



### 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원 저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리와 책임은 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)



의학박사 학위논문

알츠하이머병의 조기진단을 위한  
디지털 바이오마커 연구

Effective Digital Biomarkers for Screening  
Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease

2023년 8월

서울대학교 대학원  
임상의과학과  
류나영

# 알츠하이머병의 조기진단을 위한 디지털 바이오마커 연구

Effective Digital Biomarkers for Screening  
Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease

지도교수 김상윤

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함  
2023년 4월

서울대학교 대학원  
임상의과학과  
류나영

류나영의 박사 학위논문을 인준함  
2023년 7월

위원장 김재용 (인)

부위원장 김상윤 (인)

위원 한문구 (인)

위원 임재영 (인)

위원 윤영철 (인)

## 초 록

**배경:** 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD) 환자는 치매 상태가 되기 이전부터 주관적인 인지저하(subjective cognitive decline, SCD)로 시작하여, 경도 인지장애(mild cognitive impairment, MCI)를 거쳐 치매(dementia)로 순차적 진행과정을 겪는 것으로 알려져 있다. 현재까지 알츠하이머병은 어느 정도 진행이 되면 이를 중단시키거나 되돌릴 방법은 없어 조기에 진단하여 적절한 시기에 약물치료 및 관리를 하는 것이 매우 중요하다. 그러나 알츠하이머병의 진단은 간단하지 않으며, 혈액 및 뇌 영상검사, 뇌척수액 검사 등 때로는 침습적이고 때로는 고가의 진단검사 비용이 들기도 하여 사회적 문제가 되기도 한다. 특히 초기 단계에서는 스스로는 인지저하를 느끼나 검사상 정상으로 나오기에 초기진단 및 중재 시기를 놓치기 쉽다. 인지저하 초기 선별검사 및 예측을 위해 비용적으로 저렴하고, 이용에 편리하며, 정확히 수치화할 수 있는 디지털 바이오마커에 대한 중요성은 점차 커지고 있으나 아직 환자를 대상으로 한 디지털 바이오마커에 관한 임상연구는 부족한 실정이다. 이에 본 연구에서는 인지저하 선별검사에 효과적인 디지털 바이오마커 개발을 위하여 인지저하 환자군의 뇌파(electroencephalography, EEG) 지표를 분석해보고자 하였다. 연구 1에서는 양전자 단층촬영(positron emission tomography, PET) 영상을 이용하여 아밀로이드 병리를 보이는 알츠하이머병 치매 환자군과 아밀로이드 병리가 없는 정상인지 대조군에서의 뇌파를 비교 분석하여 알츠하이머병에서 특징인 뇌파 감별지표에 대하여 알아보았고, 연구 2에서는 전두엽 뇌파 및 시선추적이 가능한 가상현실(virtual reality, VR) 기기를 이용하여 건강 대조군과 비교하여 알츠하이머병 인지저하 군의 뇌파 및 인지기능검사에서

초기 선별지표가 있는지 살펴보았다.

**방법:** 연구 1에서는 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET) 음성인 정상인지 대조군과 양성인 알츠하이머병 치매(dementia) 환자군을 모집하여 이들의 안정된 휴식상태에서 뇌파검사 자료를 수집, 비교분석을 하여 알츠하이머병에서 특징적인 뇌파 지표를 산출하였다. 이후 연령 및 성별을 보정한 정상인지 대조군과 알츠하이머병 치매(dementia) 환자군을 기계학습을 시켜 해당 뇌파 지표가 두 군을 잘 구별하는지 확인하였다. 연구 2에서는 전두엽 뇌파 측정이 가능한 가상현실(VR) 기기를 이용하여 전두엽 및 시지각 기능 관련 과제들(tricky ball with blinking, forward/backward recall, depth perception)을 주관적인지저하(SCD), 경도인지장애(MCI), 초기 알츠하이머병 치매(dementia) 각 군의 환자들에게 적용하여 기기에서 얻어진 뇌파를 분석하였다.

**결과:** 연구 1에서는 총 58명의 정상인지 대조군과 36명의 알츠하이머병 환자들이 모집되었다. 이를 중 뇌파 및 뇌 자기공명영상검사(MRI) 분석이 가능한 모집군을 나이, 성별 보정하여 총 33명씩을 각각 나누어 분석을 시행하였다. 정상인지 대조군과 비교했을 때, 알츠하이머병 환자군의 뇌파에서 상대적인 파워(relative power) 분석에서 전역(global) 세타파 밴드의 파워가 증가하였고 전역 낮은 베타파 및 높은 베타파에서 상대적인 전력(relative power)이 더 증가한 것으로 나타났다. 뇌파에서 얻어진 지표를 이용하여 DLDA (Diagonal Linear Discriminant Analysis) 기계학습을 통해 알츠하이머병과 정상 대조군을 구분하게 했을 때, 파워(power)만 봤을 때는 진단 정확도(accuracy) 90.91%, 민감도(sensitivity)는 87.88%, 특이도(specifity)는 93.94%로 나타났다. 네트워크 지표로만 봤을 때 진단 정확도는 84.85%, 민감도는 75.76%, 특이도는 93.94%였다. 파워와 네트워크 분석법을 함께 사용했을 때는 진단 정확도 93.94%, 민감도는 90.91%, 특이

도는 96.97%로 전반적인 감별 성능이 더 좋아짐을 발견하였다.

연구 2에서는 가상현실(VR) 기기와 연결된 전두엽 뇌파 장치를 이용한 인지기능 과제를 총 108명의 건강 대조군과 주관적 인지저하(SCD), 경도 인지 장애(MCI), 초기 알츠하이머병 치매(AD)를 모집하여 시행하였다. 그 중 총 98명의 뇌파 및 인지기능 과제에서 얻어진 기록을 분석하여 휴식 중 뇌파에서 알파 피크(alpha peak)의 진폭변화가 주관적 인지저하(SCD), 경도 인지 장애(MCI), 초기 알츠하이머병 치매(dementia) 순으로 감소한다는 것을 확인하였고, 안정 시 대비 과제 시행 중 측정한 뇌파의 데시벨 전력 비율(decibel power ratio)은 인지기능 과제 중에는 역순으로 감소한다는 것을 확인하였다.

**결론:** 본 연구에서는 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET)을 이용하여 아밀로이드 병리가 있는 알츠하이머병 환자군과 아밀로이드 병리가 없는 정상 인지 대조군에서 시행한 뇌파를 분석하여 알츠하이머병 환자군에서 세타 및 베타파가 특징적인 뇌파 지표임을 확인하였고, 가상현실(VR)기기와 연결된 전두엽 뇌파로 인지기능 과제를 수행했을 때 알파파 및 베타파에서 알츠하이머병이 건강 대조군과 비교하여 감별점을 가지는 것을 확인하였다. 특히 가상현실(VR) 기기에 연결된 전두엽 뇌파 측정 및 과제 수행만으로도 인지저하를 호소하지 않는 건강 대조군과 비교하여 주관적 인지저하(SCD), 경도 인지 장애(MCI), 초기 알츠하이머병 치매(dementia) 순으로 유의미한 차이가 나는 결과를 보여 이는 알츠하이머병이 진행됨에 따라 뇌의 네트워크 연결성과 효율성이 감소하고, 같은 인지기능 과제를 수행할 때도 더 많은 에너지가 소비된다는 것을 시사한다. 두 연구에서 공통적으로 유의미했던 밴드는 베타파로, 피질의 대사 활성과 긴밀한 연관이 있고 알츠하이머병에 특징적인 밴드이기도 하다.

향후 좀 더 대규모의 장기적 연구가 필요하지만, 이러한 연구 결과들은

비침습적이고 비용적으로 저렴하고, 언제 어디서나 사용할 수 있고 정확히 수치화할 수 있는 뇌파를 이용한 디지털 바이오마커가 알츠하이머병을 조기 진단하는 데에 유용할 수 있음을 시사한다.

**주요어:** 알츠하이머병, 경도인지장애, 주관적인지저하, 뇌파, 기계학습,  
가상현실

**학 번:** 2020-32915

# 목 차

<b>제1장 서 론 .....</b>	<b>1</b>
제1절 알츠하이머병 정의 및 병리 .....	1
제2절 알츠하이머병의 진단 .....	2
제3절 알츠하이머병과 디지털 바이오마커, 그리고 뇌파 .....	5
<b>제2장 본 론 .....</b>	<b>7</b>
제1절 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET) 양성 알츠하이머병 치매에서의 뇌파 감별지표(연구 1) .....	7
1. 연구 대상자 .....	7
2. 아밀로이드 영상검사 .....	8
3. 뇌파 측정 .....	8
4. 뇌파 분석 .....	9
5. 기계학습 분석방법 .....	9
6. 통계적 분석 .....	11
제2절 웨어러블 뇌파 장착 가상현실(VR) 기기에서의 인지저하 뇌파 선별지표(연구 2) .....	13
1. 연구 대상자 .....	13
2. 가상현실(VR) 기기 및 뇌파검사 기기 .....	14
3. 인지기능 과제(tasks) 검사 방법 .....	15
4. 통계적 분석 .....	16

<b>제3장 연구 결과</b>	17
제1절 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET) 양성 알츠하이머병 치매에서의 뇌파 감별지표(연구 1)	17
제2절 웨어러블 뇌파 장착 가상현실(VR) 기기에서의 인지저하 뇌파 선별지표(연구 2)	22
<b>제4장 결론 및 고찰</b>	30
제1절 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET) 양성 알츠하이머병 치매에서의 뇌파 감별지표(연구 1)	30
제2절 웨어러블 뇌파 장착 가상현실(VR) 기기에서의 인지저하 뇌파 선별지표(연구 2)	31
<b>참고문헌</b>	35
<b>Abstract</b>	42

## 표 목 차

[표 1-1] 연구 참가자의 인구 특성 .....	17
[표 1-2] 뇌파 파워 및 네트워크 분석결과 .....	18
[표 1-3] 알츠하이머병과 정상인지 대조군 간 파워 및 네트워크 분석에 대한 기계학습 분류성능 .....	20
[표 2-1] 연구 대상자 특성 .....	22

## 그 림 목 차

[그림 1-1] 뇌 자기공명영상(MRI)와 뇌파 분석 간에 상관관계 .....	21
[그림 2-1] 휴식 상태에서 상대적인 파워 스펙트럼 밀도(PSD) .....	23
[그림 2-2] 인지과제 수행 중 데시벨 전력 비율(decibel power ratio) .....	24
[그림 2-3] 인지과제 수행 중 알파 파워(alpha power) .....	25
[그림 2-4] 인지과제 수행 중 낮은 베타 파워(low beta power) .....	25
[그림 2-5] 인지과제 수행 중 높은 베타 파워(high beta power) .....	26
[그림 2-6] 움직이는 공 추적(tricky ball with blinking) 과제 .....	27
[그림 2-7] 상자 순차기억(forward/backward recall) 과제 .....	28
[그림 2-8] 깊이 지각(depth perception) 과제 .....	29

# 제1장 서 론

## 제1절 알츠하이머병 정의 및 병리

알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)은 퇴행성 뇌신경계 질환이며, 인지기능에 영향을 미치는 치매의 약 60-70%를 차지하는 가장 흔한 원인이다.<sup>1</sup> 알츠하이머병은 신경병리학적으로 아밀로이드-베타(A $\beta$ )의 세포 외 침착과 타우 단백질의 세포 내 축적으로 특징지어진다. 또한, 혈관 병리학과 신경 염증과 같은 다른 기전들도 알츠하이머병의 병인 메커니ズ에 관여한다. 아밀로이드 가설에 따르면, 아밀로이드 침착은 증상 발현 수십 년 전부터 시작되며, 이후에 타우가 침착되면서 신경세포의 손상 및 소실로 인해 점차적으로 뇌 기능이 약화된다.<sup>2</sup> 초기에는 인지저하 증상이 있어도 일상생활에 별다른 지장이 없으나, 점차 진행될수록 일상생활 및 독립적 활동에도 어려움이 생기게 된다. 아직 진행을 막을 수 있는 근본적인 치료 방법이 없는 상태로, 조기에 진단하여 약물치료 및 비약물적 중재를 통해 진행을 더디게 하거나 인지기능을 향상시키려는 여러 연구 및 시도가 이루어지고 있다. 이를 위해서는 비침습적이면서, 반복 측정이 가능하고 아주 초기의 알츠하이머병도 확인할 수 있는 바이오마커의 개발이 매우 중요하다.<sup>3-5</sup>

