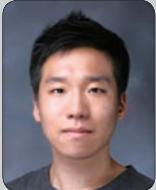


# Persistent Homology를 이용한 뇌 신경망 분석 및 바이오마커 연구

## I. 서론



유재준  
한국과학기술원  
바이오및뇌공학과



예종철  
한국과학기술원  
바이오및뇌공학과



장재승  
분당 서울대 병원



하규섭  
분당 서울대 병원



김은영  
서울대 병원



안용민  
서울대 병원

휴먼 커넥톰 (human connectome)이라고도 불리는 인간의 뇌 신경망 연결성 (brain network connectivity)은 흔히 점 (node)과 선 (edge)으로 그려진 그래프로 표현이 되곤 한다. 이 때, 점은 해부학적인 뇌 영역들의 위치 혹은 신호측정 기기들의 위치로 정해지며 뇌 영역 간의 관계를 대표하는 선을 정할 때는 다양한 방법이 사용된다<sup>[1]</sup>.

대표적으로 사용되는 방식이 각 뇌 영역의 신호들의 상관관계 (correlation)를 측정하여 이를 바탕으로 영역 간 실제 거리 (Euclidean distance)가 아닌 기능적 거리 (functional distance e.g. 1-correlation)를 계산하는 것이다. 즉, 신호간의 상관관계가 크면 영역간의 기능적 거리가 짧다고 해석하는 것이다.

이러한 방식은 실제 신호와 잡음을 구별하기 위하여 필연적으로 기준 값이 필요하다. 일반적으로 점들 사이의 거리를 표현한 연결성 행렬 (connectivity matrix)에서 임의의 임계값 (threshold value)을 기준으로 행렬 값을 버림하여 뇌 신경망 그래프를 구성하는 방식이 사용된다<sup>[1]</sup>.

따라서 최적의 임계값을 정하는 문제는 기존의 신경망 분석에서 아주 중요한 주제 중 하나인데, 이는 임계값을 어떻게 정하냐에 따라 그로 인해 구성되는 신경망 그



래프의 생김새가 바뀌기 때문이다.

이를 해결하기 위해 최적 임계값을 설정하고자 많은 연구들이 이루어졌지만 학계에서 널리 인정되는 방식은 아직까지 존재하지 않는다. 이러한 한계점은 같은 데이터를 바탕으로 분석한 결과가 임계값의 설정에 따라 서로 다르게 해석될 수 있는 여지를 남긴다. 뿐만 아니라 계산된 연결 행렬 값에서 임계값 이하의 값들을 모두 버림으로써 원 신호의 정보를 잃게 되는 근본적인 문제가 발생하게 된다.

이를 극복하기 위해, 우리는 최근 개발된 위상수학 이론을 바탕으로 접근한 신경망 분석 방식을 사용하고자 한다. Persistent 호몰로지는 계산위상수학 (computational topology) 분야에서 함수나 도형의 위상적인 잡음을 신호와 구별하고자 개발된 이론이다<sup>[2]</sup>.

Persistent 호몰로지를 이용한 분석 방법은 뇌 신경망을 표현할 때 임의의 한 임계값이 아닌 모든 임계값을 사용하기 때문에 첫째로 기존의 분석에서 문제가 되는 임계값 설정에 구애받지 않는 장점이 있다. 둘째로 기존의 방식과는 달리 신경망의 위상적인 특성을 계산하여 그 변화를 추적하기 때문에 좀 더 직접적이고 정확한 분석이 가능하다<sup>[1-3]</sup>.

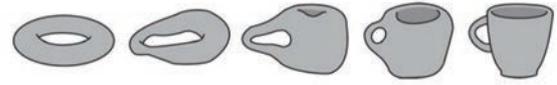
본 글에서는 persistent 호몰로지 이론을 이용한 분석을 소개하기 위하여 2장에서 기본 위상수학 이론과 배경을 설명하고, 3장에서 persistent 호몰로지 분석 방식을 다양한 임상 데이터에 적용한 결과와 기타 응용 이론들을 소개한다. 마지막으로 4장에서 결론 및 연구방향으로 글을 맺는다.

## II. 배경 이론<sup>1)</sup>

### 1. 위상수학의 배경소개

위상수학에서는 임의의 두 가지 공간이 있을 때, 이 공

1) 배경이론은 주로 Edelsbrunner, Herbert, and John Harer. Computational topology: an introduction. American Mathematical Soc., 2010.를 바탕으로 작성되었다.



〈그림 1〉 도넛과 커피컵의 위상동형관계

간들이 서로 위상동형 (homeomorphic)인지를 판단하는 것이 아주 근본적인 문제이다. 널리 알려진 예로 도넛과 커피 잔이 위상동형인 이유는 두 모양이 진흙으로 만들어져 있을 때, 자르거나 붙이지 않고 늘이는 등의 변형을 가하면 서로 같은 모양이 되기 때문이다.

두 공간들이 서로 위상동형이거나 아닌 것을 보여주기 위해서는 둘 사이에 위와 같은 조건을 만족하는 변형에 해당하는 전단 사상 (bijective mapping)의 존재 유무를 증명해야한다. 두 공간들이 위상동형이 아님을 증명하기 위해 전단 사상이 없음을 확인하는 것은 상당히 어려운 문제인데, 따라서 보통 위상동형사상

**Persistent 호몰로지를 이용한 분석 방법을 통하여 뇌 신경망을 보다 효율적으로 이해할 수 있다.**

(homeomorphism)을 거칠 때, 특성이 바뀌지 않으면서 (invariant), 한 공간에서는 만족하지만 다른 공간에서는 만족하지 않는 위상적 특징을 찾는 전략을 택하게 된다.

예를 들어 실선  $R$ 은  $R^2$ 와 위상동형이 아닌데, 그 이유는 실선에서 하나의 점을 지우면 두 개의 끊어진 공간이 나오지만,  $R^2$ 의 경우는 그렇지 않기 때문이다. 이러한 기본적인 성질을 이용하여 위상동형을 증명하는 것은 아주 단순하고 특별한 경우로써 일반적인 방법이 되지 못한다.

따라서 좀 더 유용한 위상적 불변자 (topological invariant)를 찾기 위한 푸앵카레나 베티와 같은 수학자들의 시도로부터 대수적 위상수학 (algebraic topology)이 시작되었다. 이 중 베티는 호몰로지군 (homology groups)을 이용하여 공간들 사이의 관계를 정의하였다. 여기서 호몰로지는 위상공간 속에 존재하는 ‘구멍’들을 의미하며, 서로 위상동형인 공간들은 마찬가지로 각각의 공간에 존재하는 ‘구멍’들 역시 위상동형임이 증명되었으며, 이런 ‘구멍’들 혹은 호몰로지군들을 이용하여 두 공간의 위상 동형 여부를 확인하는 것이 훨씬 다루기 쉽고 계산이 편리하기 때문에 우리는 이를 사용하여 두 공간 사이의 관계를 확인한다.

