=10으로 설정하였다.

2.4 신경섬유 경로 분석과 관심 영역(ROI)

파킨슨병 환자와 정상인의 뇌에서 신경섬유 경로의 특징을 분석하기 위해 FSL에서 제공하는 PROBTRACKX(probabilistic tracking)를 사용하였다. 확산 텐서 영상의 모수들과 α -synuclein의 단백질 수치를 결합하여 생성된 예측 모델들 중 가장 높은 test 성능을 보인 FA+ α -synuclein 모델의 영상학적 특징 벡터인 800개의 화적소를 seed 영역 Fig. 2로 사용하였으며 7개(Accumbens, Amygdala, Caudate, Hippocampus, Pallidum, Putamen, Thalamus)의 관심 영역(region of interest: ROI)을 좌·우측으로 세분화하여 총 14

개 영역 Fig. 3에 대한 신경섬유 경로를 추적하였다.

본 연구에서 사용한 관심 영역은 Harvard-Oxford Atlas의 subcortical brain region을 사용한 것으로 subcortical brain region은 뇌의 안쪽 부위에 위치해 있어 상대적으로 뇌의 바깥쪽에 위치한 회백질(grey matter)로 구성된 대뇌 피질 영역보다 백질에서의 신경섬유 경로를 분석하기에 적합하다[17].

관심 영역들 중 뇌간과 전뇌 사이에 위치한 시상(thalamus)은 시상상부와 시상하부로 나누어져 있으며, 특히 많은 신경핵으로 이루어진 시상하부는 자율신경과 연결되어 각종 수용기로부터의 신경충격을 대뇌피질로 전달하는 역할을 한다[18]. 파킨슨병의 특징은 뇌의 선조체에서 아세틸콜린이 과도하게 분비되어 추체의로계의 운동신경이 과도한 흥분상태가 된다는 것이다. 이러한 흥분은 시상을 통해 전해지면서 파킨슨병 특유의 부자연스러운 행동과 손발 떨림을 발생시키는 것으로 알려져 있다.

신경섬유 경로 추적은 한 개의 화적소별로 수행되며 화적소와 연결된 모든 신경섬유 경로에 대해 추적한다. seed 영역에서 관심 영역까지 많은 신경들이 섬유화되어 이루어져

있기 때문에 그 구조가 매우 복잡하며 신경섬유 경로를 분석하기에 용이하지 못하다. 이러한 복잡한 구조의 신경섬유 경로를 분석하기 위해 본 연구에서는 seed 영역에서 관심 영역까지 연결된 신경섬유 경로를 수치화시켜 연결된 모든 신경섬유 경로의 수를 구하였다. 신경섬유 경로 분석은 파킨슨병의 예측을 위한 모델 생성에 사용된 파킨슨병 환자 37명과 정상인 34명의 확산 텐서 영상 데이터를 사용하여 진행하였다.

3. 결 과

예측 모델의 성능은 민감도(sensitivity), 특이도(specificity), 정확도(accuracy)로 평가되었으며 사용된 지표의 정의는 다음과 같다.

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN} \tag{1}$$

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{TN + FP} \tag{2}$$

$$\text{Accuracy} = \frac{TP + TN}{TP + FP + TN + FN} \tag{3}$$

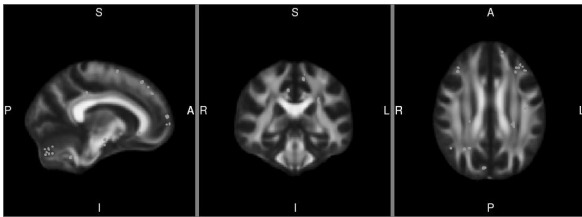


Fig. 2. A standard brain image (FMRIB58_FA) with a seed region (represented in red)