## 제2절 알츠하이머병의 진단

알츠하이머병의 가장 초기 단계로 알려진 주관적인지저하(subjective cognitive decline, SCD)는 환자 스스로 인지기능의 저하를 호소하지만, 신경심리검사를 통한 객관적인 인지기능 저하는 확인되지 않는 단계를 이른다.<sup>6</sup> 연구를 통해서, 알츠하이머병이 주관적인지저하(SCD)에서 경도인지장애(mild cognitive impairment, MCI)를 거쳐, 치매(dementia)로 진행한다고 받아들여지고 있다.<sup>7</sup> 병태생리학적인 기전에 초점을 맞추어 보았을 때도 주관적인지저하(SCD)는 알츠하이머병의 진행경과 중 일부라고 볼 수 있다. 낮은 뇌척수액 내 아밀로이드 베타(A $\beta$ -42) 수치는 기억력 및 언어능력 감소 등 주관적인지저하(SCD)에서 보이는 특징과 상관관계가 있음을 확인하였으며, 정량적인 주관적인지저하(SCD) 점수도 낮은 뇌척수액 내 아밀로이드 베타(A $\beta$ -42) 수치 및 아밀로이드 베타/타우 비율(A $\beta$ 42/Tau ratio)과 상관관계를 가짐을 확인하였다.<sup>8</sup> 이는 초기에 아밀로이드 베타(A $\beta$ -42)의 축적이 일어나고 그 이후 타우 단백질의 과인산화가 나타난다는 알츠하이머병의 병태 생리와 부합하는 결과이다.<sup>9</sup> 또한 주관적으로만 인지기능 저하를 호소한 환자도 알츠하이머병에서 보이는 뇌의 해부학적 변화 양상을 그대로 보이기도 한다. 현재, 알츠하이머병의 완치 방법이 없는 바, 조기진단을 통해서 치매(dementia) 단계에 도달하는 시기를 늦추기 위한 노력이 중요시되고 있어 주관적인지저하(SCD) 시기에서 알츠하이머병 진단의 중요성도 점차 커지고 있으나, 아직까지 명확히 진단할 수 있는 선별검사 도구는 부족한 상태이다.

경도인지장애(MCI)는 객관적인 검사에서 분명한 이상소견이 있으나, 일상생활을 수행하는 능력에는 지장이 없는 상태를 뜻하며,<sup>10</sup> National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)에서 권고한 임상적 기

준 및 병태생리학적 기준<sup>11</sup>에 따라 진단한다. 임상적 진단기준으로는 ① 전문가, 환자, 혹은 정보제공자에 의해서 인지기능의 변화에 대한 우려를 표하며, ② 객관적인 검사를 통해서 하나 이상의 인지기능 영역에 대한 기능하락이 보고되며, ③ 기능적인 활동에서 독립성을 유지하고, ④ 치매가 확인되지 않아야 한다. 새로 추가된 병태생리학적인 기준으로는 ① 인지기능 저하에 대하여 혈관성, 외상성, 기타 질환에 의한 원인이 배제되어야 하며, ② 종단적인 인지기능 저하가 보고되며, ③ 알츠하이머병과 연관된 유전인자를 가진 경우가 있다. 즉, 주관적인지저하(SCD)에서 임상적으로 인지기능 영역에서 기능하락이 보고되거나, 알츠하이머병에 합당한 병태생리학적인 소견이 발견되면 경도인지장애(MCI)로 진단할 수 있다.

알츠하이머병은 2011년의 NIA-AA 진단기준에서 생물표지자의 최신 연구 결과들을 반영하여 2018년 NIA-AA Research Framework가 제시되었는데,<sup>12</sup> 뇌척수액검사와 뇌영상 생물표지자를 이용하여 아밀로이드증(amyloidopathy, A), 타우 관련 지표 (tauopathy, T), 신경변성 또는 퇴행(neurodegeneration or neuronal injury, N) 총 세가지의 신경퇴행의 지표를 이용하여 정의한다. 진단검사로서 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET)에서 뇌의 아밀로이드 단백의 축적 정도를, 타우(tau) 양전자 단층촬영(PET)으로 뇌의 타우 단백질의 축적을 평가할 수 있고, 뇌 자기공명영상(brain MRI)에서 뇌 위축을 관찰할 수 있다. 또한 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF) 검사로 뇌척수액 내 아밀로이드 베타(Aβ-42) 단백질의 감소, 타우 및 과인산화 타우 단백질의 증가를 확인할 수 있다.<sup>13</sup> 하지만 이러한 뇌영상 생물표지자의 높은 비용과 장비 접근성 문제, 뇌척수액검사는 환자에 침습적인 문제로 인해 최근 비용이 저렴하면서 비침습적인 바이오마커를 이용한 알츠하이머병 진단에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

뇌에 아밀로이드의 침착은 치매 발병 약 20년 전부터 발생하므로, 인지

검사상 정상인 주관적인지저하(SCD) 군에서도 알츠하이머병 치매 환자와 유사한 정도의 아밀로이드 침착이 발견될 수 있으며, 이 경우 추후 뇌신경퇴행이나 인지저하의 진행속도가 대조군에 비해 빠르다는 사실이 보고되었다.<sup>14</sup> 이들을 조기 선별하고 진행의 예방을 위한 치료의 개발이 중요한 시점이나 현재 사용 중인 신경인지기능검사/설문지들은 주관적인지저하(SCD)에서 위험대상자를 선별하기에는 예민하지 않아 인지저하를 조기 선별할 수 있는 검사 도구나 지표의 개발이 필요한 상태이다.

현재까지 경도인지장애에서 알츠하이머병 치매(AD dementia)로의 진행을 예측할 수 있는 지표에 관하여 많은 연구가 이루어졌고 또 진행 중이다. 65세 이상의 고령 인구에서 경도인지장애(MCI)는 10-20%를 차지하며,<sup>15</sup> 경도인지장애(MCI)에서 알츠하이머병 치매로의 전환율은 6%에서 25% 사이로 알려져 있다.<sup>16,17</sup> 또한 뇌척수액과 양전자 단층촬영(PET) 검사에서 아밀로이드 침착이 확인된 경우,<sup>18</sup> 뇌 MRI 상의 내측두엽 부위에 관찰되는 경우,<sup>19</sup> 알츠하이머병 치매로의 진행이 잘 된다고 알려져 있다.<sup>20</sup> 그러나 뇌척수액 검사는 침습적이고, 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET) 검사는 고가의 비용으로 일반적인 접근성이 쉽지 않은 측면이 있다. 이에 임상의들이 진료현장에서 쉽고 빠르게 검사 및 진단할 수 있는 바이오마커의 개발이 중요한 상태이다.

## 제3절 알츠하이머병과 디지털 바이오마커, 그리고 뇌파

디지털 바이오마커(digital biomarker)란, 웨어러블 센서, 모바일 앱, 전자 건강 기록 등의 디지털 기기나 플랫폼을 통해 측정 및 수집 가능한 객관적이고 측정 가능한 생리학적, 행동학적 또는 기타 특성을 의미한다.<sup>21</sup> 이러한 디지털 바이오마커는 개인의 건강 상태, 질병 진행 상황 또는 치료 반응에 대한 유용한 정보를 제공할 수 있으며, 디지털 바이오마커의 활용은 맞춤형 의학 및 디지털 헬스케어 개입 측면에서 점점 중요해지고 있다.<sup>22</sup> 알츠하이머병에서도 여러 디지털 바이오마커들에 관한 연구가 최근 많아지고 있으며, 그중 뇌파(electroencephalography, EEG)는 전세계적으로 신경계질환을 위해 많이 쓰이는 검사로 많은 선행 연구가 되어 있고, 비침습적이고 상대적으로 저렴한 비용의 디지털 측정기기이다.<sup>23</sup> 뿐만 아니라 측정 및 분석 기술의 발전으로 점차 휴대할 수 있고 착용이 가능한 간소화된 뇌파 기기들이 개발되고 있다는 점에서도 유망한 디지털 바이오마커이다.

뇌파(EEG)란, 대뇌피질의 신경세포에 의해 생성되는 전기생리적 활동을 측정하는 검사이다. 두피에 전극을 부착하여 비침습적으로 생체 전기 신호를 기록하게 되며, 뇌전증 등의 신경계적 질환 평가에도 널리 쓰이지만, 뇌-컴퓨터 인터페이스를 기반으로 한 디지털 연구에도 점차 많이 사용되고 있다. 알츠하이머병에서는 아직 진단 도구로써 사용되고 있지는 못하지만, Babiloni et al.<sup>24</sup>의 연구에 따르면 뇌파는 향후 알츠하이머병의 진단 및 치료 평가에 포함될 가능성이 높은 검사이다. 알츠하이머병에서 뇌파 연구는 현재까지 여러 연구에서 다루어졌고, 알츠하이머병 환자의 뇌파는 전형적으로 다음의 특징을 보인다: ① 느려짐(slowing); 저주파 대역(엘파 및 세타 밴드)의 상대적 파워의 증가, 평균 알파 주파수의 감소, ② 복잡

성(complexity)의 감소, ③ 뇌파 동기화(synchrony)의 변화.<sup>25</sup> 이러한 알츠하이머병에서의 뇌파의 변화를 초기 인지저하 단계에서부터 감지하고 뇌파의 신호 분석 및 처리를 기반으로 중증도를 분류하는 것은 향후 뇌파를 이용한 디지털 바이오마커 개발과 인공지능을 이용한 예측 및 분석에 중요한 초석이 될 수 있다.

디지털 기술의 발전은 인공지능, 빅데이터 등 지능화 혁명인 4차 산업 혁명을 촉발하였고, 2019년 코로나19의 대유행으로 사회적 격리 및 의료 서비스의 중단이 발생하면서 많은 인지저하 환자들이 제때 병원을 찾지 못하고 고립되어 진단 및 관리를 받지 못하는 문제가 발생하면서, 이동식 의료기기에 대한 필요성도 대두되었다.<sup>26</sup>

이러한 배경에서 연구 1에서는 기존 연구에서 한 단계 더 나아가 아밀로이드 침착이 실제로 있는 알츠하이머병 치매 환자군을 선정하여 아밀로이드 침착이 없는 정상인지 대조군과 비교하여 알츠하이머병 치매에서 보이는 특징적인 뇌파 감별지표 탐색을 목표로 하고, 기계학습을 이용하여 도출된 지표를 이용했을 때 실제로 두 군을 잘 구별하는지 확인하고자 하였다. 연구 2에서는 알츠하이머병에서의 인지저하 초기를 조기 선별할 수 있는 뇌파 선별지표 탐색을 목표로 하였다. 특히 안정기 뇌파뿐만 아니라 가상현실(VR) 기기를 활용하여 인지기능 과제를 시행하여 이때 얻은 뇌파 및 과제점수 분석을 통해 알츠하이머병의 인지기능 저하 선별을 위한 디지털 바이오마커로서의 유용성을 탐색하고자 하였다.