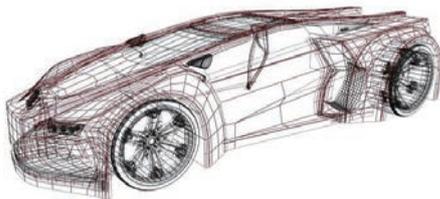
호몰로지군을 정의하는 방법에는 여러 가지가 있으나 그 중 우리는 단체 호몰로지군 (simplicial homology)을 사용한다. 먼저, 단체 호몰로지를 구성하는 단체 복합체를 소개하겠다.

## 2. 단체 복합체 (Simplicial Complexes)

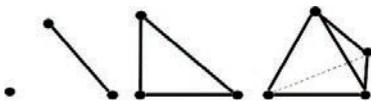
임의의 신경망을 분석하기 위해서는 신경망을 구성하는 요소들을 정의하고 나타낼 수 있어야 하겠다. 일반적으로 뇌 신경망을 분석할 때는 뇌의 각 영역을 점으로 표현하고 영역간의 상호관계를 선으로 단순화하여 나타낸다. 이렇게 위상적인 공간 (topological space)을 단순화하여 수학적으로 표현한 것이 복합체 (complex)이다.

이런 복합체에도 여러 가지가 있으나, 우리가 컴퓨터를 이용하여 분석하기 때문에, 컴퓨터가 계산하기 쉽고 다루기 좋은 점과 선 그리고 삼각형 등의 '조각'을 이용하여 신경망을 단순하게 나타내는 방법을 자주 사용한다. 예를 들어 자동차의 몸체를 디자인할 때, 3D로 컴퓨터에 표현된 것이 여러 삼각형이나 다면체로 구성된 것을 본 적이 있을 것이다.

조각들이 위상적으로 단순하고, 그들 사이의 교집합 혹은 맞닿은 면 (face)이 같은 종류의 낮은 차원 조각들로 나타내어질 때, 이러한 조건을 만족하는 '조각' 다른 말로 '단체 (simplex)'들의 집합을 단체 복합체 (simplicial complex)라고 한다. <그림 3>은 단체(simplex)의 예시이다. 1차원의 단체 (1-simplex)인 선은 두 개의 0



<그림 2> 3D Max를 이용한 자동차 디자인<sup>2)</sup>



<그림 3> 꼭짓점, 선, 삼각형, 사면체

차원 단체 (0-simplex)인 꼭짓점을, 2차원의 단체 (2-simplex)인 삼각형은 세 개의 1차원 단체인 선을, 그리고 3차원의 단체 (3-simplex)인 사면체는 네 개의 2차원 단체인 삼각형을 교집합 즉, 면 (face)로 갖는 것을 볼 수 있다.

그러나 만일 자동차 몸체를 여러 삼각형들의 집합으로 나타낸 결과가 원래의 모양과 크게 달라질 수가 있다면 이는 우리가 원하는 바가 아니다. 다행히도, 단체 (simplex)들로 구성된 위상공간은 단순 복합체와 위상동형사상 (homeomorphism)이 존재하며, 이러한 위상동형사상을 공간의 삼각화 (triangulation)라고 한다. 따라서 우리는 안심하고 뇌 신경망을 단체 복합체로 구성할 수 있다. 그리고 이렇게 다수의 뇌 신경망으로부터 구성된 복합체들이 서로 차이가 있는지 여부를 확인할 때, 앞서 소개한 호몰로지군을 이용할 수 있다.

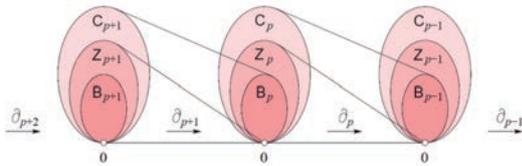
## 3. 호몰로지군 (Homology Groups)

호몰로지군은 위상공간에서 다차원 '구멍'에 대해 다룬다. 이를 다르게 표현하자면, 한 공간에서 공간을 구성하는 원소들끼리 어떤 형태로 이어져 있는지를 보여주는 것이라 생각할 수 있다. 이렇게 원소들의 '이어진 형태'를 통해 위상 공간에서의 '구멍'을 찾는 것이 호몰로지군에서의 접근 방식이 되겠다. 원소들의 '이어진 형태'를 사슬 (chain)이라고 하며 사슬 간에는 경계사상 (boundary mapping)이라는 관계를 갖는다. 이를 사슬 복합체라고 표현하고 다음과 같이 정의한다.

K가 단체 복합체라 할 때, p차원 사슬 (p-chain)은 K에 속하는 p차원 단체들의 합이다. 이를 수식으로 나타내면  $c = \sum a_p \sigma_p$ 와 같으며, 여기서  $\sigma_p$ 는 p차원 단체들이고,  $a_p$ 는 각각의 계수들이다. K의 p차원 사슬들의 집합은  $C_p(K)$ 와 같이 나타낸다. 한편 p차원 단체의 경계(boundary)는 그것의 p-1차원 면들의 합으로 정의된다. p개의 꼭짓점으로 이루어진 p차원 단체  $\sigma = [u_0, u_1, \dots, u_{p-1}]$ 의 경계는 다음

과 같이 나타내며,  $\partial_p \sigma = \sum_{j=0}^{p-1} [v_0, \dots, \hat{v}_j, \dots, v_{p-1}]$  꼭췌모자는  $u_j$ 를 제외하였음을 의미한다. 쉬운 예로, 1차원 단체인 선의 경계는 양단의 0차원 단체인 꼭짓점 두 개의 합으로 이

2) <http://imgarcade.com/1/3d-max-car-design/>



〈그림 4〉 사슬 복합체의 관계도

루어진다. 경계가 없는  $p$ 차원 사슬을 특별히  $p$ 차원 순환 ( $p$ -cycle)이라 하며, 그 집합을  $Z_p$ 라 나타내고  $p$ 차원 사슬로 이루어진 경계들의 집합을  $B_p$ 로 나타낸다. 이 때, 사슬들의 집합을 사슬 복합체 (chain complex)라 하고, 그 관계는 〈그림 4〉와 같이 표현된다.