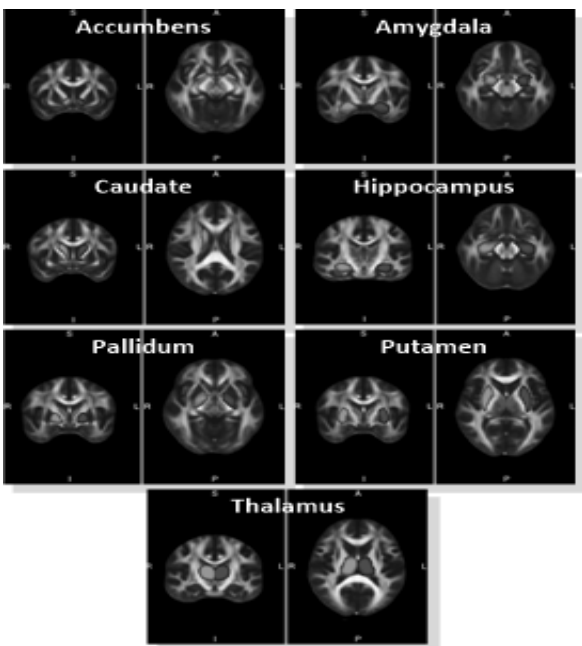


Fig. 3. 14 target ROIs. (Red: left, Green: right)

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.

Table 2와 부록 Tables 1-3은 각 모델들의 10-fold cross validation 성능평가 결과를 보여주며 Table 3과 부록 Tables 4-6은 생성된 모델들에 대한 test 성능평가 결과이다. 본 연구에서 가장 좋은 성능을 보인 FA+α-synuclein 모델의 10-fold cross validation과 test 성능평가 결과(Table 2, 3)는 본문에 기술하였으며 그 외 모델의 성능평가 결과는 부록에 기술하였다.

두 가지 유형의 바이오마커를 통해 생성된 특징 벡터로 개발된 모델들의 10-fold cross validation 성능 분석 결과 400개, 700개, 800개 화적소를 사용한 FA+α-synuclein 모델 (Table 2)과 300개, 400개, 700개, 800개 화적소를 사용한 RD+α-synuclein 모델(부록 Table 3)에서 91.3% 이상의 정확도를 보이며 두 개의 모델이 비슷한 화적소 대역에서 높은 성능을 보였다. 또한, 400개, 700개, 900개, 1000개 화적소를 사용한 MD+α-synuclein 모델(부록 Table 1)과 100개, 300개, 400개, 700개, 900개, 1000개 화적소를 사용한 MO+α

-synuclein 모델(부록 Table 2)에서 91.3% 이상의 정확도를 보이며 비슷한 화적소 대역에서 높은 결과를 보였다.

모델들의 test 성능평가에서 MD+ α -synuclein 모델과 RD+ α -synuclein 모델은 비교적 낮은 성능을 보였다(부록 Table 4, 6). 반면, FA+ α -synuclein 모델(Table 3)과 MO+ α -synuclein 모델(부록 Table 5)에서는 최고 72%의 좋은 성능을 보였다. 900개 화적소를 사용한 MO+ α -synuclein 모델은 민감도가 92.3%로 높은 성능을 보이지만 특이도는 50%로 상대적으로 낮은 결과를 보였다(부록 Table 5). 800개 화적소를 사용한 FA+ α -synuclein 모델의 민감도는 76.9%로 900개 화적소를 사용한 MO+ α -synuclein 모델의 민감도보다 낮은 성능을 보이지만 특이도는 66.7%로 높은 성능을 보였다(Table 3). 이러한 모든 성능지표 결과를 볼 때 900개 화적소를 사용한 MO+ α -synuclein 모델보다 800개 화적소를 사용한 FA+ α -synuclein 모델이 안정적인 예측 성능 결과를 보였다.

또한, 800개의 화적소를 사용한 FA+ α -synuclein 모델은 60대 미만의 연령대에서 민감도 100%, 특이도 75%, 정확도 82%의 높은 예측 성능을 보여 퇴행성 뇌 질환인 파킨슨병을 조기에 진단할 수 있음을 보여주었다(Table 4).