## 제2장 본 론

### 제1절 정상인지 대조군과 감별되는 알츠하이머병 치매에서의 뇌파 지표(연구 1)

#### 1. 연구 대상자

본 연구는 2017년부터 2019년까지 분당서울대병원 신경과에서 정상인지 대조군과 알츠하이머병 치매군을 모집하였다. 정상인지 대조군의 경우 모집 기준은 ① 만 60세 이상, ② Christensen (1991)<sup>27</sup>의 28가지의 정상 노인 배제기준에 해당하지 않고, ③ K-MMSE의 점수가 나이, 교육을 고려한 정상인의 표준편차 1SD 이내, ④ Modified Hachinski Ischemia Score ≤ 3, ⑤ 뇌 자기공명영상 검사를) 첫 방문일 기준으로 6개월 이내 시행한 경우로 하였다. 알츠하이머병 환자군의 경우 ① 만 60세 이상, ② 6개월 이상 추적 관찰하여 2011년 NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association)의 진단기준에 해당하는 경도의 알츠하이머병 치매 상태일 때로 정하였다. 제외기준은 인지기능에 영향을 줄 수 있는 다음의 경우로 하였다: ① 중증이거나 불안정한 신체적 질환의 증거, 즉 급성 및 중증 천식, 중증이거나 불안정한 심혈관계 질환, 활동성 소화성 궤양, 심한 간질 환이나 신장 투석을 받을 정도의 신장병 또는 임상시험을 수행하는 데 방해가 될 수 있는 의학적 상태의 환자, ② 최근 10년 이내에 약물 중독이나 알코올 중독(매일 3잔 이상의 술을 마심)의 기왕력이 있는 환자, ③ 뇌 MRI 검사에서 인지저하의 원인이 될 뇌병변이 관찰된 환자, ④ 연구에 지장을 줄 정도로 심하거나 진행성의 질환을 앓고 있는 환자 (예를 들어

unstable angina, sick-sinus syndrome, 심한 천식, 악성 종양 등), ⑤ 검사를 순조롭게 진행할 수 없을 정도의 시력이나 청력에 문제가 있는 환자.

정상인지 대조군 및 알츠하이머병 치매군 모두 연구 참여시 뇌파(EEG) 및 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET)을 시행하였다. 본 연구는 분당서울대 병원 기관생명윤리위원회(IRB)를 통과(B-1903-531-303) 하였으며, 모든 절차가 완전히 설명된 후 참가자로부터 서면 사전 동의를 얻고 진행하였다.

## 2. 아밀로이드 영상검사

본 연구에 사용된 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET)의 리간드는 [<sup>18</sup>F] 플로르베탐(florbetaben)이었으며, 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET)의 결과는 경험과 훈련을 받은 핵의학과 전문의 2명과 신경과 전문의 3명의 양전자 단층촬영(PET) 추적자의 시각적 판독을 기반으로 "양성" 또는 "음성"으로 정의하였다. 임상정보는 제공되지 않고 블라인드로 판정하였으며, 결과에 불일치가 있을 때는 평가자들은 토론을 통해 합의에 도달하였다.

## 3. 뇌파 측정

뇌파는 국제적 표준인 10-20 시스템(19개; Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1 및 O2)과 귀 레퍼런스를 적용한 전극 부착 하에 휴식상태에서 양 눈을 감은 동안 30초, 양 눈을 뜯 동안 30초를 번갈아 반복하여 15분간 시행되었다. 해당 전극에서 얻어진 전기생리적 신호는 실시간으로 컴퓨터 기반 시스템 (Natus Neurology, Inc,

Warwick, RI)를 통해 기록 및 저장되었다. 샘플링 주파수는 200 Hz로, 대역 통과 필터는 1과 70 Hz로 설정되었으며, 노치 필터로 60 Hz 잡음을 제거하였다. 뇌파 데이터는 시각적으로 검사되어 잡음 이상이 없는 양 눈 감은 상태의 뇌파 데이터 10개를 추출하였고, 총 19개의 전극에서 측정된 신호를 분석하였다.

#### 4. 뇌파 분석

첫 번째, 뇌파 파워(power)의 경우 각 6개의 주파수 밴드별로 분류하여 텔타(1-4 Hz), 세타(4-8 Hz), 알파(8-12 Hz), 낮은 베타(12-18 Hz), 높은 베타(18-30 Hz), 감마(30-55 Hz)에 대해 각 19개 채널에서 절대적 및 상대적 파워(relative power)를 파워 스펙트럼 분석(power spectral analysis)을 통해 계산하고, 여기에 더하여 19개 채널의 평균 파워인 전역 파워(global power)를 도출하였다. 다음으로 뇌파 네트워크(network)로 가중상차지수 (weighted Phase Lag Index, wPLI)를 이용해 기능적 연결성(functional connectivity)을 확인한 후에, 그래프 이론(graph theory) 기반의 네트워크 지표들(strength, clustering coefficient, path length)을 계산하여 도출하였다.

#### 5. 기계학습 분석 방법

본 연구는 뇌파 파워(power)와 네트워크(network)를 이용한 지표 분류 성능을 알아보기 위하여 여러 기계학습 모델 중에서도 다른 복잡한 예측 모델(예; bagged decision trees)에 비해 낮은 오분류율을 보이는 Diagonal

Linear Discriminant Analysis (DLDA)을 사용하였다. DLDA는 모든 클래스가 같은 대각 공분산 행렬을 가지는 정규분포를 따른다는 가정하에, 각 클래스의 분포가 다변량 정규분포를 따르고 공통된 공분산 행렬을 공유한다는 Naive Bayes 분류기의 일종이다. 또한, wrapper 방식의 Sequential Forward Selection (SFS)<sup>28</sup> 알고리즘을 사용하여 FDR (False Discovery Rate)에서도 유의미하다고 나온 특징적 뇌파 지표들을 20개까지 골라 최대 500회 반복(iteration)을 하여 최적의 특징 부분집합(feature subset)을 결정하였다. 여기서 특징 부분집합(feature subset)이란, 특징 선택(feature selection)을 통해 모델링에 사용할 특징들을 선택하고, 특징 추출(feature extraction)을 통해 새로운 특징을 만들어내는 등의 방법을 말한다. 뇌파 기반의 기계 학습에서 총 66명(두 군, 각 33명)의 대상자 수는 두 군을 분류하는데 충분한 수이나 데이터의 양이 적거나 모델에 너무 많은 특성이 포함된 경우 등에서 발생할 수 있는 과적합(overfitting) 문제를 방지하기 위하여 본 연구에서는 교차검증(cross-validation)을 사용하였다. 교차검증이란, 과적합 현상을 방지하고 모델의 일반화 성능을 평가하기 위한 기법 중 하나로, 데이터를 여러개의 부분 집합으로 나눈 뒤 각 부분 집합으로 모델을 학습하고 나머지 부분 집합으로 모델의 성능을 평가하는 과정을 반복하는 것을 말한다. 이로써 모델의 일반화 성능을 신뢰할 수 있는 결과로 얻을 수 있는데, 본 연구에서는 가장 일반적인 교차검증 방법인 K겹 교차검증 (K-fold cross-validation) 대신 leave-one-out cross-validation (LOOCV)<sup>29</sup>을 적용하였다. LOOCV 교차검증법은 K겹 교차검증과 달리 하나의 샘플만 테스트에 사용하고 나머지 모든 샘플을 훈련에 사용하여 작은 데이터 세트에서 모델을 더 많이 훈련시킬 수 있다. 또한, K겹 교차검증은 분할방식에 따라 결과가 달리 나올 수 있으나 LOOCV 교차검증법은 각각의 반복에서 하나의 샘플만 테스트에 사용하므로 결과의 일관성과 안정성이 높아

지는 장점이 있다. 다만 데이터 크기에 따라 반복 횟수가 증가하면서 계산 시간이 오래 걸려 대규모 연구에서는 분석에 시간 및 비용의 제약이 있는데, 본 연구의 대상자 수에서는 가능하고 결과의 신뢰성도 높일 수 있는 가장 적합한 방법이라 채택하였다. 따라서, 본 연구에서는 학습 세트(training set) 65명과 테스트 세트(test set)를 1명으로 모든 대상자가 한 번씩 테스트 세트(test set)가 되는 총 66번의 테스트 성능을 거쳤다. 또한, 데이터 세트가 제한적이거나 불균형할 때 과적합을 방지하기 위해 사용하는 증강(augmentation)법은 본 연구는 이미 두 그룹 간의 나이, 성별 등의 보정을 거쳐 각 군간 36명씩 추려낸 뒤 기계학습을 적용하였기에 데이터의 불균형(imbalance)을 방지하였고, 본 연구보다 더 적은 대상자 수의 뇌파 데이터 기반 질환 분류 연구에서도 실제로 사용한 경우가 많지 않아 분석에 고려하지 않았다.

## 6. 통계적 분석

본 연구는 정상인지 대조군과 알츠하이머병 환자군 간 집단 차이를 비교하기 위해 T-test 및 카이제곱 검정방법을 사용하였다. 두 개 이상의 독립 변수를 사용하여 종속 변수의 집단 차이를 분석하기 위해 다변량 분산 분석 (MANOVA)을 적용하였고, 다중 비교 시 유의성을 검정하기 위해 FDR (False Discovery Rate)을 사용하였다. 두 변수 간의 상관 관계를 파악하기 위해 뇌파와 신경지표, 뇌파와 자기공명영상(MRI) 검사 간에 부분상관 분석(partial correlation)을 사용하였다. 나이와 성별에 영향을 받지 않기 위하여 성향점수 매칭(propensity score matching)을 사용하여 두 군에서 각 33명을 추출한 상태이기는 하나 집단 간 차이를 보다 정확하게 추정하기

위해 나이, 성별에 대한 부분상관 분석(partial correlation)을 하고 부트스트래핑(bootstrapping)이란 5,000번의 반복적인 샘플링을 수행하여, 각 샘플링에서 구한 통계량을 모아 분포를 만들어 분석하였다.

## 제2절 웨어러블 뇌파 장착 가상현실(VR) 기기에서의 인지저하 뇌파 선별지표(연구 2)

### 1. 연구 대상자

본 연구는 2019년부터 2020년까지 분당서울대병원 신경과 외래 신경인지행동클리닉을 방문한 인지저하자들을 동의를 얻어 모집하였다. 모집 기준은 ① 만 60세 이상, ② 연구 참여일로부터 1년 이내로 신경인지검사(SNSB, MMSE)를 시행, ③ 스스로 인지기능의 저하를 호소하지만, 신경심리검사를 통한 객관적인 인지기능 저하는 확인되지 않는 주관적인지저하자(SCD), NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) 기준(Petersen, Albert)에 합당한 경도인지장애 (MCI),<sup>30</sup> 또는 NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association)의 진단기준<sup>11</sup>에 해당하는 경도의 알츠하이머병 치매 상태일 때였다. 가상현실(VR) 기기에서 음성 및 글자로 검사 방법이 설명되므로 문맹인 경우에도 일상적 대화를 듣는 데 문제가 없는 경우는 검사가 가능하도록 하였으나, 외래 진료 시 일상적 문진이 어려울 정도의 심각한 청력저하가 있는 경우는 검사를 수행하기 어렵다고 판단되어 제외기준으로 두었다. 아울러 연구 참여에 동의를 했더라도 가상현실(VR) 기기 검사 전 양안 교정시력이 0.30 LogMAR 미만인 경우, 이시하라 색맹검사(Ishihara's test for colour deficiency)에서 이상이 있는 경우는 연구에서 배제하도록 기준을 두었다. 또한, 과제 수행시 컨트롤러 조작이 필요하여 컨트롤러 조작이 어려울 정도의 진전 등 상지에 운동장애가 동반된 환자의 경우 및 검사가 어려울 정도의 정신질환 과거력이 있는 경우에도 검사결과에 영향을 줄 수 있어 제외하였다. 본 연구는 분당서울대병원 기관생명윤리위원회(IRB)를 통과(B-2007-627-306) 하였으며, 모

든 절차가 완전히 설명된 후 참가자로부터 서면 사전 동의를 얻었다. 건강 대조군은 지역사회에서 설문조사를 거쳐 스스로 호소하는 인지저하 증상이 없고, 중증이거나 불안정한 내과적 질환이나 정신과적 질환 등 인지 기능을 저하를 야기할 수 있는 관련 질환 병력이 없는 사람들을 가상현실(VR) 기기 회사에서 자체적으로 모아 시행하였다.