이 때,  $p$ 차원 ‘구멍’을 나타내는  $p$ 차원 호몰로지군은  $H_p = Z_p/B_p$ 와 같이  $p$ 차원 순환 중  $p+1$ 차원의 경계인 순환을 뺀 몫으로 나타내진다.

예를 들어 생각하면 훨씬 이해가 쉽다. 안이 꽉 채워진 삼각형과 속이 빈 삼각형으로 이루어진 사각형을 생각해 보자. 즉 대각선이 하나 그려져 있는 사각형이 있고 그 중 반이 면으로 채워져 있는 것이다. 1차원 순환들 중, 속이 꽉 채워진 삼각형의 테두리는 2차원 삼각면의 경계이다. 이 경우 해당 순환은 구멍이 아니고, 속이 빈 삼각형의 테두리인 1차원 순환은 구멍을 나타내게 된다. 즉,  $H_1 = Z_1/B_1$ 으로 전체 1차원 순환 중에서 2차원 단체인 삼각형

의 경계였던 1차원 순환을 뺀 몫이 호몰로지군이 되는 것이다.

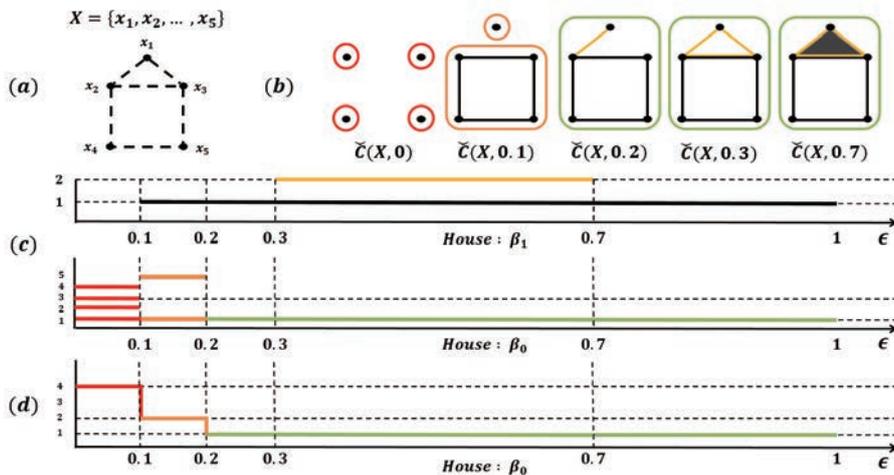
여기서  $p$ 차원 호몰로지군  $H_p$ 의 계수 (rank)를 구하면 이를  $p$ 차원 혹은  $p$ 번째 베티 숫자 ( $p$ th Betti number)라 하고 이것이 곧 위상공간에서의  $p$ 차원 ‘구멍’의 개수와 같다. 예를 들어 0차원 베티 숫자는 위상공간에서 원소들의 덩어리 개수 (number of connected components)와 같으며, 1차원 베티 숫자는 우리가 흔히 생각하는 ‘구멍’ 혹은 경계 없는 순환의 개수 (number of holes or cycles without boundary)와 같다.

이와 같은 방식으로 두 개의 다른 뇌 신경망으로부터 호몰로지군을 계산한 후 비교하여 신경망 간의 차이를 위상적인 특성을 가진 상수로 도출해낼 수 있으며 따라서 보다 직접적인 분석이 가능하다.

#### 4. Persistent 호몰로지군 (Persistent Homology Groups)

영상을 다듬거나 데이터를 후처리하는 과정에서 작은 크기의 특징들은 흔히 잡음으로 분류되곤 한다. 그러나 어떤 신호가 잡음인지를 결정하는 것은 보는 사람의 관점에 따라 달라지기 마련이고, 우리가 그 결정에 동의한다하더라도 의도치 않은 부작용을 가져올 수 있다. 실제로 우리

두 개의 다른 뇌 신경망으로부터 호몰로지군을 계산한 후 비교하여 신경망 간의 차이를 분석할 수 있다.



〈그림 5〉 Persistent Homology의 간단한 예시

가 원하는 신호들은 모든 범위의 크기마다 존재하고 기준 (threshold)이 변화함에 따라 서로 포함하는 관계 혹은 더 복잡한 관계를 갖는다.

예를 들어 많은 연구들이 뇌 신경망을 만들기 위해 각 뇌 영역을 꼭짓점으로 표현하고 영역 간의 연결 관계를 선으로 나타낸다. 이 때 연결 관계의 강도는 영역별 신호의 상관관계 (correlation)가 자주 사용된다. 수많은 연결을 모두 해석하기가 어려우므로 신호의 해석과 시각화의 용이성을 위하여 일정 임계값 (threshold value)을 기준으로 의미 있어 보이는 연결을 남기고 그보다 작은 연결 관계는 잡음으로 처리하여 생략하는 것이 일반적인 분석 방법이다. 이 때 문제는 기준이 될 임계값을 정하는 일반적인 방법이 존재하지 않는다는 것이다. 게다가 임의의 값을 정하더라도 정해진 값에 따라 얻게 될 신경망 그래프의 구성이나 생김새가 바뀌므로 어느 것이 우리가 원하는 뇌 신경망을 제대로 보여주는지 알 수 있는 방법이 없다.

Persistent 호몰로지는 이와 같은 실용적인 문제를 해결하기 위해 연구되었다. 대수적 방법으로 함수나 도형의 위상적인 특징을 측정하여 데이터의 위상적 잡음 (noise) 제거하고자 하는 것이 persistent 호몰로지의 주된 전략이다.

이름에서 유추할 수 있듯이 persistent 호몰로지는 임의의 한 지점이 아닌 전체 임계값의 변화에 따라 호몰로지군의 다차원 구조들이 지속되는 정도 (persistence)를 측정하여 이를 바탕으로 문제에 접근한다. 신경망에 존재하는 임의의 한 구조에 대하여 임계값을 점진적으로 늘리거나 줄였을 때, 그 구조가 상당히 많은 변화 동안 꾸준히 존재한다면 (long persistence), 즉 쉽게 없어지지 않는다면 이는 중요한 구조이고, 약간의 변화만으로 구조가 없어진다면 (short persistence) 이는 위상적 잡음이라고 해석할 수 있겠다.

