

신경계 연구 및 뇌-기계 인터페이스를 위한 신경신호의 정량적 분석방법

김경환(연세대학교)

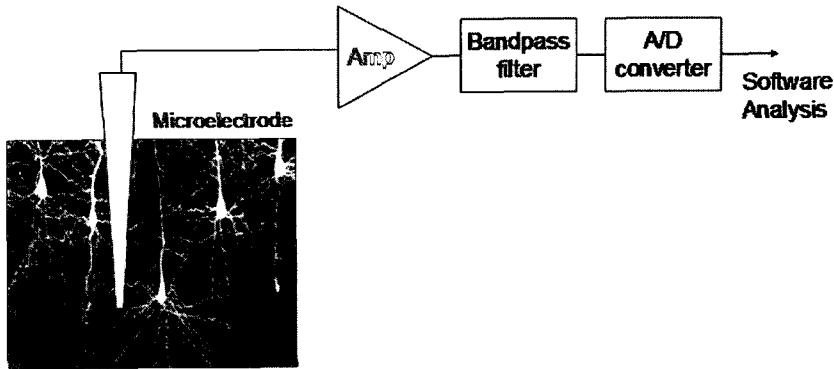
1. 서론

다수의 신경세포로부터의 활동전위를 동시에 측정하는 방법은 신경계연구를 위한 기초 과학적 목적을 위하여 널리 활용되어 왔다. 외부자극을 제시하고 이와 동시에 이에 응답하는 신경세포들의 활동을 측정하고 이들 간의 상관관계를 분석함으로써 특정한 외부자극 혹은 내적 상태에 대한 정보를 신경계가 어떻게 처리하는가에 대한 많은 연구가 진행되어 왔다. 제반 기술의 발달에 힘입어 현재 수백 개의 단일 신경세포들의 활동의 동시 측정이 가능해졌으며 이는 시스템 신경과학(systems neuroscience) 분야의 기본적인 도구로 사용되고 있다. 이러한 기술은 최근에는 뇌-기계 인터페이스(brain-machine interface, BMI)를 구현하기 위한 기반기술로 각광받고 있다. BMI는 중추신경계와 외부장치 간의 직접적인 통신을 가능하게 하여 중증 마비환자들의 기본적인 의사소통능력을 복원시키기 위한 기술을 의미한다. 두피 측정 뇌전도(electroencephalogram, EEG)에 기반한 BMI 기술이 활발하게 연구되고 있으나, 시간적 공간적 해상도 면에서 근본

적 한계를 갖는 것으로 판단된다.

이에 대한 유력한 대안으로 단일뉴런들로부터의 활동전위(즉, spike train)에 기반한 BMI가 연구되고 있으며 실용적인 응용이 가시화되고 있다. 대표적인 예로 원숭이의 대뇌 일차 운동영역(primary motor cortex, MI)이나 운동 준비영역(premotor area) 등 움직임을 관장하는 영역에 삽입된 미세전극으로부터 수십·수백 개의 뉴런으로부터의 신경신호를 기록하여 spike train을 추출하고 이로부터 팔의 움직임 궤적을 복원함으로써 실제의 원숭이의 팔 움직임과 동일한 로봇팔 혹은 커서의 움직임을 만들어내는 연구를 들 수 있다 [1-3].

이러한 BMI의 보다 성공적인 구현을 위해서는 관련된 신경과학 분야의 기초 연구와 함께 여러 분야의 기반기술의 발전이 요구된다. 우선 장기적으로 생체적합성을 보장할 수 있는 미세전극 및 체내 삽입가능한 극소형시스템 제작기술이 필요하다. 또 잡음 및 변동요인이 많은 신경신호로부터 안정적으로 spike train을 추출하는 spike sorting 알고리즘, spike train으로부터 관련된 신경계정보를 추출하는 디코딩알고리즘 등의 신호처리 기술의 개발



(그림 1) 세포외기록 방법(extracellular recording)에 의한 다중유닛 신경신호(multiunit neural signal)의 기록. 전극 주변에 위치한 몇개의 신경세포들로부터의 전기적활동을 측정한 후 증폭기, 필터, 아날로그-디지털 변환기를 거쳐 기록된 후 분석과정을 거치게 된다.