## 2. 가상현실(VR) 기기 및 뇌파검사 기기

### (1) 가상현실(VR) 기기

본 연구에는 가상현실(VR) 콘텐츠 실행을 위해 설계된 헤드 마운트 디스플레이 *Vive Pro*<sup>31,32</sup>를 사용하였다. 사용자가 착용시 보이는 화면은 110도 시야각과 90Hz의 주사율, 1440 x 1600 픽셀당 해상도로 선명하고 깨끗한 시각을 제공한다. 해당 기기는 90Hz 재생 빈도와 함께 120Hz 샘플링 속도로 실행되는 시선 추적 시스템이 내장되어 있고, 진동(haptic) 컨트롤러와 무선으로 연결되어 게임 환경 내 객체를 컨트롤러로 선택하면 이에 대한 기록이 실시간으로 남아 분석할 수 있다.<sup>33</sup>

### (2) 뇌파검사 기기

룩시드랩스 회사에서 개발한 *Looxid Link*<sup>34,35</sup>는 건식 전극을 사용하는 웨어러블 뇌파기기이다. 건식 전극은 도금된 회로 기판으로 제작되어 Fp1, Fp2, Fp3, F4, F7, F8의 총 6개 채널이 하나의 장치에 이어져 VR 헤드셋을 착용할 때 함께 이마에 부착되도록 설계되었다. 이에 환자가 가상현실(VR) 기기를 착용할 때 다른 보조자의 도움 없이 뇌파 전극을 올바른 위치에 둘 수 있으며, 뇌파의 참조(reference) 전극은 우측 귓볼에, 접지

(ground) 전극은 참조 전극 옆에 부착되었다. 전극이 위치한 전두엽 영역에서 가상현실(VR) 인지기능 과제 실행 중 500 Hz의 주파수로 뇌파 신호가 수집되었다.

### 3. 인지기능 과제(tasks) 검사 방법

인지기능 과제는 주로 앞 이마에 부착된 뇌파와 함께 보기 위해 전두엽 기능 또는 시지각 기능 중 가상현실(VR)기기로만 할 수 있는 과제를 고려하여 ① 움직이는 공 추적(tricky ball with blinking), ② 상자 순차기억(forward/backward recall), ③ 깊이 지각(depth perception) 과제를 수행하도록 하였다.

움직이는 공 추적(tricky ball with blinking) 과제는 하나의 공이 초반에 노란색으로 깜박인 뒤 주변의 여러 개의 공과 같게 파란색으로 변하면, 공들이 무작위로 움직인 뒤 멈춘다. 이때 처음 목표로 했던 공을 선택하게 하여 집중력을 평가한다. 목표물 공의 개수는 하나로 시작하여 난이도에 따라 하나씩 늘어난다. 상자 순차기억(forward/backward recall) 과제는 3 x 3으로 배열된 상자가 순서대로 활성화될 때, 정방향 또는 역방향 순번을 기억하는 것을 목표로 하는 검사로, 작업 기억력과 순간 주의력 등을 확인한다.

깊이 지각(depth perception) 과제는 3차원 공간 속 원근감을 무작위로 달리한 입체 공들이 무작위로 놓여 있을 때, 가장 가까운 곳에 놓인 공부터 순서대로 가장 먼 쪽에 놓인 공까지 선택하도록 하였다. 이후 반대로 가장 먼 곳에 놓인 공부터 가장 가까이 보이는 공까지 순차적으로 목표로 하여 깊이에 대한 지각력을 확인하였다. 각 과제 항목별로 인터벌이 있어

검사 도중 연구 대상자가 불편감을 느끼는 경우 즉시 중단하고 휴식을 취할 수 있도록 하였으며, 과제별 소요시간 및 수행 결과물인 인지기능, 시선추적, 뇌파에 대한 정보는 실시간 로그로 입력되어 분석되었다.

#### 4. 통계적 분석

본 연구는 확증적 연구(confirmatory study)가 아닌 가능성 개념 연구(probable concept study)이며, 따라서 통계를 통해 모집 수를 산출할 수 있는 연구에 해당하지 않는다. 기존 연구<sup>36-38</sup>에서도 모집 환자수가 6명, 20-30명, 60명 정도의 환자를 모집하였으며, 6명을 모은 연구의 경우 모집 수가 적은 제한점이 있었다. 이에 최소 유의미한 통계분석을 할 수 있는 20-30명을 목표로 하였다. 건강 대조군과 인지저하군들에서 관찰된 특징들은 Wilcoxon 순위합 검정을 사용하여 비교되었다.<sup>39</sup> 실험 동안 수집된 개별 기능 값의 유의성은 유의수준으로 0.05의  $P$ -값을 고려하여 추정되었다. 각 인지기능 과제는 건강 대조군과 각각의 인지저하 단계별로 나누어 T-test를 사용하여 산출하였다.

## 제3장 연구 결과

### 제1절 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET) 양성

#### 알츠하이머병 치매에서의 뇌파 감별지표(연구 1)

연구 1에서 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET) 양성 알츠하이머병 치매 환자군은 36명, 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET) 음성인 정상인지 대조군은 58명으로 총 94명이 모집되었으며, 나이 및 성별 매칭을 통해 두 군에서 각각 33명씩 추출하여 비교하였고 인구 특성은 아래 [표 1-1]과 같았다.

[표 1-1] 연구 참가자의 인구 특성

	AD (N = 33)	CN (N = 33)	P
Age (years)	68.21 ± 8.88	68.64 ± 6.58	0.826
Sex			0.800
Male	12 (36.4)	13 (39.4)	
Female	21 (63.6)	20 (60.6)	
Education (years)	11.64 ± 4.55	12.03 ± 4.03	0.711
MMSE	19.36 ± 4.39	27.82 ± 1.74	< 0.001
Language (Z-score)	-1.36 ± 1.29		
Memory (Z-score)	-2.73 ± 0.49		
Visuospatial (Z-score)	-1.83 ± 1.09		
Executive (Z-score)	-1.84 ± 0.87		
Average entorhinal cortical thickness (mm)	2.79 ± 0.33	3.44 ± 0.34	< 0.001
Average hippocampal volume (mm <sup>3</sup> )	2939.62 ± 739.40	3943.94 ± 436.76	< 0.001

AD, Alzheimer's disease; CN, cognitively normal.

알츠하이머병 치매 환자군과 정상인지 대조군의 뇌파는 [표 1-2]와 같이 파워(power)와 네트워크(network) 두 가지 측면에서 분석을 실시하였다. 파워 측면에서는 세타, 낮은 베타, 높은 베타 밴드 세 가지 주파수대역에 대한 분석이 이루어졌으며, 네트워크 측면에서는 세타 밴드와 높은 베타밴드에 대한 결합 강도(strength), 군집계수(clustering coefficient, CC), 경로길이(path length, PL)에 대한 분석이 이루어졌다. 결과를 살펴보면 알츠하이머병 치매 환자군에서는 세타 밴드와 낮은 베타 밴드에서 뇌파 활동이 높았으며, 높은 베타 밴드에서는 유의미한 차이는 없었다(유의확률이 0.05보다 작으면 유의미한 차이가 있다는 것을 의미). 네트워크 측면에서는 세타 밴드에서 결합 강도(strength)와 경로길이(PL)에서 유의미한 차이가 있었으며, 높은 베타 밴드에서는 결합 강도(strength)와 경로길이(PL)에서 유의미한 차이가 있었다.

[표 1-2] 뇌파 파워 및 네트워크 분석결과

	AD (N = 33)	CN (N = 33)	Effect size ( $\eta^2$ )	P*
Power				
Theta band	21.76 ± 9.45	12.14 ± 4.13	0.309	< 0.001
Low beta band	8.88 ± 4.11	13.98 ± 5.16	0.236	< 0.001
High beta band	11.31 ± 7.49	15.43 ± 5.78	0.089	0.039
Network				
Theta band - strength	4.93 ± 0.51	4.57 ± 0.23	0.172	0.003
Theta band - CC	0.27 ± 0.03	0.25 ± 0.01	0.172	0.003
Theta band - PL	3.77 ± 0.34	4.03 ± 0.20	0.175	0.003
High beta band - strength	2.94 ± 0.21	3.10 ± 0.24	0.114	0.017
High beta band - CC	0.16 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.116	0.017
High beta band - PL	6.29 ± 0.40	5.97 ± 0.42	0.134	0.010

\* The p-value was adjusted via false discovery rate.

AD, Alzheimer's disease; CN, cognitively normal; CC, clustering coefficient; PL, path length.

뇌파 분석 결과를 정리해 보면, 파워 분석에서는 상대 파워(relative power)의 전역(global) 세타 밴드가 알츠하이머병 환자군에서 증가하는 것으로 나타났다. 또한, 전역 낮은 베타 밴드는 알츠하이머병 치매 환자군에서 저하되는 것으로 나타났으며, 전역 높은 베타 밴드 역시 알츠하이머병 치매 환자군에서 저하되는 것으로 나타났다. 네트워크 분석 결과를 보면, 알츠하이머병 치매 환자군에서 세타 밴드의 결합 강도(strength)와 군집 계수(CC)가 증가하는 것으로 나타났고, 반면에 세타 밴드의 경로 길이(PL)는 감소되는 것으로 나타났다. 또한, 알츠하이머병 치매 환자군에서 높은 베타 밴드의 결합 강도(strength)와 군집 계수(CC)는 감소되고, 높은 베타 (high beta) 밴드의 경로 길이(PL)는 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 결과를 종합했을 때, 알츠하이머병 치매 환자군에서는 세타 밴드와 전역 세타밴드의 파워 및 세타 밴드의 결합 강도(strength)와 군집 계수(CC)도 증가하였다. 반면에, 전역 낮은 베타 밴드와 전역 높은 베타 밴드 파워와 결합 강도(strength) 및 군집 계수(CC)는 모두 감소하였다.