<그림 5>의 간단한 예시를 살펴보자. (a)와 같은 집 모양의 신경망이 있을 때, 점과 점사이의 거리가 정해지면 (b)와 같이 임계값 ( $\epsilon$ )의 변화에 따라 보이는 신경망의 구성이 바뀌는 것을 볼 수 있으며, 이를 (c)와 같이 지속정도 (persistence)를 바코드 (barcode)로 0차원과 1차원

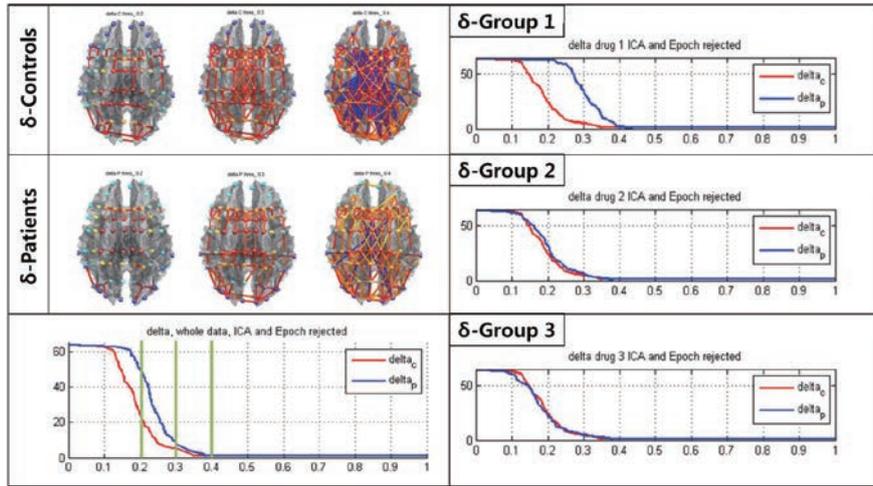
구조의 시작 (Birth)과 끝 (Death)을 표현할 수 있다.  $\beta_0$ 는 0차원 호몰로지군의 바코드를 의미하는 것으로  $\epsilon$ 의 변화에 따라 처음에는 네 개의 군집이 있는 것으로 보이던 신경망이 0.1이 되는 순간 한 개의 큰 군집으로 합쳐지고 새로이 작은 군집 ( $x_1$ ) 하나가 생기는 것을 볼 수 있다. 이 때, 새로 생긴 점은  $\epsilon$ 값이 0.2가 되는 순간 큰 군집에 포함되며 사라진다. 이런 군집의 수를 0차원 베티 숫자의 변화로 계산할 수 있으며, 이를 그래프로 그리면 (d)와 같다. 1차원 바코드는  $\epsilon$ 의 변화에 따라 구멍 (hole)의 변화를 보여주는데, 한 예로  $\epsilon$ 값이 0.3이 되는 순간 빨간색 구멍이 생성되어, 0.7일 때 메꾸어지며 사라지는 것을 확인할 수 있다.

뇌 신경망에 이를 적용하면, 먼저 0차원 호몰로지군의 베티 숫자를 바탕으로 군집의 개수를 계산한다. 그리고 군집 각각이 임계값의 점진적 변화에 따라 얼마나 유지되며 언제 서로 합쳐지는지 (persistence)를 계산하여 신경망의 상호 연결강도를 유추할 수 있겠다. 마찬가지로 1차원 호몰로지군의 지속정도를 바탕으로 각각의 1차원 구멍이 얼마나 유지되는지를 파악하여 다양한 해석을 할 수 있다. 예를 들어 알츠하이머병과 같은 경우 물리적으로 뇌 연결에 공백이 생기기 때문에, 측정된 뇌신호로부터 실제 공백과 잡음으로 생긴 공백을 구별하고, 그 진행 정도를 유추하는 등 persistent 호몰로지를 이용한 분석을 다양한 뇌 연구에 적용할 수 있겠다<sup>[1][3-4]</sup>.

### III. 임상 데이터 적용 결과

#### 1. 재발성 주요 우울증 (recurrent Major Depressive Disorder, recurrent MDD)

재발성 주요 우울증 환자들에게 낮은 자존감과 쾌감상실이 만연하는 것을 흔히 확인할 수 있다<sup>[5]</sup>. 우울증의 경우 정신적 인지적 증상들 외에도 피로감과 두통 등의 육체적인 증상을 동반하기도 한다. 이러한 증상들이 단순히 뇌의 한 영역의 조절장애로 인하여 생긴다기보다는 뇌의 내장상태연결망 (default mode network, DMN)과 같이 전체적인 신경망의 문제로 인하여 생긴다는 연구들이 최근 발표되었다<sup>[6]</sup>.



〈그림 6〉 우울증 환자 및 정상인의 delta 주파수 영역 EEG 데이터에 Persistent Homology 적용한 결과

휴지기 상태 (resting state) DMN은 뇌의 다양한 영역들의 집합으로써, 자기참조적 (self-referential) 정보처리와 밀접한 관계가 있는 것으로 여겨지고 있다. 최근 몇 년간 휴지기 상태 기능성 자기공명영상 (resting state functional Magnetic Resonance Imaging, RS-fMRI)을 이용한 연구들이 목표 지향적인 과제 (goal-directed task)를 수행 시 우울증 환자의 DMN이 정상인에 비해 더 활발히 활동하는 현상을 지속적으로 보고해왔다<sup>7)</sup>. 이는 우울증 환자들이 과제를 수행할 때, 자기 자신에게 침착하여 환자의 뇌가 자기참조적인 활동에서 벗어나 과제에 집중하는 것에 문제가 있는 것을 보여준다고 해석할 수 있다. 하지만 fMRI는 혈류의 산소 농도 의존신호 (blood oxygen level dependent signal, BOLD signal)의 반응을 측정하기 때문에 빠르게 바뀌는 뇌의 인지적 수행속도를 따라가기에는 시간 해상도가 너무 낮다. 따라서 우울증과 같은 뇌와 관련된 정신질환을 연구하는 데에는 좀 더 높은 시간 해상도를 가진 측정 방법이 필요하다.

한편, 뇌전도 (electroencephalography, EEG) 신호는 뉴런의 전기적인 활동을 높은 시간 해상도로 잡아낼 수 있어 뇌 기능 연구에 많이 사용되고 있다. 2010년에는 EEG 신호를 바탕으로 신경망을 분석하여 RS-fMRI

의 결과와 일치하는 결과를 확인하였다는 연구가 발표되었다<sup>8)</sup>. 이런 연구 결과는 우리가 적절한 신경망 분석 기법을 적용한다면 EEG 신호를 통해 빠르게 변하는 뇌 기능 신경망 정보를 높은 시간해상도로 얻을 수 있음을 말해준다.