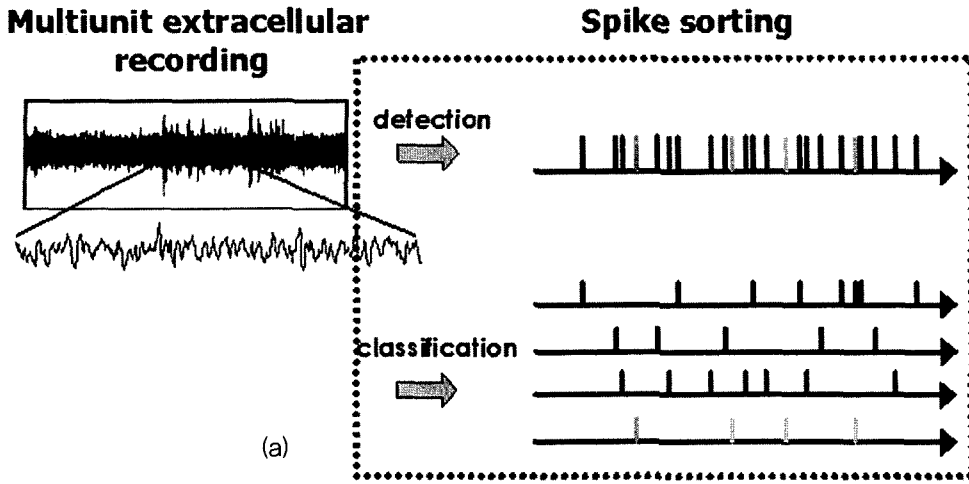
이 요구된다.

미세전극에 의해 세포외기록방법(extracellular recording)에 의해 측정되는 신경신호는 배경 잡음과 전극주위에 위치한 몇개의 신경세포들의 활동전위(action potential 혹은 spike라 부름)들의 합으로 구성된 다중유닛신호(multiunit neural signal)의 형태를 갖는다. 개개의 신경세포들의 활성화 정도는 활동전위의 발화빈도에 해당하며 이를 관찰하기 위하여 다중유닛신호를 단일유닛신호들로 분리해 주기 위한 신호처리 과정이 필요하다. 단일유닛들의 신호로 분리된 이후에는 개별 신경세포들의 활성화 정도를 여러 가지 방법으로 분석하는데 신경과학 연구를 위한 실험데이터의 분석을 위해서는 주로 히스토그램을 이용한 발화율 분석방법이 가장 널리 활용되어 왔으며 신경계에 대한 보다 다양한 정보를 추출하기 위한 여러 방법들이 제시되어 왔다³⁾. 특히 BMI를 위해서는 시공간적인 정보를 실시간으로 추출하여 외부기기의 제어나 신경/근육 자극을 위한 입력패형을 만들어내기 위해 사용해야

할 필요가 있다. 예를 들어 spike sorting에 의해 획득된 단일 신경세포 spike train들로부터 발화율을 계산한 다음 time-delay 및 입·출력 매핑 알고리즘에 의하여 신경신호에 담겨 있는 신경계 정보를 추출하게 된다. BMI의 경우 추출되는 정보는 팔의 움직임 궤적에 해당한다. 본 고에서는 주로 BMI 응용을 중심으로 하여 미세전극에 의해 측정되는 신경신호로부터 신경계관련 정보를 추출하기 위한 신호처리 및 분석 방법들에 대하여 살펴보고자 한다.

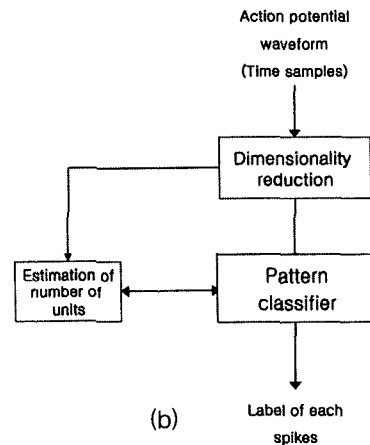
II. 신경신호 활동전위의 검출 및 분류 (spike sorting)

<그림 1>에서 설명하는 바와 같이 배경잡음과 전극주위에 위치한 몇 개의 신경세포들의 활동전위(action potential 혹은 spike라 부름)들의 합으로 구성된 다중유닛신호(multiunit neural signal)의 형태를 갖는다. 앞에서 언급한 바와 같이 개개의 신경세포들의 활동은 활동



(a)

<그림 2> (a) Spike sorting 의 개념도, 배경잡음과 전극 주변 신경세포들로부터의 활동전위로 구성된 신경신호를 검출 및 분류과정을 거쳐 단일 신경세포 활동전위들로 분리한다. (b) Spike sorting 과정의 블록도, 검출된 활동전위 파형들을 특징추출/차원감소 과정을 거쳐 비지도형 패턴분류기에 의해 분류한다.



(b)

전위의 발화빈도가 얼마나 높은가에 의해 정량화할 수 있으며, 이를 위하여 다중유닛신호를 단일유닛신호들로 분리해주기 위한 신호처리 과정이 요구되는데 이를 주로 spike sorting이라고 지칭한다. 이는 신경신호 분석의 필수적 첫 단계이다.