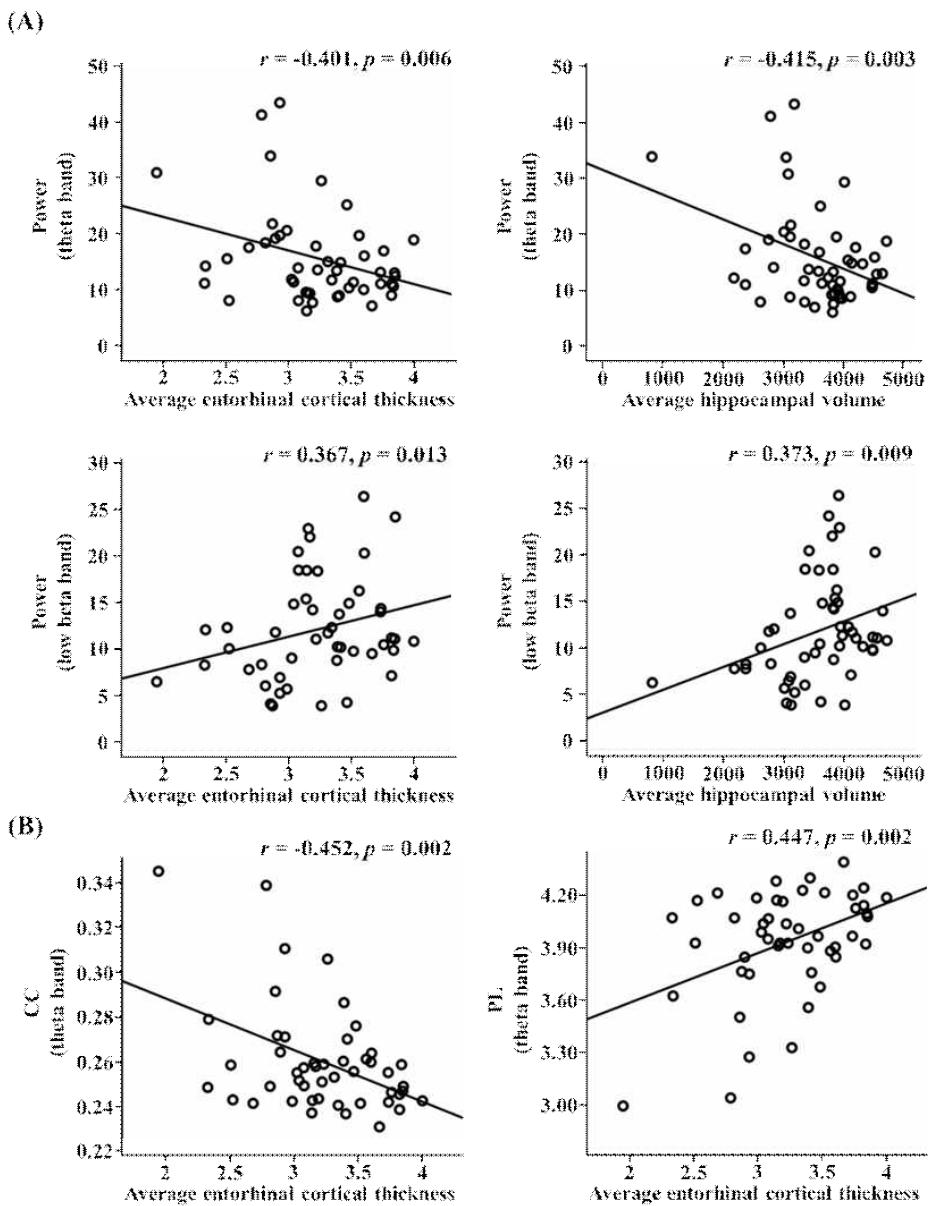
이러한 결과를 ‘파워’, ‘네트워크’, ‘파워 및 네트워크’로 세 가지 특징 부분집합(feature subset)으로 하여 Diagonal Linear Discriminant Analysis (DLDA) 모델로 기계학습을 시켜보았을 때, [표 1-3]과 같은 분류성능이 나왔다. 결과를 보면, 파워 분석만을 사용한 경우 정확도(accuracy)는 90.91%이며, 민감도(sensitivity)는 87.88%, 특이도(specificity)는 93.94%로 나왔다. 네트워크 분석만을 사용한 경우, 정확도는 84.85%이며, 민감도는 75.76%, 특이도는 93.94%였고, 파워와 네트워크 분석을 모두 사용한 경우, 정확도는 93.94%이며, 민감도는 90.91%, 특이도는 96.97%였다. 따라서, 파워와 네트워크 분석을 모두 사용하는 것이 가장 높은 분류 성능을 보인다는 결과를 얻을 수 있었다.

[표 1-3] 알츠하이머병과 정상 대조군 간 파워 및 네트워크분석에 대한  
기계학습 분류성능

	AD vs. CN		
	Accuracy	Sensitivity	Specificity
Power	90.91	87.88	93.94
Network	84.85	75.76	93.94
Power + network	93.94	90.91	96.97

AD, Alzheimer's disease; CN, cognitively normal

[그림 1-1]은 뇌 자기공명영상(MRI)와 뇌파 분석 간에 상관관계를 나타낸 것으로, 전체 연구 대상자에서 전역 파워와 뇌 자기공명영상(MRI), 그리고 전역 네트워크 지표와 뇌 자기공명영상(MRI) 간의 상관 관계를 조사하였다. 뇌 내후각 피질(entorhinal cortex)의 두께 및 해마 용적(hippocampal volume)은 세타 밴드 파워와 음의 상관관계를 보였고, 낮은 베타 및 높은 베타 밴드의 파워와는 양의 상관관계를 보였다. 다음으로 피질두께 및 용적이 줄어들수록 세타 밴드의 군집 계수(CC)는 증가하였고, 경로길이(PL)는 감소하는 결과를 보였다.



[그림 1-1] 뇌 자기공명영상(MRI)와 뇌파 분석 간에 상관관계

CC, clustering coefficient; PL, path length.

## 제2절 웨어러블 뇌파 장착 가상현실(VR) 기기에서의 인지저하 뇌파 선별지표(연구 2)

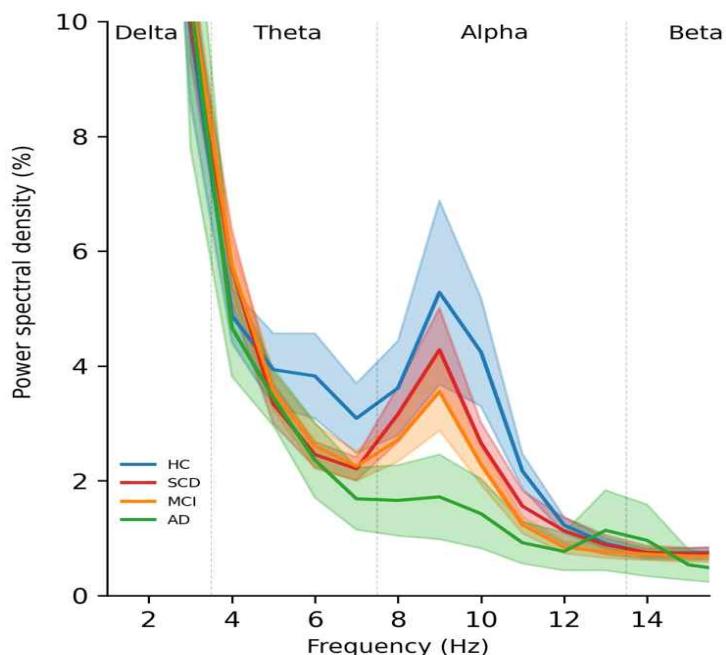
연구 2는 건강 대조군 18명과 주관적인지저하(SCD) 36명, 경도인지장애(MCI) 47명, 알츠하이머병 초기 치매(AD) 7명으로 총 108명이 모집되었으며, 환자가 검사에서 세 가지 과제 중 하나라도 검사 중 오류를 보였거나 뇌파 데이터에 결측치가 있으면 제외하여 최종적으로 주관적인지저하(SCD) 32명, 경도인지장애(MCI) 44명, 알츠하이머병 초기 치매(dementia) 4명의 데이터가 분석되었다. [표 2-1]은 해당 연구 대상자들의 특성을 나타낸 도표이다.

[표 2-1] 연구 대상자 특성

	HC	SCD	MCI	AD
Number	18	32	44	4
Age in years, median (IQR)	67.00 (59.00-68.75)	68.00 (63.00-73.25)	73.00 (69.00-78.25)	63.50 (61.25-66.25)
Gender (%)	Male 28% Female 72%	Male 28% Female 72%	Male 41% Female 59%	Male 0% Female 100%
Education in years, median (IQR)	13 (12-16)	12 (6-13.75)	13 (12-16)	12 (11.25-12.5)
K-MMSE, median (IQR)	N/A	29 (28-29)	27 (25-29)	21 (16.5-23.75)

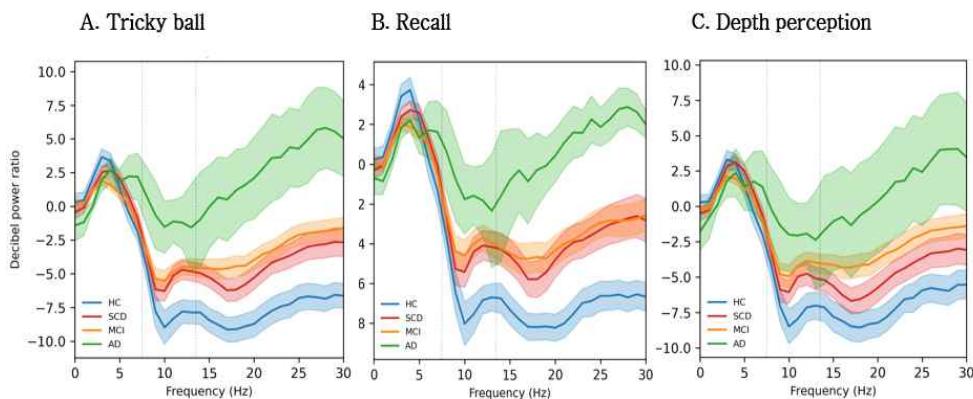
HC= Healthy control; SCD=Subjective cognitive decline; MCI=Mild cognitive impairment; AD=dementia of Alzheimer's disease.

본 연구에서 휴식 상태에서 얻어진 전두엽 뇌파에서의 파워 스펙트럼 밀도(power spectral density, PSD)를 보면, 전두엽 뇌파 데이터는 휴식 상태에서 “알파 피크(alpha peak)”의 진폭이 건강 대조군과 비교하여 주관적인지 저하(SCD), 경도인지장애(MCI), 알츠하이머병 초기 치매(dementia)군의 순서로 감소하는 것을 보여주었다 [그림 2-1].



[그림 2-1] 휴식 상태에서 상대적인 파워 스펙트럼 밀도(PSD)

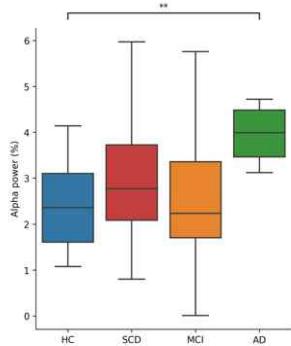
데시벨 전력 비율(decibel power ratio)<sup>40</sup>은 뇌파의 주파수 영역에서 특정 상태의 뇌파 파워를 다른 상태의 뇌파 파워로 나눈 비율로, 본 연구에서는 과제 수행시의 뇌파 파워를 휴식 상태의 뇌파 파워와 비교하였다. 따라서 [그림 2-2]은 주관적인지저하(SCD), 경도인지장애(MCI), 알츠하이머병 초기 치매 (AD)에서 과제 수행 중 데시벨 전력 비율(decibel power ratio)이 알츠하이머병의 진행 단계 순으로 증가하고 있는 것을 보여주었다.



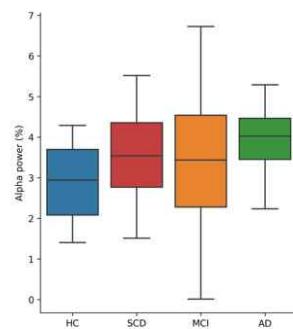
[그림 2-2] 인지과제 수행 중 테시밸 전력 비율(decibel power ratio)

다음으로 세 가지 인지기능 과제 수행 시에 인지저하군 간에 각 주파수 밴드 별로 파워 증가(%)를 살펴보았다. 알파, 낮은 베타, 높은 베타 밴드 모두 주관적인지저하(SCD), 경도인지장애(MCI), 알츠하이머병 초기 치매(dementia) 단계로 갈수록 증가하는 경향을 보였으며, 특히 움직이는 공 추적(tricky ball with blinking) 과제에서 건강 대조군에 비교하여 알츠하이머병 초기 치매(dementia)군의 알파 파워 증가는 통계적으로 유의미하였다 ( $0.001 < p \leq 0.01$ ). 낮은 베타 파워 [그림 2-4]에서는 움직이는 공 추적(tricky ball with blinking) 과제에서 건강 대조군에 비교하여 알츠하이머병 초기 치매 (AD) 군의 통계적으로 유의미한 낮은 베타 파워의 증가가 있었고( $0.001 < p \leq 0.01$ ), 상자 순차기억(forward/backward recall) 과제에서는 건강 대조군에 비교하여 주관적인지저하(SCD) 및 알츠하이머병 초기 치매(dementia)단계에서 유의미한 증가를 보였다( $0.01 < p \leq 0.05$ ). 높은 베타 파워 [그림 2-5]에서도 인지저하가 악화되는 단계로 갈수록 높은 베타 파워가 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의미하지는 않았다.