우리는 서울대 분당병원으로부터 우울증 환자 45명과 정상인 53명의 1000Hz로 샘플링 된 휴지기 상태 64채널 EEG 데이터를 얻어<sup>3)</sup>, 기준값에 좌우되는 기존의 신경망 분석 방법이 아닌, persistent

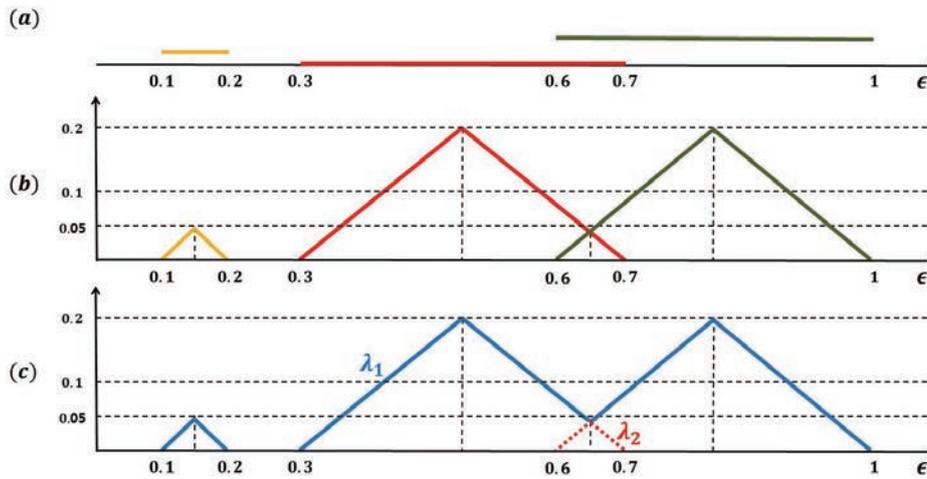
호몰로지를 이용한 신경망 분석을 수행하였다. 〈그림 6〉을 보면, EEG 데이터의 delta 주파수 영역 (0.3~4Hz)에 대한 환자군과 정상군의 평균적인 신경망 변화의 차이를 〈그림 6(d)〉와 같이 0번째 베티 숫자, 즉 군집 개수의 변화로 표현하고 있다.

좌하단의 그래프를 보면 같은 임계값에서 환자군 (파란색)의 그래프가 정상인 (빨간색) 그래프보다 더 위에 있는 것을 볼 수 있다. 좌상단은 좌하단의 녹색 바 위치에서 뇌 신경망을 그린 것으로 여기서도 역시 같은 임계값일 때, 환자의 뇌 신경망 연결 정도가 훨씬 성긴 것(기능적으로

따로 떨어진 군집의 개수가 많음)을 확인할 수 있다. 이는

**적절한 신경망 분석 기법을  
적용한다면 EEG 신호를 통해 빠르게  
변하는 뇌 기능 신경망 정보를 높은  
해상도를 얻을 수 있다**

3) 기기 정보 : Neuroscan device with SynAmp2 64 Quik-Cap



〈그림 7〉 Persistent Landscape의 간단한 예시

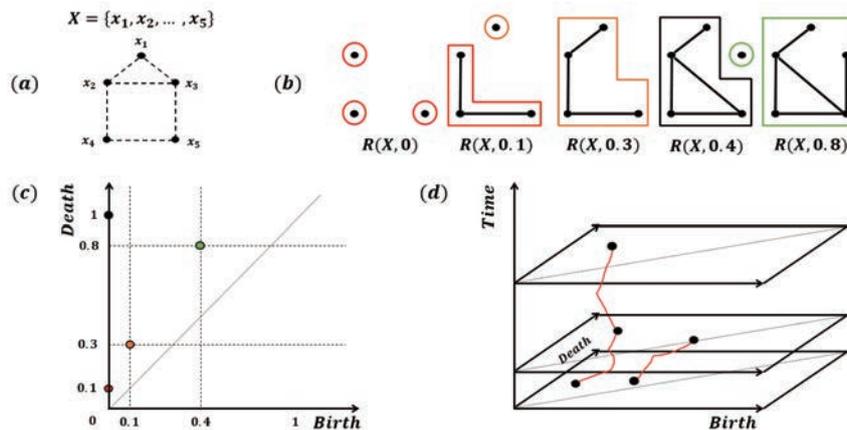
우울증 환자의 뇌 신경망이 정상인에 비해 영역 간 활동이 전반적으로 떨어진다고 해석할 수 있겠다.

뿐만 아니라, 우울증 환자들의 약물 복용 상태에 따라 집단을 나누어 신경망을 확인하였을 때에도 큰 차이를 볼 수 있었다. 이러한 경향들은 EEG의 다섯 가지 다른 주파수 영역 (delta: 0.3 ~ 4Hz, theta: 4 ~ 8Hz, alpha: 8 ~ 13Hz, beta: 13 ~ 30Hz, gamma: 30 ~ 100Hz; 60Hz notched)에서 모두 비슷하게 나타났다. 〈그림 6〉의 우측에서 Group 1은 약물을 처방하지 않고 치료를 진행하는 Drug-free군 그리고 Group 2와 Group 3는 각각 venlafaxine, escitalopram을 처방받은 Drug-treat군이다. Drug-free 군의 환자들은 정상인과 뇌 신경망의

연결성에서 전반적으로 큰 차이를 보이는 반면 약물을 처방한 Drug-treat군은 그래프로 정상인과 차이를 보기가 어려운 것을 확인할 수 있다.

이 결과는 persistent 호몰로지를 적용한 신경망 분석이 단순한 정상인-환자의 비교뿐만 아니라 약물의 효과 여부도 판단할 수 있는 바이오마커로서의 가능성을 보여준다고 할 수 있다.

그래프 혹은 신경망을 이용한 분석에서 기존의 방법들의 어려운 점은 두 가지 그래프가 있을 때, 그 다음을 객관적 혹은 통계적으로 비교가 가능한 수치로 환산하기가 곤란하다는 것이다. persistent 호몰로지를 이용한 분석에서는 이를 해결할 수 있는 도구가 최근 개발되었으며



〈그림 8〉 Persistent Vineyard의 간단한 예시



이를 persistence landscape이라 한다<sup>9)</sup>.