Table 2. The performance of a random forest model that used both FA and α -synuclein data in 10-fold cross validation

#voxels	Sensitivity	Specificity	Accuracy
100	87.50%	77.30%	82.60%
200	95.80%	77.30%	87.00%
300	91.70%	81.80%	87.00%
400	95.80%	95.50%	95.70%
500	95.80%	81.80%	89.10%
600	91.70%	86.40%	89.10%
700	95.80%	86.40%	91.30%
800	95.80%	86.40%	91.30%
900	95.80%	81.80%	89.10%
1000	91.70%	81.80%	87.00%

Table 3. The performance of a random forest model that used both FA and α -synuclein data in independent testing

#voxels	Sensitivity	Specificity	Accuracy
100	46.20%	25.00%	36.00%
200	76.90%	25.00%	52.00%
300	69.20%	41.70%	56.00%
400	76.90%	25.00%	52.00%
500	53.80%	41.70%	48.00%
600	76.90%	16.70%	48.00%
700	46.20%	8.30%	28.00%
800	76.90%	66.70%	72.00%
900	69.20%	41.70%	56.00%
1000	46.20%	41.70%	44.00%

파킨슨병 환자와 정상인의 뇌 신경섬유 경로의 비교 분석 결과 시상(thalamus)을 제외한 12개 관심 영역에서 파킨슨병 환자와 정상인의 신경섬유 경로 분포가 평균적으로 비슷한 결과를 보였다(Fig. 4, 5).

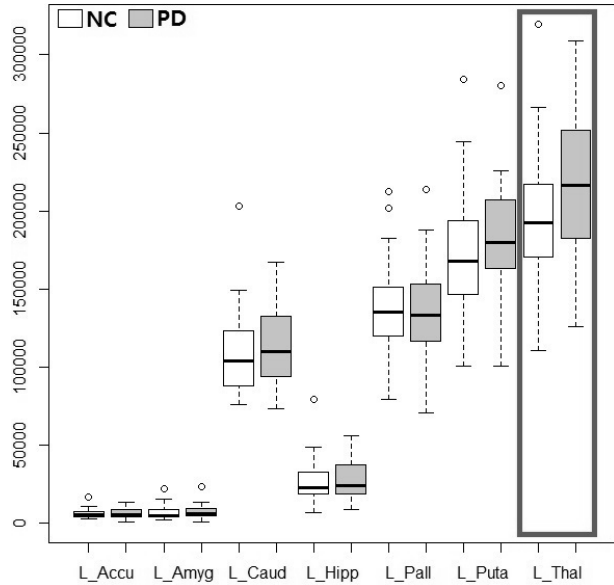


Fig. 4. Distribution chart of fiber pathways in left 7 ROIs. The horizontal axis represents left 7 ROIs and the vertical axis indicates the number of fiber pathways. L_Accu: left accumbens, L_Amyg: left amygdala, L_Caud: left caudate, L_Hipp: left hippocampus, L_Pall: left pallidum, L Puta: left putamen, L Thal: left thalamus

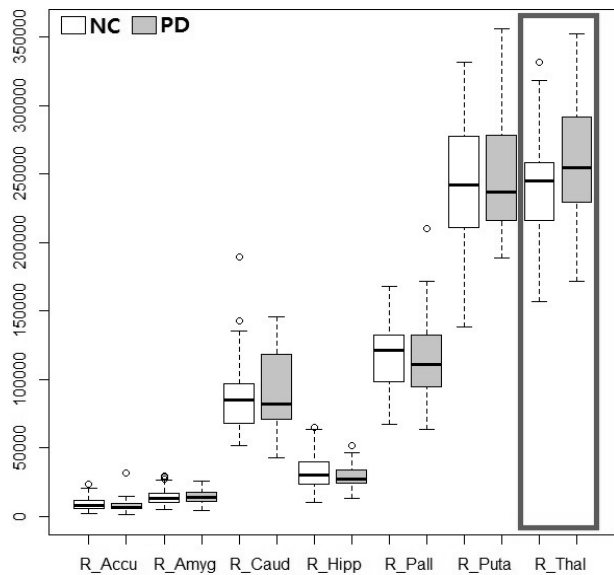


Fig. 5. Distribution of fiber pathways in right 7 ROIs. The horizontal axis represents right 7 ROIs and the vertical axis indicates the number of fiber pathways. R_Accu: right accumbens, R_Amyg: right amygdala, R_Caud: right caudate, R_Hipp: right hippocampus, R_Pall: right pallidum, R Puta: right putamen, R Thal: right thalamus