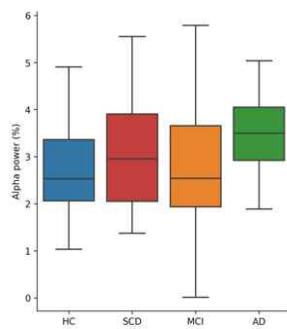
A. Tricky ball



B. Recall



C. Depth perception



[그림 2-3] 인지과제 수행 중 알파 파워(alpha power)

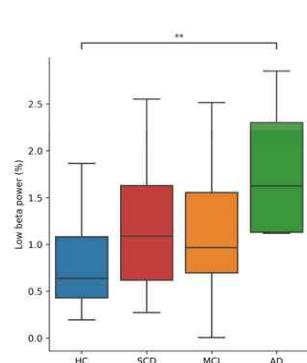
\* :  $0.01 < p \leq 0.05$

\*\* :  $0.001 < p \leq 0.01$

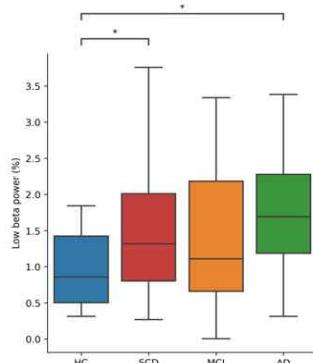
\*\*\* :  $0.0001 < p \leq 0.001$

\*\*\*\* :  $P < 0.0001$

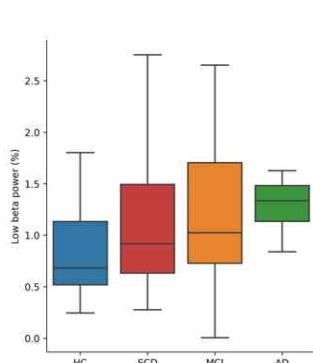
A. Tricky ball



B. Recall



C. Depth perception



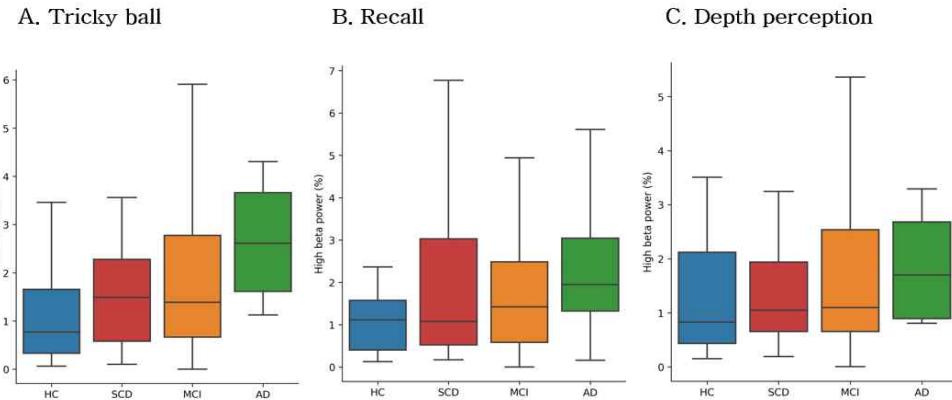
[그림 2-4] 인지과제 수행 중 낮은 베타 파워(low beta power)

\* :  $0.01 < p \leq 0.05$

\*\* :  $0.001 < p \leq 0.01$

\*\*\* :  $0.0001 < p \leq 0.001$

\*\*\*\* :  $P < 0.0001$



[그림 2-5] 인지과제 수행 중 높은 베타 파워(high beta power)

\* :  $0.01 < p \leq 0.05$

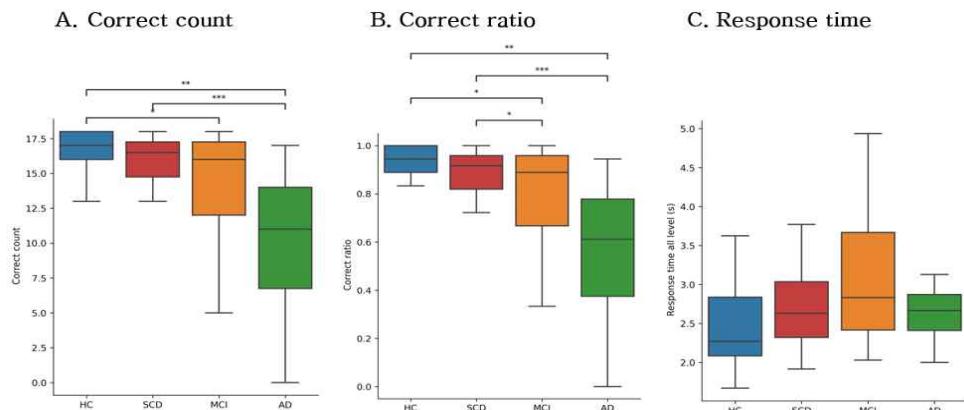
\*\* :  $0.001 < p \leq 0.01$

\*\*\* :  $0.0001 < p \leq 0.001$

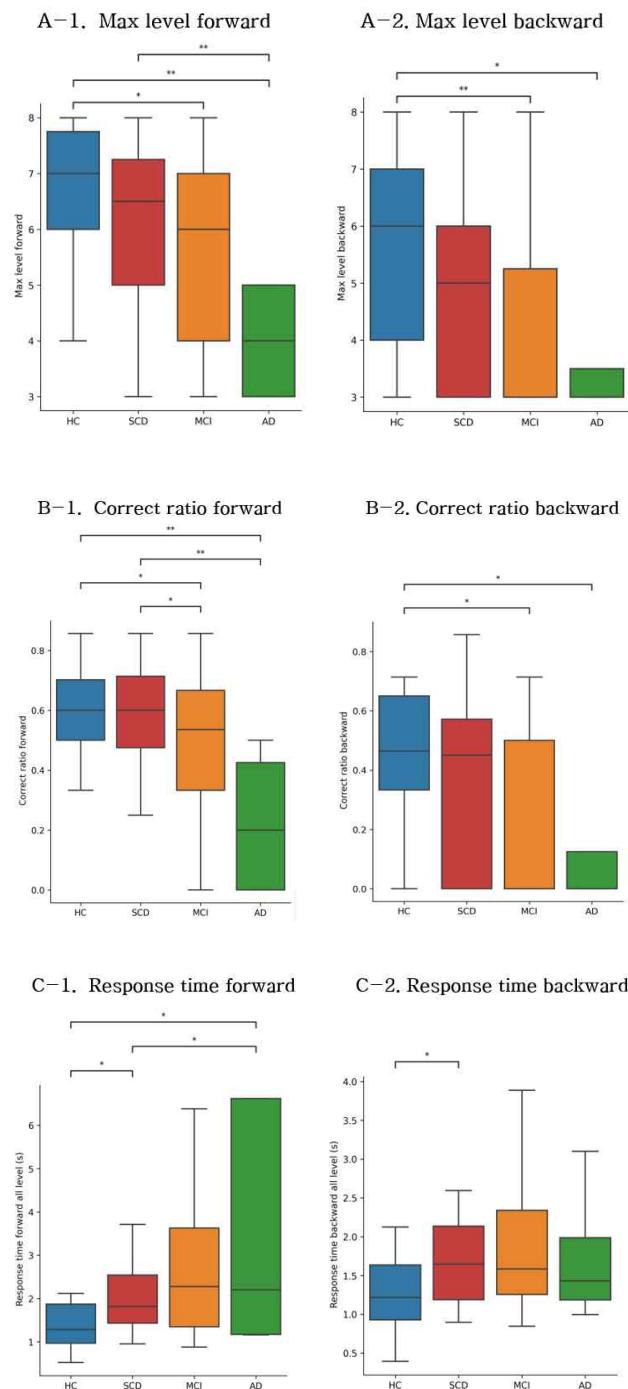
\*\*\*\* :  $P < 0.000$

마지막으로 집중주의, 작업 기억력, 깊이 지각을 평가하기 위해 고안된 세 가지 가상현실 인지기능 과제를 살펴보면, 깊이 지각력을 제외하고 인지저하 수준에 따라 과제의 시행 횟수가 차이가 있으므로, 각 과제의 점수는 정반응 수(correct count)와 정반응 비율(correct ratio), 그리고 반응시간(response time)의 요소로 분석하였다.

[그림 2-6]에서 움직이는 공 추적(tricky ball with blinking) 과제시 주관적인지저하(SCD), 경도인지장애(MCI), 알츠하이머병 초기 치매(dementia) 단계로 갈수록 정반응 수(correct count)와 정반응 비율(correct ratio)이 순차적으로 낮아졌다. 특히 주관적인지저하(SCD)와 알츠하이머병 초기 치매(dementia) 두 군간에  $P < 0.0001$ 로 매우 유의한 차이를 보임을 알 수 있었다. [그림 2-7]의 상자 순차기억(forward/backward recall) 과제에서도 주관적인지저하(SCD), 경도인지장애(MCI), 알츠하이머병 초기 치매(dementia) 단계로 진행될수록 정반응 수(correct count)와 정반응 비율(correct ratio)이 떨어지고 아울러 반응시간(response time)도 통계적으로 유의미하게 증가하는 것을 보여주었다.



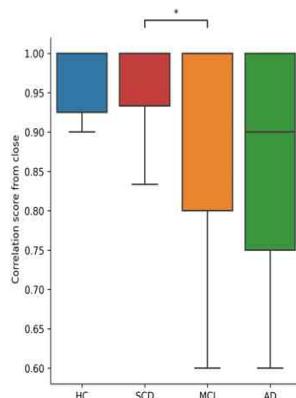
[그림 2-6] 움직이는 공 추적(tricky ball with blinking) 과제



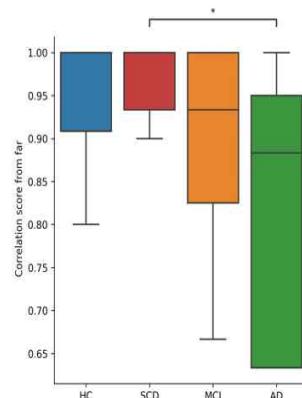
[그림 2-7] 상자 순차기억(forward/backward recall) 과제

깊이 지각(depth perception) 과제의 경우[그림 2-8], 다중 요소를 포함하는 반응과 목표 순서 간의 유사성을 추정하기 위해 Kendall tau 거리를 기반으로 상관 점수를 계산하였다.<sup>41</sup> 깊이지각 유사성 점수는 인지저하가 진행되는 단계에서 감소되는 경향을 보여주었다. 가까이에서 면 순서대로 연결시 주관적인지저하(SCD)와 경도인지장애(MCI)에서, 면 순서에서 가까운 순서대로 연결시에는 주관적인지저하(SCD)와 알츠하이머병 초기 치매(dementia) 간에 통계적으로 유의미한 차이를 보였다( $0.01 < p \leq 0.05$ ).