〈그림 7〉에서 볼 수 있듯이 (a)와 같은 바코드로 어떤 그래프나 신경망이 표현되었을 때, 이를 (b)와 같이 높이가 바코드 길이의 절반인 이등변 삼각형을 만든 후, (c)처럼 가장 바깥부분 전경 (landscape)부터 차례로 넓이를 구한다( $\lambda_1, \lambda_2$ ). Persistence landscape이 강력한 이유는 이 landscape의 넓이 값들이 통계에서의 큰 수의 법칙을 따르고 중심극한 (central limit theorem)정리를 만족한다는 것이다. 따라서 우리는 두 가지 신경망에 대하여 landscape의 넓이 값을 구하고 신뢰구간을 계산하거나 t-검정 (t-test)을 시행하여 가설에 대한 p값 (p-value)을 통해 서로를 통계적으로 비교할 수 있게 된다.

이런 성질을 이용하여 우울증 환자와 정상인 집단의 landscape 넓이를 계산하고 t-검정을 수행한 결과 delta ( $p = 0.0295$ ), beta ( $p = 0.0231$ ), 그리고 gamma ( $p = 0.0377$ ) 주파수 영역의  $\beta_0$  landscape 값들에 대하여 통계적으로 유의미한 차이를 확인할 수 있었다. 특히  $\beta_1$  landscape 값의 gamma ( $p = 0.0048$ ) 주파수 영역에서 가장 작은 p값을 가지는 것을 볼 수 있는데, 우울증 환자와 정상인에서의 gamma 영역 EEG 신호의 움직임 차이는 기존의 다른 연구 결과들에서도 일관된 결과가 보고되었다.

이와 같이 기존의 분석 방법으로는 확인이 어려웠던 점을 persistent 호몰로지를 이용한 신경망 분석으로 유의미한 결과를 얻을 수 있었다. 이는 persistent 호몰로지 이론이 뇌 신경망 연구에 있어 강력한 도구가 될 수 있다는 가능성을 제시한다.

## 2. 시간에 따른 뇌 신경망 연결성 변화 (Dynamic Brain Network Connectivity)

최근 인간의 의식이나 인지능력이 뉴런들이 천분의 일 초 단위로 동시에 같이 신경 활동을 하고 떨어지는 과정으로부터 비롯한다는 연구 결과들이 보고되고 있다. 이러한 사실은 꼭 최신 연구 결과가 아니더라도 우리의 뇌가 지금도 끊임없이 계속 내부와 외부 자극에 반응하고 역할

을 수행하고 있는 것을 통해 쉽게 알 수 있다. 뇌 안에서 일어나는 일련의 활동이 시간에 따라 변화하며 환경에 대응하고 있는 것이다.

그러나 기존 대다수의 연구들은 여러 가지 이유로 인해 실험 측정값에 대하여 시공간적으로 평균적인 신경망 연결을 밝히는 것에 집중해왔다. 많은 fMRI 연구들이 서로 관계가 없는 다른 뇌 영역들의 신호들은 측정 시간동안 변함이 없을 것이라는 가정을 바탕으로 연구를 진행하였고, 이를 통해 우리는 뇌의 굼직굼직한 기능적 특성들에 대하여 알 수 있었다<sup>13)</sup>. 다만 한 가지 주목해야할 점은 이들이 모두 복잡한 뇌 신호를 시공간적으로 평균한 특성이란 점이다. 따라서 최근 연구들에서는 뇌 신경망이 기능을 할 때 시간에 따라 그 연결성이 바뀌는 것에 관심을 가지고 뇌 기능의 좀 더 근본적인 특성을 알아내고자 하고 있다<sup>13)</sup>.

**최근 뇌 신경망이 시간에 따라 그 연결성이 바뀌는 것에 관심을 갖고 뇌 기능의 근본적인 특성을 알아내고자 하고 있다.**

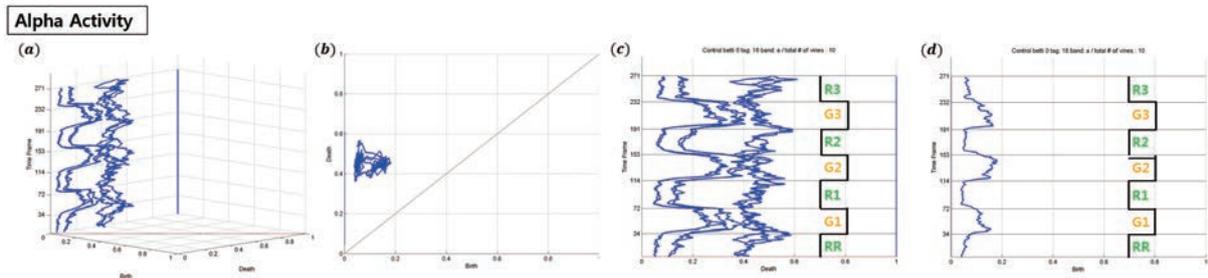
그리고 이러한 경향에 발맞추듯이 최근 시간적 위상변화를 측정하는 새로운 persistent 호몰로지 분석 방법이 연구되었다. persistent vineyard는 계산위상수학 (computational topology)에서

최근 발표된 수학적 방법론으로써 우리는 이 방법을 뇌 신경망의 시간적 기능변화를 측정할 데이터에 적용하여 persistent 호몰로지를 이용한 방법이 뇌 신경망 기능을 연구하는 데 강력한 도구가 될 수 있음을 확인하였다.

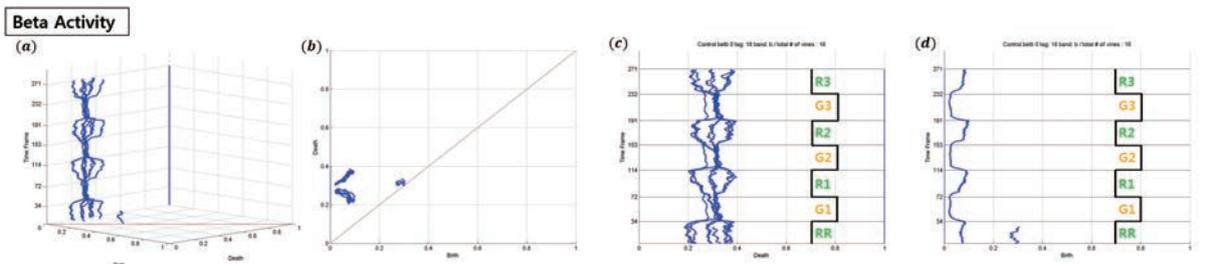
〈그림 8〉에서 볼 수 있듯이 (a)의 복합체가 (b)와 같이 임계값의 증가에 따라 변화한다고 했을 때, 간단히 0차원 호몰로지군인 군집의 변화를 XY 평면으로 나타낼 수 있다. 〈그림 5〉에서는 군집의 변화를 바코드로 표현했으나 여기서는 단순히 바코드의 시작점 (birth)과 끝점 (death)을 좌표평면에 (시작점, 끝점)과 같은 좌표로 표시했을 따름이다. 이런 좌표평면을 persistent 다이어