Table 4. Prediction results of using FA values in 800 voxels and α -synuclein data in two age groups. All 6 PD patients were correctly predicted, and 6 out of the 8 NC in 40-50's were correctly predicted

연령	Actual		Predicted	
	PD	NC	PD	NC
40대	1	2	1	2
50대	2	6	2	4

그러나 파킨슨병의 증상과 연관이 있는 시상까지의 신경섬유 경로의 분포는 파킨슨병 환자의 평균 신경섬유 연결수(좌측 시상: 216,707, 우측 시상: 262,138)가 정상인의 평균 신경섬유 연결수(좌측 시상: 196,163, 우측 시상: 240,846)보다 많으며, 이는 정상인보다 파킨슨병 환자에게 시상까지 도달하는 신경섬유 경로들이 더 많이 형성되어 있다는 것을 의미한다(Fig. 6). 이 분석에 대한 통계적 유의성을 알아보기 위해 좌·우측 시상까지 도달하는 신경섬유의 수를 정상인과 파킨슨병 환자 두 집단으로 나누어 t-검정(t-test)을 수행한 결과, p-value가 좌측 시상에서는 0.058, 우측 시상에서는 0.035이어서, 우측 시상의 신경섬유 데이터를 이용한 두 집단의 비교를 보다 신뢰할 수 있는 것으로 보인다.

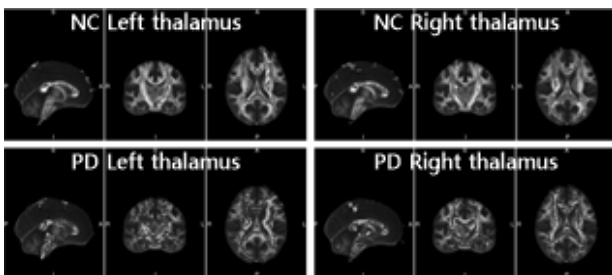


Fig. 6. Fiber pathways of NC(red) and PD(blue)

4. 결론

본 연구에서는 파킨슨병 환자 37명과 정상인 34명의 확산텐서 영상과 뇌척수액 데이터를 사용하여 파킨슨병을 진단할 수 있는 모델을 개발하였으며 파킨슨병 환자와 정상인 사이의 신경섬유 경로를 비교 분석하였다. 단일 바이오마커만을 사용했던 과거의 관련 연구들은 병의 진단에 있어 환자에 대한 정확도만 높거나 이차 파킨슨병 환자만 진단이 가능하다는 한계를 가지고 있었다. 이러한 점을 해결하기 위해 본 연구에서는 생화학적 바이오마커인 뇌척수액 내의 α -synuclein 단백질 수치와 영상학적 바이오마커인 확산텐서 영상의 여러 모수들을 결합하여 특징으로 사용하는 파킨슨병 진단 모델을 개발하고 성능을 평가하였으며 평가 지표로는 민감도, 특이도, 정확도를 사용하였다.