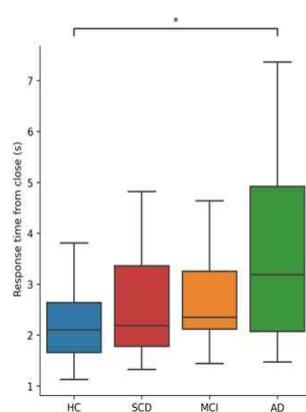
A-1. Correlation score from close



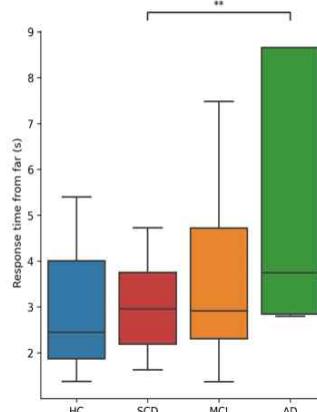
A-2. Correlation score from far



B-1. Response time from close



B-2. Response time from far



[그림 2-8] 깊이 지각(depth perception) 과제

## 제4장 결론 및 고찰

### 제1절 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET) 양성

#### 알츠하이머병 치매에서의 뇌파 감별지표(연구 1)

연구 1은 기존 연구와 다음 세 가지 측면에서 구분된다. 첫째, 알츠하이머병에서 보이는 뇌파의 특징을 알아보기 위하여 정확한 연구 대상의 정의를 시도하였다. 알츠하이머병 치매 환자는 NIA-AA 임상 및 연구 기준을 적용하여 인지평가 및 뇌 자기공명영상(MRI) 검사뿐만 아니라 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET) 검사를 시행하여 뇌에 아밀로이드 단백질 침착의 증거가 있음을 확인하였다. 또한, 정상인지 대조군은 인지평가 및 뇌 자기공명영상(MRI), 아밀로이드 양전자 단층촬영(PET) 음성인 결과 등을 종합하여 정상일 때로 규정하였다. 비교적 최근 이루어진 연구들<sup>42,43</sup>에서도 알츠하이머병이나 정상인지 대조군의 병리적 확인이 정확히 이루어지지 않았으며, Zhang et al.<sup>43</sup>의 연구에서는 알츠하이머병 환자에서 PET검사도 시행하였으나 정상인지 대조군은 해당 검사를 시행하지 않아 전임상단계의 알츠하이머병 환자가 포함되었음을 배제할 수 없는 한계가 있었는데, 본 연구는 이러한 문제점을 보완하였다. 둘째, 두 비교 군간 뇌파에서 네트워크 분석도 시행하여 전력 스펙트럼뿐만 아니라 뇌 영역 간의 상호 작용을 나타내고 뇌의 정보 전달 및 통합에 중요한 역할을 하는 뇌 영역 간의 연결성도 분석하였다. 셋째, 뇌파 분석 및 기계학습 성능분석에서 기존 연구보다 더 포괄적 방법과 엄격한 통계분석을 적용하여 알츠하이머병에서 유의미한 뇌파 지표를 도출하였다. 나이와 성별에 영향을 받지 않기 위하여 성향점수 매칭(propensity score matching)을 사용하였고 상대적으로

높은 검증력을 가지면서도 잘못된 발견의 비율을 효과적으로 조절하는 FDR (False Discovery Rate) 방법을 이용하여 세타 및 베타파가 알츠하이머병에서 중요한 밴드임을 확인하였다. 해당 밴드들이 알츠하이머병 치매와 정상인지를 나누는 특징적 지표가 될 수 있다는 것은 과거 알츠하이머병 뇌파 연구들에서도 많이 발표된 사항이다. 그러나 예전 연구들<sup>44-46</sup>은 파워만을 보거나 그 이후 발표된 논문들<sup>47,48</sup>은 네트워크 지표만으로 뇌파 연구를 수행한 경우가 많은데, 본 연구는 두 지표를 함께 이용했을 때 더 분류성능이 좋아지는 결과를 보여주었다. 여기에 더 나아가 이들 지표를 오류가 낮은 방법을 적용한 기계학습을 통해 파워 및 네트워크 지표를 모두 보았을 때 특이도(specificity)가 96.97%까지 나와 기존 연구보다 뛰어난 결과를 보여 해당 뇌파 지표들이 알츠하이머병을 선별하는 디지털 바이오마커로서 유용할 가능성을 보여주었다.

## 제2절 웨어러블 뇌파 장착 가상현실(VR) 기기에서의 인지저하 뇌파 선별지표(연구 2)

연구 2는 웨어러블 전두엽 뇌파만으로도 건강 대조군과 알츠하이머병 인지저하군 간에 차이를 보여주었다. 특히 휴식 상태에서 알파 피크(alpha peak)의 진폭이 건강 대조군과 비교하여 주관적인지저하(SCD), 경도인지장애(MCI), 알츠하이머병 초기 치매(dementia) 군이 순차적으로 감소하는 패턴을 잘 보여주는 것은 현재까지 본 연구가 유일하다. 이러한 결과는 뇌의 알파 활동이 안정 상태에서 억제된 것을 보여주는 이전 연구와 일치 한다.<sup>49</sup> 또한 본 연구는 휴식기에 알파 피크(alpha peak)의 감쇠 현상뿐만 아니라 인지과제를 하는 동안 측정된 뇌파에서 인지저하 증상이 없는 건

강 대조군과 비교했을 때 주관적인지저하(SCD), 경도인지장애(MCI), 알츠하이머병 초기 치매(dementia) 순으로 데시벨 전력 비율(decibel power ratio)이 증가하는 것을 발견했는데, 이는 뇌의 네트워크 연결성이 감소하고, 뇌의 효율성이 감소하여 주파수가 높아질수록 뇌가 더 많은 에너지를 소비하는 것을 시사한다.<sup>50</sup>

다음으로 본 연구의 과제는 알츠하이머병의 전두엽 및 시각각 인지기능으로도 조기 인지기능 저하 선별검사로서의 가능성을 보여주었다. 기억저장이 안 되는 알츠하이머병 특성상 기존 연구들은 대부분 기억력 평가에 집중하였는데, 본 연구는 전두엽 기능과 시각각 기능에 관련된 과제를 계획하였다는 것이 특징이다. 해당 인지기능검사만으로도 알츠하이머병을 조기 감별할 수 있었다는 점을 보여주었으며, 특히 가상현실(VR) 기기 고유의 장점을 이용하여 기존 인지기능검사에서 하기 어려운 3차원 입체 깊이 지각능력을 연구했다는 점에서 본 연구의 의미가 크다. 양안 시차를 사용하여 고정 지점에 대한 물체의 상대적 깊이 정보를 추출하는 신경 과정을 입체시라고 하는데, 깊이 정보를 전달하는 많은 공간 단서 중에서 가장 강력한 소스는 양안 시차 일 수 있으며, 이는 단안 단서보다 훨씬 우수한 깊이 간격을 추정할 수 있는 능력을 갖추고 있다. Mendez et al.<sup>51</sup>의 연구에서는 알츠하이머병 환자의 시공간 결손의 중요한 원인으로 입체 시각장애를 언급했다. 이전 연구들에서도 알츠하이머병 환자의 입체 능력 감소가 보고되었지만, 이는 기존의 종이로 하는 2D 환경의 인지기능검사에서 다루어지기 어려워 그간 의미 있는 임상연구가 진행되지 못했다.

마지막으로, 본 연구에서 가상현실(VR) 기기를 이용한 인지저하 검사가 고령의 인지저하 환자에게서도 가용성이 있다는 점을 알 수 있었다. 보통 나이가 들수록, 그리고 인지저하가 진행될수록 핸드폰 등의 기기 사용 능력 등 일상생활능력이 떨어지므로 가상현실(VR) 기기 같이 익숙지 않은

기기를 사용하기 어려울 거라 예상할 수 있으나 실제 임상연구의 수행 시 초기 치매 상태까지는 모두 검사를 이해하고 수행하는 데 어려움이 없었고 어지럼증 등의 기기 사용으로 인한 불편감을 호소한 경우도 없었다. 따라서 간단하고 직관적으로 잘 디자인된 인지기능검사를 이용하는 경우 가상현실(VR) 기기는 고령의 인지저하 자에서도 적용할 수 있음을 시사한다.

뇌파(EEG)는 1924년 Hans Berger가 처음 인간에 적용하여 뇌의 전기생리학적 활동 기능을 측정한 것을 시작으로 그동안의 여러 연구를 통해 현재는 알츠하이머병 진단을 위한 보조적 도구로서의 활용성이 높다고 여겨지고 있다. 본 연구는 알츠하이머병 조기진단을 위한 디지털 바이오마커로서 뇌파의 유용성을 탐색하고자 연구를 계획하여 시행하였다. 연구 1은 보다 정확히 진단된 알츠하이머병 환자군 및 정상인지 대조군을 비교했을 때 알츠하이머병 환자의 세타 및 베타파가 정상과 유의미한 차이가 나는 밴드임을 확인할 수 있었다. 이어 연구 2를 통해 전두엽 뇌파에서 휴식상태의 알파파, 그리고 인지과제 수행 시 알파 및 베타파 같은 빠른 주파수에서 알츠하이머병 초기부터 건강 대조군과 차이가 나고, 병의 진행단계별로 순차적으로 차이가 나는 것을 확인하였다. 두 연구에서 공통적으로 유의미했던 밴드는 베타파였다. 베타파는 집중력에 관련된 각성 뇌파 상태로, 전두-중앙 영역(frontal-central regions)에서 흔히 관찰되어<sup>52</sup> 피질의 대사 활성과도 긴밀한 연관이 있다고 알려져 있으며, Cook et al.<sup>53</sup>의 연구에서도 피질의 국소적인 대사 활성을 잘 반영한다는 결과를 보였다. 따라서 알츠하이머병에 특징적이고 질환의 초기부터 차이를 보이는 베타파를 이용한다면 향후 비침습적이고 비용이 상대적으로 저렴하여 국제적으로도 널리 이용되고 있는 뇌파가 알츠하이머병을 조기 진단할 수 있는 디지털

바이오마커로서 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다.

본 연구에서 제한점도 있었는데, 연구 1의 경우 기계학습에서 높은 분류성능을 보인 뇌파 지표가 알츠하이머병 외 다른 유형의 치매 질환과도 감별되는 지표인지 후속연구가 필요한 점이 있으며, 좀 더 대규모의 임상 연구에 적용하여 해당 지표가 알츠하이머병 초기 단계에서도 예민하게 감별되는 특성인지 확인이 필요하겠다. 연구 2는 예비조사(preliminary study)로 연구 진행 시기가 COVID-19 대유행 시기와 겹쳐 격리 등으로 인해 알츠하이머병 치매 환자가 모집이 적게 되었다는 제한점이 있어 이에 대해서는 향후 좀 더 대규모의 장기적 연구가 필요하겠다.

종합하여 볼 때, 본 연구는 엄격한 대상자 선정 및 통계분석과정과 기계학습을 통한 변별력 검증을 통해 기존 연구의 제한점을 보완하여 이전보다 정확히 알츠하이머병의 특징적 뇌파 지표를 확인하였고, 가상현실(VR) 기기를 이용한 전두엽 전극 뇌파를 임상연구에 적용하여 알츠하이머병의 진행 초기부터 이상을 보이는 것을 최초로 확인하여 뇌파를 이용한 디지털 바이오마커가 알츠하이머병 조기진단에 효과적으로 사용될 가능성을 보여주는 임상적 근거를 제시하였다.

## 참고문헌

1. World Health Organization. Dementia Fact sheet. 12 December 2017.
2. Eratne D, Loi SM, Farrand S, et al. Alzheimer's disease: Clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Aust Psychiatry*. 2018 Aug;26(4):347-357.
3. Robinson SM, Canavan M, O'Keeffe ST. Preferences of older people for early diagnosis and disclosure of Alzheimer's disease (AD) before and after considering potential risks and benefits. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 Nov;59(3):607-612.
4. Sheffrin M, Stijacic Cenzer I, Steinman MA. Desire for predictive testing for Alzheimer's disease and impact on advance care planning: A cross-sectional study. *Alzheimer Res Ther*. 2016 Dec;8(1):55.
5. Rasmussen J, Langerman H. Alzheimer's Disease: Why We Need Early Diagnosis. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2019 Dec 24;9:123-130.
6. Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):844-852.
7. Mantovani E, Zucchella C, Schena F et al. Towards a redefinition of cognitive frailty. *J. Alzheimers Dis*. 2020 Jan;76(3):831-843.
8. Miebach L, Wolfsgruber S, Polcher A, et al. Which features of subjective cognitive decline are related to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study. *Alzheimers Res Ther*. 2019 Dec;11(1):66.
9. van Harten AC, Visser PJ, Pijnenburg YA, et al. Cerebrospinal fluid A $\beta$ 42

is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimer Dement.* 2013 Sep;9(5):481-487.