〈그림 9〉 '휴식-게임'을 반복 수행하는 과제



〈그림 10〉 여러 관점에서 바라본 alpha 주파수 영역에서의 vineyard. (c), (d)의 y축은 시간으로 옆에 수행 과제의 시간대와 맞추어 수평선을 그어 구분이 되도록 표시하였다. (d)에서 Vine이 과제 수행에 따라 비슷하게 변화하는 것을 볼 수 있다



〈그림 11〉 여러 관점에서 바라본 beta 주파수 영역에서의 vineyard. (c), (d)의 y축은 시간으로 옆에 수행 과제의 시간대와 맞추어 수평선을 그어 구분이 되도록 표시하였다. (d)에서 Vine이 과제 수행에 따라 반대로 변화하는 것을 볼 수 있다

그램이라 부른다.

시간에 따라 신경망의 연결성이 바뀌면, 즉, 〈그림 8〉에서 시간이 지나 (a)의 복합체에서 점 사이의 거리가 바뀌고 (b)의 변화 순서가 바뀌면 차례로 (c)의 좌표평면 점의 위치도 달라진다.

Persistent vineyard는 persistent 다이어그램을 시간에 따라 시간 축으로 차곡차곡 쌓아서 좌표평면상의 점들의 시간적 위치 변화를 추적하는 3차원 XYZ 그래프로 변환한 것을 말한다. 여기서 각각의 선들을 포도 줄기(vine)라고 부르며 마치 생긴 모습이 포도 줄기가 올라가는 것처럼 보이기 때문에 저자가 그렇게 명명한 것으로 보인다.

시간이 지나면서 신경망에 속하는 임의의 구조에 위상적인 변화가 생기거나 혹은 그 구조가 신경망 내에서 없어지면, 좌표평면의 점의 위치가 바뀌거나 사라지므로 vine 역시 심하게 꺾이거나 끊어지게 된다. 이런 성질 때문에 persistent vineyard가 시간에 따른 신경망의 위상적인 변화에 민감한 것이다.

우리는 실제 임상 데이터에 적용하여 이를 확인하기 위

해 서울대병원으로부터 정상인 26명의 512Hz로 샘플링된 휴지기 상태 8채널 EEG 데이터를 얻었다<sup>4)</sup>. 건강한 일반인 26명에게 〈그림 9〉와 같이 5분간 휴식 5분간 게임을 하는 블록 패러다임의 과제를 수행하게 하였으며 동시에 EEG를 측정하였다.

뇌 신경망의 시간적 기능변화를 분석하기 위해서 EEG 신호에 30초의 윈도우를 씌워 2초씩 움직여가며 신경망 그래프를 구성하였다 (sliding window approach). Persistent vineyard는 원저자 중 한명이 개발한 Dionysus C++ 라이브러리를 사용하여 계산하였다<sup>3)</sup>.

그 중 한 명에 대한 결과를 〈그림 10〉, 〈그림 11〉에서 볼 수 있다. 이 그림들은 각각 alpha와 beta 주파수 영역의 EEG 신호에 대하여 계산된 신경망들에서 0차원 구조들의 변화를 추적한 0차원 vineyard를 나타낸다.

〈그림 10〉과 〈그림 11〉에서 볼 수 있듯이, 신경망 내의 구조들에 해당하는 점들이 실험이 진행됨에 따라 앞으로 움직인다. 이러한 경향은 26명 중 18명의 데이터에서

4) 기기 정보 : PolyG-I (Laxtha, Korea)



일관되게 관찰되었으며, 특히 alpha와 beta 주파수 영역의 신호에서 확연히 차이가 드러났다.

Beta 영역의 vine들은 휴지기 동안 구조들이 뭉쳐지는 군집의 생성점 혹은 시작점 (birth point)이 늦춰졌으며 게임을 실행할 때는 반대로 시작점이 앞당겨지는 모습을 보였다. Alpha 영역 vine들은 beta 영역의 vine들과는 반대의 경향을 보여주었는데, 휴지기 동안 신경망 내의 구조들의 생성점과 사멸점 (death point)이 모두 앞당겨지는 모습을 보였으며 게임을 수행할 때는 생성점과 사멸점이 모두 늦춰졌다.

0차원 vineyard는 0차원 구조의 변화 즉, 각각의 구조들이 군집으로 뭉쳐지는 변화를 시간에 따라 추적한다. 따라서 vine이 앞당겨진다는 것은 신경망의 구조들이 합쳐지는 시기가 더 빨라졌다는 것을 의미한다. 신경망의 점들 간의 거리가 짧아져서 이러한 현상이 일어나며 이는 신호들의 상관관계가 강해졌다는 것을 뜻하고 결국 신경망의 전반적인 연결 강도가 높아졌다고 해석할 수 있겠다. 그러므로 반대로 이러한 생성점의 시기가 늦춰진다는 것은 신경망의 전반적인 연결 강도가 떨어졌다고 해석할 수 있다.

기존의 EEG 연구에서는 보편적으로 alpha 영역 활동이 눈을 감거나 휴식을 취하는 상태에서 늘어나며 눈을 뜨거나 집중을 한 상태에서 억제된다고 밝히고 있다. 이와 반대로 beta 영역의 활동은 눈을 뜨거나 과제를 수행할 때 늘어나고 휴식을 취할 때 줄어든다.

따라서 alpha 영역의 vine이 피험자가 게임을 수행할 때 생성점이 늦춰지고, 휴식을 취할 때 생성점이 앞당겨지는 것과, beta 영역의 vine이 alpha와는 정반대로 행동하는 것을 볼 때, persistent vineyard가 신경망의 변화를 잘 잡아낸다고 할 수 있겠다. 이렇듯 우수한 일관성은 persistent vineyard가 시간에 따라 변화하는 위상적인 구조들을 직접적으로 추적하여 뇌의 기능적 신경망 연결성 변화를 측정하는데 강력한 방법이 될 수 있음을 시사한다.