모델의 성능을 평가하기 위해 중복되지 않은 데이터를 각각 training set와 test set로 나누어 10-fold cross validation과 test를 수행하였다. 개발된 모델의 10-fold cross validation 성능은 최고 91.3%의 정확도를 보였으며, test 성능은 MO와 α -synuclein 단백질 수치가 결합된 모델과 FA와 α -synuclein 단백질 수치가 결합된 모델에서 최고 72%의 정확도를 보였다. 특히, 800개의 화적소를 사용한 FA+ α -synuclein 모델의 test 성능은 60대 미만의 연령대에서 정확도 82%와 민감도 100%로 퇴행성 뇌 질환인 파킨슨병을 조기에 진단할 수 있음을 보여주었다. 이러한 test 결과는 데이터의 중복사용으로 얻게 되는 cross validation의 과적합(overfitting)된 성능만을 제시한 과거 연구들과는 다르게 본 연구에서 개발된 진단 모델이 더욱 우수하다는 것을 보여주었다. 또한, 파킨슨병 진단 모델 개발에 사용된 영상학적 바이오마커인 800개의 화적소를 사용한 FA는 파킨슨병 환자들에게만 나타나는 특유의 증상과 연관성이 높은 시상까지 도달하는 신경섬유 경로 비교 결과에서, 정상인보다 파킨슨병 환자에게 신경섬유 경로들이 더 많이 형성되어 있음을 보여주었다. 이러한 신경섬유 경로 분석 결과와 개발된 진단 모델의 높은 test 성능 결과는 본 연구에서 개발된 800개의 화적소를 사용한 FA+ α -synuclein 모델이 향후 파킨슨병의 조기 진단에 유용하게 사용될 수 있으며, 기존의 단일 바이오마커를 사용한 진단 기법의 단점을 두 가지 유형의 바이오마커를 통해 해결할 수 있는 가능성을 제시하였다.

References

- [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] E. Moro, A. E. Lang, "Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis", *Expert Review of Neurotherapeutics*, Vol.6, Issue 11, pp.1695-1705, 2006.
- [4] D. A. Seehusen, M. M. Reeves, and D. A. Fomin, "CSF analysis", *Am Fam Physician*, Vol.68, pp.1103-1108, 2003.
- [5] 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.

- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] M. S. Stephen, "Fast robust automated brain extraction", *Human Brain Mapping*, Vol.17, Issue 3, pp.143-155, 2002.
- [11] L. R. A. Jesper, J. Mark, and S. Stephen, "Non-linear registration, aka spatial normalization", *FMRIB Technical Report TR07JA2*, 2006.
- [12] 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.
- [13] D. B. Ennis, 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] R. S. Marko, K. Igor, "Theoretical and Empirical Analysis of ReliefF and RReliefF", *Machine Learning*, Vol.53, pp.23-69, 2003.
- [15] V. Lepetit, P. Fua, "Keypoint recognition using randomized trees", *IEEE PAMI*, Vol.28, pp.1465-1479, 2006.
- [16] R. O. Duda, P. E. Hart, and D. G. Stork, "Pattern Classification", 2nd ed., Wiley, 2002.
- [17] D. N. Kennedy, N. Lange, N. Makris, J. Bates, J. Meyer, and V. S. Jr. Caviness, "Gyri of the human neocortex: an MRI-based analysis of volume and variance", *Cereb Cortex* Vol.8, pp.372 - 384, 1998.
- [18] S. Murray Sherman, R. W. Guillery, "Exploring the Thalamus", 1st ed., Academic Press, 2000.
- [19] S. T. Kang, W. Lee, B. K. Park, and K. S. Han, "Development of a model for early detection of Parkinson's disease using diffusion tensor imaging and cerebrospinal fluid", *Spring Conference of the KIPS*, pp.753-756, 2014.



강 신 태

e-mail : kkanganbclab@naver.com

2012년 숭실대학교 전산원 정보통신학과 (학사)

2013년~현 재 인하대학교 컴퓨터정보공학과 석사과정

관심분야 : Data Mining, Neuro Image



이 윣

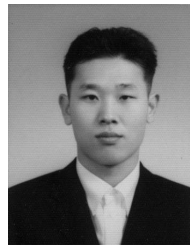
e-mail : wooklee720@gmail.com

2011년 인하대학교 컴퓨터정보공학과 (학사)

2014년 인하대학교 컴퓨터정보공학과 (석사)

2014년~현 재 인하대학교 컴퓨터정보공학과 박사과정

관심분야 : Neuro Image



박 병 규

e-mail : bpark760914@gmail.com

2001년 인하대학교 수학과(학사)

2004년 인하대학교 컴퓨터정보공학과(석사)

2011년 인하대학교 컴퓨터정보공학과(박사)