10. Petersen M, Ryu J, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nat Rev Neurosci.* 2018 May;19(5):283-301.
11. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement.* 2013 Jan;11(1):96-106.
12. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):535-562.
13. Jack CR Jr, Knopman DS., Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013 Feb;12(2):207-216.
14. Slot RE, Sikkes SA, Berkhof J, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement.* 2019 Mar;15(3):465-476.
15. Heeringa SG, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med.* 2008 Mar;148:427-434.
16. Abbot A. Cognition: The brain decline. *Nature.* 2012 Dec;492:S4-S5.
17. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature.* 2004 Aug;430:631-639.

18. Wolk DA, Price JC, Saxton JA, et al. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol.* 2009 May;65:557-568.
19. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006 Mar;5(3):228-234.
20. Sun Z, Giessen M, Lelieveldt BP, et al. Detection of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using longitudinal brain MRI. *Front Neuroinform.* 2017 Feb;11:16.
21. Cavedoni S, Chirico A, Pedroli E, et al. Digital biomarkers for the early detection of mild cognitive impairment: Artificial intelligence meets virtual reality. *Front Hum Neurosci.* 2020 Jul 24;14:245.
22. Kourtis LC, Regele OB, Wright JM, et al. Digital biomarkers for Alzheimer's disease: the mobile/wearable devices opportunity. *npj Digital Med* 2019 Feb 21;2(1):9.
23. Rossini PM, Di Iorio R, Vecchio F, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease: the role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. *Clin Neurophysiol.* 2020 Jun;131(6):1287-1310.
24. Babiloni C, Ferri R, Binetti G, et al. Directionality of EEG synchronization in Alzheimer's disease subjects. *Neurobiol Aging.* 2009 Jan;30(1):93-102.
25. Morabito FC, Labate D, Bramanti A, et al. Enhanced compressibility of EEG signal in Alzheimer's disease patients. *IEEE.* 2013 May;13(9):3255-3262.
26. Ryoo N, Pyun JM, Baek MJ, et al. Coping with dementia in the middle of the COVID-19 pandemic. *J Korean Med Sci.* 2020 Nov 2;35(42):e383.
27. Christensen, H, Birrell P. Explicit and implicit memory in dementia and

- normal ageing. *Psychol*. 1991 Jun;53(2):149-61.
28. Aggrawal R, Pal S. Sequential feature selection and machine learning algorithm-based patient's death events prediction and diagnosis in heart disease. *SN Computer Science*. 2020 Nov;1(6):344.
  29. Hosseiniard B, Moradi MH, Rostami R. Classifying depression patients and normal subjects using machine learning techniques and nonlinear features from EEG signal. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2013 Mar 1;109(3):339-45.
  30. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.* 2004 Sep;256(3):183-194.
  31. Weber D, Hertweck S, Alwanni H, et al. A structured approach to test the signal quality of electroencephalography measurements during use of head-mounted displays for virtual reality applications. *Front. Neurosci.* 2021 Nov;15:733673.
  32. Schuetz I, Fiehler K. Eye tracking in virtual reality: Vive pro eye spatial accuracy, precision, and calibration reliability. *J Eye Mov Res*. 2022 Sep;15(3).
  33. HTC Corporation. VIVE pro eye specs & user guide. 2021. [cited 2023 May 20]. Available from:  
<https://web.archive.org/web/20201111190618/https://www.vive.com/eu/product/vive-pro-eye/overview/>
  34. Sá C, Gomes PV, Marques A, et al. The use of portable EEG devices in development of immersive virtual reality environments for converting emotional states into specific commands. *Proceedings*. 2020 Aug;54(1):43.
  35. Kamińska D, Zwoliński G, Laska-Leśniewicz A. Usability testing of virtual

- reality applications: The pilot study. Sensors. 2022 Feb; 22(4):1342.
- 36. Zygouris S, Ntovas K, Giakoumis D, et al. A preliminary study on the feasibility of using a virtual reality cognitive training application for remote detection of mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2017 Jan;56(2):619-627.
  - 37. García-Betances RI, Arredondo Waldmeyer MT, Fico G, et al. A succinct overview of virtual reality technology use in Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2015 May;7:80.
  - 38. Moyle W, Jones C, Dwan T, et al. Effectiveness of a virtual reality forest on people with dementia: A mixed methods pilot study. Gerontologist. 2018 June;58(3):478-487.
  - 39. Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. Ann. Math. Statist. 1947 Mar 18(1):50-60.
  - 40. Gyurkovics M, Clements GM, Low KA, Fabiani M, Gratton G. The impact of 1/f activity and baseline correction on the results and interpretation of time-frequency analyses of EEG/MEG data: A cautionary tale. Neuroimage. 2021 Aug 15;237:118192.
  - 41. Kendall MG. A new measure of rank correlation. Biometrika. 1938 Jun;30(1/2):81-93.
  - 42. Koelewijn L, Bompas A, Tales A, Brookes MJ, Muthukumaraswamy SD, Bayer A, Singh KD. Alzheimer's disease disrupts alpha and beta-band resting-state oscillatory network connectivity. Clinical Neurophysiology. 2017 Nov 1;128(11):2347-57.
  - 43. Zhang H, Geng X, Wang Y, Guo Y, Gao Y, Zhang S, Du W, Liu L, Sun

- M, Jiao F, Yi F. The significance of EEG alpha oscillation spectral power and beta oscillation phase synchronization for diagnosing probable Alzheimer disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021 Jun 7;13:631587.
44. Dauwan M, van der Zande JJ, van Dellen E, Sommer IE, Scheltens P, Lemstra AW, Stam CJ. Random forest to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2016 Jan 1;4:99-106.
  45. Musaeus CS, Engedal K, Høgh P, Jelic V, Mørup M, Naik M, Oeksengaard AR, Snaedal J, Wahlund LO, Waldemar G, Andersen BB. EEG theta power is an early marker of cognitive decline in dementia due to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018 Jan 1;64(4):1359-71.
  46. Gaubert S, Raimondo F, Houot M, Corsi MC, Naccache L, Diego Sitt J, Hermann B, Oudiette D, Gagliardi G, Habert MO, Dubois B. EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer's disease. *Brain*. 2019 Jul 1;142(7):2096-112.
  47. Babiloni C, Blinowska K, Bonanni L, et al. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiol Aging*. 2020 Jan;85:58-73.
  48. Ferreri F, Miraglia F, Vecchio F, et al. Electroencephalographic hallmarks of Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol*. 2022 Nov;181:85-94.
  49. Schumacher J, Thomas AJ, Peraza LR, et al. EEG alpha reactivity and cholinergic system integrity in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther*. 2020 Dec;12(1):1-2.
  50. Zheng LL, Jiang ZY, Yu EY. Alpha spectral power and coherence in the patients with mild cognitive impairment during a three-level working

memory task. Journal of Zhejiang University SCIENCE B. 2007 Jul;8:584-92.

51. Mendez MF, Cherrier MM, Meadows RS. Depth perception in Alzheimer's disease. *Percept Mot Skills*. 1996 Dec;83(3):987-995.
52. Ruiz P. Comprehensive textbook of psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA, editors. Philadelphia: lippincott Williams & wilkins; 2000.
53. Cook IA, O'Hara R, Uijtdehaage SH, Mandelkern M, Leuchter AF. Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1998 Dec 1;107(6):408-14.

## **Abstract**

# **Effective Digital Biomarkers for Screening Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease**

Nayoung Ryoo

Clinical Medical Sciences

The Graduate School

Seoul National University

**Background:** Alzheimer's disease is known to progress through a sequential process, starting with subjective cognitive decline (SCD) before the onset of dementia, going through mild cognitive impairment (MCI), and eventually leading to dementia. Currently, there is no known method to stop or reverse the progression of Alzheimer's disease, so early diagnosis and appropriate management with medication are crucial. However, diagnosing Alzheimer's disease is not straightforward and can involve invasive and costly diagnostic tests such as blood tests, brain imaging, and cerebrospinal fluid analysis, which can present social challenges. Particularly in the early stages,

individuals may experience cognitive decline but appear normal in tests, making it easy to miss early diagnosis and intervention. The importance of cost-effective, convenient, and quantifiable digital biomarkers for early screening and prediction of cognitive decline is increasing. However, there is a lack of clinical research on digital biomarkers specifically targeting Alzheimer's patients. In this study, we aimed to analyze electroencephalography (EEG) markers in patients with cognitive decline to develop effective digital biomarkers for screening cognitive impairment.

**Method:** In Study 1, we recruited a group of Alzheimer's dementia patients showing amyloid pathology using amyloid positron emission tomography (PET) imaging and a control group without amyloid pathology. We collected and compared their resting-state EEG data and derived characteristic EEG markers for Alzheimer's disease. After adjusting for age and gender, we trained machine learning models to differentiate between the control group and Alzheimer's dementia patients using the EEG markers. In Study 2, we used a virtual reality (VR) device to assess frontal lobe EEG and cognitive function-related tasks (tricky ball with blinking, forward/backward recall, depth perception) in healthy controls and patients with SCD, MCI, and early Alzheimer's dementia. The obtained EEG data from the device were analyzed.

**Result:** In Study 1, a total of 58 controls and 36 Alzheimer's dementia patients were recruited. Among them, EEG and magnetic resonance imaging (MRI) data were analyzed for 33 participants in each group after age and gender adjustment. Compared to the control group, the Alzheimer's dementia group showed increased relative power in the global theta band and increased relative power in the low and high beta bands. When using the EEG markers

for Alzheimer's disease diagnosis with the Diagonal Linear Discriminant Analysis (DLDA) machine learning algorithm, the diagnostic accuracy based on power alone was 90.91%, with a sensitivity of 87.88% and specificity of 93.94%. The diagnostic accuracy based on network metrics alone was 84.85%, with a sensitivity of 75.76% and specificity of 93.94%. When combining power and network analysis, the diagnostic accuracy was 93.94%, with a sensitivity of 90.91% and specificity of 96.97%, showing improved overall discrimination performance.

In Study 2, we conducted cognitive tasks using a VR device connected to a frontal lobe EEG measurement device in a total of 108 healthy controls and patients with SCD MCI, and early Alzheimer's dementia. Among them, EEG and cognitive task data from 98 participants were analyzed. We found that the amplitude changes of the alpha peak in the resting-state EEG decreased in the order of SCD, MCI, and early Alzheimer's dementia. Furthermore, the decibel power ratio of the measured EEG during the tasks decreased in reverse order during cognitive tasks compared to the resting state.

**Conclusion:** In this study, using amyloid PET imaging, we analyzed EEG in Alzheimer's disease patients with amyloid pathology and healthy individuals without amyloid pathology as a control group. We confirmed that theta and beta bands are characteristic EEG indicators in Alzheimer's disease patients. We also found that when performing cognitive tasks connected to a virtual reality (VR) device, alpha and beta bands in the frontal lobe, compared to the healthy control group, show discriminative features for Alzheimer's disease. Specifically, comparing with healthy controls who did not report

cognitive decline, significant differences were observed in SCD, MCI, and early Alzheimer's dementia indicating that as Alzheimer's disease progresses, the brain's network connectivity and efficiency decrease, and more energy is consumed even during the same cognitive tasks. A common significant band found in both studies was the beta wave, which is closely associated with cortical metabolic activity and is also a characteristic band in Alzheimer's disease. Although further large-scale long-term studies are necessary, these research findings suggest that non-invasive and cost-effective digital biomarkers using quantifiable EEG can be useful for early diagnosis of Alzheimer's disease, as they are easily accessible and can be accurately measured.

**Keywords:** Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment, EEG, machine learning, virtual reality

**Student Number:** 2020-32915