## VI. 향후 연구 및 결론

지금까지 persistent 호몰로지를 이용하여 뇌 신경망의 다양한 특성 및 변화를 분석하는 방법에 대해 살펴보았다. 그리고 persistent 호몰로지 이론을 적용하여, 기존의 신경망 연결성을 분석하는 이론들에서 지적되어왔던 최적 임계값 (optimal threshold) 설정에 대한 문제를 해결하였다. 또한 최근 연구들에서 관심이 되고 있는 신경망의 시간적 변화를 측정하는 문제 역시 위상적 변화를 직접 추적하는 persistent vineyard를 이용하여 접근하였다. 앞으로는 좀 더 다양한 임상 데이터와 실험 패러다임을 이용하여, 과제 수행 시 뇌 신경망에서의 변화에 대해 연구를 진행할 계획이다.

### 감사의 글

본 연구는 한국연구재단의 지원으로 수행되었습니다.  
과제 번호 : NRF-2013M3A9B2076548

### 참고 문헌

- [1] Lee H. (2012), Persistent brain network homology from the perspective of dendrogram, IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 31, pp.2267-2277.
- [2] Edelsbrunner, H., & Harer, J. (2010), Computational topology: an introduction, American Mathematical Soc.
- [3] Cohen-Steiner, D. (2006), Vines and vineyards by updating persistence in linear time, In Proceedings of the twenty-second annual symposium on Computational geometry, pp. 119-126, ACM.
- [4] Lee, H. (2014), Hole Detection in Metabolic Connectivity of Alzheimer's Disease Using k-Laplacian, Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention
- [5] American Psychiatric Association. (2013) The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5. bookpointUS.
- [6] Veer, I. M. (2010), Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. Frontiers in Systems Neuroscience, 4.
- [7] Sheline, Y. I. (2009), The default mode network and self-



referential processes in depression. Proceedings of the National Academy of Sciences, 106(6), 1942–1947.

[8] Van de Ville (2010), EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics. Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(42), 18179–18184.

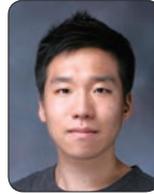
[9] Bubenik, P. (2013). Statistical topological data analysis using persistence landscapes, arXiv

[10] Herrmann C. (2005), Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders, Clinical Neurophysiology, vol. 116, no. 12, pp.2719–2733.

[11] Martini N. (2012), The dynamics of EEG gamma responses to unpleasant visual stimuli: From local activity to functional connectivity, NeuroImage, vol. 60, pp.922–932.

[12] Siegle G.J. (2010), Sustained gamma-band EEG following negative words in depression and schizophrenia, International Journal of Psychophysiology, vol. 75, pp.107–118.

[13] Hutchison, R. M. (2013). Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations, Neuroimage, 80, 360–378.



유재준

- 2011년 2월 한국과학기술원(KAIST) 공학사 (바이오및뇌공학)
- 2013년 2월 한국과학기술원(KAIST) 공학석사 (바이오및뇌공학)
- 2013년 2월~현재 한국과학기술원(KAIST) 박사과정 (바이오및뇌공학)

〈관심분야〉

뇌 연결성 네트워크(Brain Connectivity Network), Persistent Homology, 뇌자도(MEG), 뇌전도(EEG), 기능성 근적외분광신호(fNIRS)



예종철

- 1993년 2월 서울대학교 공학사 (제어공학)
- 1995년 2월 서울대학교 공학석사 (제어공학)
- 1999년 5월 Purdue University 공학박사 (전자공학)
- 2001년 1월~2003년 8월 Philips Research Center 선임연구원
- 2003년 9월~2004년 7월 GE Global Research(뉴욕) X-ray CT Technology Group 선임연구원
- 2004년 9월~2008년 2월 한국과학기술원 조교수(바이오및뇌공학)
- 2008년 3월~2013년 8월 한국과학기술원 부교수(바이오및뇌공학)
- 2013년 9월~현재 한국과학기술원 정교수(바이오및뇌공학)
- 2007년 3월~현재 한국과학기술원 겸임정교수 (전자공학)

〈관심분야〉

의료영상복원 및 신호처리, 압축센싱 알고리즘, 뇌 영상 복원 알고리즘



장재승

- 1997년 2월 서울대학교 의학과 학사
- 2002년 2월 서울대학교 의학석사 (정신과학)
- 2007년 8월 서울대학교 의학박사 (정신과학)
- 2008년 3월~2014년 2월  
분당서울대학교병원 정신건강의학과  
진료교수
- 2014년 5월~ 현재 ACORN 의학연구자문이사
- 2014년 8월~ 현재 동국대학교 의학과 연구교수

〈관심분야〉  
정신약물학, 전기생리학, 응용통계학



김은영

- 2006년 2월 서울대학교 의과대학 학사
- 2011년 2월 서울대학교 의과대학 석사 (정신의학)
- 2011년 3월~현재 서울대학교 의과대학 박사과정  
(정신의학)
- 2008년 3월~2012년 2월 서울대학교병원  
정신건강의학과 전공의
- 2012년 3월~현재 서울대학교 정신건강의학과  
임상강사

〈관심분야〉  
우울증, 조울증, 자살, electrophysiology, molecular  
psychiatry, psychoneuroendocrinology



하규섭

- 1986년 2월 서울의대 졸업
- 1995년 2월 서울대학교대학원 정신건강의학과 박사
- 1994년 3월~현재 서울대학교 의과대학  
정신과학교실 교수
- 2003년 3월~현재 분당서울대학교병원 우울증,  
조울증 클리닉 담당교수
- 2010년~2013년 한국자살예방협회장
- 2010년~2014년 국제조울병학회 부회장
- 2010년~2014년 보건복지부 양극성장애  
중개연구센터장
- 2012년~2014년 보건복지부 우울증, 자살  
중개연구센터장
- 2013년 1월~현재 국립서울병원장

〈관심분야〉  
우울증, 조울증의 임상연구, 약물치료, 인지기능 및  
뇌영상학 연구



안용민

- 1989년 2월 서울대학교 의과대학 학사
- 1993년 2월 서울대학교 의과대학 석사 (정신의학)
- 1999년 2월 서울대학교 의과대학 박사 (정신의학)
- 1997년 5월~1999년 2월  
서울대학교병원 정신건강의학과 임상강사
- 1999년 9월~2002년 11월 을지외과대학 조교수
- 2000년 4월~2001년 2월 경찰병원 객원교수
- 2002년 12월~2005년 9월  
서울대학교 의과대학 조교수
- 2005년 12월~2010년 9월  
서울대학교 의과대학 부교수
- 2010년 10월~현재 서울대학교 의과대학 교수
- 2013년 3월~현재 한국자살예방협회 회장
- 2014년 3월~현재 중앙자살예방센터 센터장

〈관심분야〉  
우울증, 조울증, 자살, electrophysiology,  
molecular psychiatry, animal model,  
psychoneuroendocrinology