관심분야 : Bioinformatics, 3D Modeling



한 경 숙

e-mail : khan@inha.ac.kr

1983년 서울대학교 자연대학(학사)

1985년 KAIST 전산학과(석사)

1989년 미국 University of Minnesota Computer Science(석사)

1994년 미국 Rutgers University Computer Science(박사)

2005년 미국 Stanford University Certificate in Computational Genomics

1995년~현 재 인하대학교 컴퓨터정보공학과 교수

관심분야 : 생물정보학, 모델링 및 시뮬레이션, 인공지능

부 록

Table 1. The performance of a random forest model that used both MD and α -synuclein data in 10-fold cross validation

#voxels	Sensitivity	Specificity	Accuracy
100	87.50%	86.40%	87.00%
200	91.70%	86.40%	89.10%
300	91.70%	86.40%	89.10%
400	91.70%	90.90%	91.30%
500	87.50%	81.80%	84.80%
600	95.80%	77.30%	87.00%
700	95.80%	86.40%	91.30%
800	95.80%	77.30%	87.00%
900	87.50%	95.50%	91.30%
1000	100.00%	81.80%	91.30%

Table 2. The performance of a random forest model that used both MO and α -synuclein data in 10-fold cross validation

#voxels	Sensitivity	Specificity	Accuracy
100	100.00%	86.40%	93.50%
200	95.80%	81.80%	89.10%
300	91.70%	90.90%	91.30%
400	95.80%	90.90%	93.50%
500	100.00%	77.30%	89.10%
600	87.50%	81.80%	84.80%
700	95.80%	90.90%	93.50%
800	83.30%	86.40%	84.80%
900	95.80%	86.40%	91.30%
1000	100.00%	86.40%	93.50%

Table 3. The performance of a random forest model that used both RD and α -synuclein data in 10-fold cross validation

#voxels	Sensitivity	Specificity	Accuracy
100	95.80%	81.80%	89.10%
200	91.70%	86.40%	89.10%
300	100.00%	86.40%	93.50%
400	100.00%	86.40%	93.50%
500	95.80%	81.80%	89.10%
600	87.50%	90.90%	89.10%
700	100.00%	86.40%	93.50%
800	91.70%	90.90%	91.30%
900	95.80%	81.80%	89.10%
1000	91.70%	81.80%	87.00%

Table 4. The performance of a random forest model that used both MD and α -synuclein data in independent testing

#voxels	Sensitivity	Specificity	Accuracy
100	46.20%	33.30%	40.00%
200	53.80%	33.30%	44.00%
300	61.50%	25.00%	44.00%
400	69.20%	25.00%	48.00%
500	69.20%	25.00%	48.00%
600	53.80%	58.30%	56.00%
700	69.20%	33.30%	52.00%
800	69.20%	16.70%	44.00%
900	46.20%	33.30%	40.00%
1000	61.50%	16.70%	40.00%

Table 5. The performance of a random forest model that used both MO and α -synuclein data in independent testing

#voxels	Sensitivity	Specificity	Accuracy
100	69.20%	33.30%	52.00%
200	76.90%	0.00%	40.00%
300	76.90%	16.70%	48.00%
400	69.20%	25.00%	48.00%
500	76.90%	16.70%	48.00%
600	84.60%	8.30%	48.00%
700	69.20%	16.70%	44.00%
800	69.20%	25.00%	48.00%
900	92.30%	50.00%	72.00%
1000	61.50%	41.70%	52.00%

Table 6. The performance of a random forest model that used both RD and α -synuclein data in independent testing

#voxels	Sensitivity	Specificity	Accuracy
100	46.20%	66.70%	56.00%
200	69.20%	41.70%	56.00%
300	69.20%	33.30%	52.00%
400	53.80%	25.00%	40.00%
500	69.20%	16.70%	44.00%
600	69.20%	58.30%	64.00%
700	46.20%	16.70%	32.00%
800	53.80%	33.30%	44.00%
900	46.20%	16.70%	32.00%
1000	61.50%	41.70%	52.00%