<그림 2>는 전형적인 spike sorting 과정의 블록도이다. 우선 배경잡음으로부터 활동전위를 검출해 낸 후 이들을 파형상의 특징에 따라 패턴분류기술을 이용하여 단일 신경세포

들로부터의 활동전위들로 구분해 내는 단계를 거친다. 첫번째 단계인 활동전위 검출과정은 신호 대 잡음비(signal-to-noise ratio, SNR)가 충분히 높은 경우 대부분 큰 어려움 없이 파형 관찰을 통한 역치값 설정(thresholding)에 의해 가능하다. 혹은 실험실에서의 신경계연구를 위한 측정의 경우에는 잡음 수준을 줄이기 위한 다른 방법들을 사용할 수 있거나 다시 측정할 수도 있다. 그러나 BMI와 같이 장기간 생체 내에서의 신경신호기록을 필요로 하는

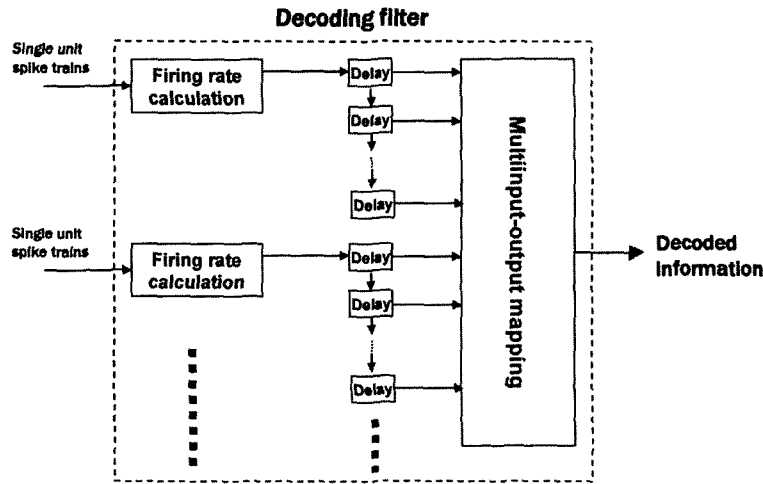
장기간 생체로부터의 신경신호 기록의 경우 (chronic, in-vivo recording), 잡음수준이 높아지고 잡음과 신호의 유사성이 높아짐에 따라 검출 자체도 어려워지는 경우가 흔해진다. 이는 이후의 분류과정에 있어서의 어려움을 증가시키기 때문에 낮은 SNR하에서 신뢰성을 갖는 신경신호 검출 기술 필요성이 대두되고 있다⁴⁾.

검출된 활동전위 파형들은 다차원 벡터 (multidimensional vector)에 해당되며 동일한 신경세포로부터의 활동전위들은 다차원 공간 상에서 하나의 클러스터를 이룬다. 적절한 방법에 의해서 이 클러스터를 대표하는 특징들을 추출하거나 벡터의 차원을 감소시킨 이후에 패턴분류기를 학습시켜서 각각의 활동전위를 분류하는 방법이 주로 적용된다. 과거 약 30년 동안 특징추출, 차원감소와 패턴분류 방법들에 대하여 많은 방법들이 제안되어 왔고 현재 여러 상용시스템에 적용되고 있으나 현재로서는 어떤 방법이 최선인지에 대해 결론은 나와 있지 않은 상태이고 실험자의 노하우에 따라 적절한 방법이 실험실 별로 적용되고 있는 상태이다. 또한 낮은 SNR하에서의 성공적인 동작, 시간에 따른 신호 및 잡음 특징변화에 능동적으로 대처할 수 있는 방법, 실험자의 입력을 필요로 하지 않는 완전 자동화된 방법 등에 대한 필요성이 커지고 있으며 이를 해결하기 위한 노력이 계속되고 있다^{3), 16)}. 이 밖에도 다중채널정보를 활용하여 보다 검출 및 분류의 성능을 개선하기 위한 방법, 여러 뉴런들 간의 활동전위의 동시 발생으로 인한 활동전위간 중첩 (spike overlap) 문제 등에 대한 해결이 spike sorting에 있어서 해결해야 할 중요한 과제로 판단된다.

III. Spike train decoding

Spike train decoding은 신경세포의 발화패턴에 포함된 신경계의 정보를 정량적으로 추출하는 과정을 의미한다. 이 기법은 신경과학 분야의 기초연구를 위한 목적으로 신경세포의 집단적 활동이 외부자극정보나 내부정보를 어떻게 정량적으로 표현하는가에 관한 연구를 수행하기 위하여 활용되어 왔다. Spike train decoding의 전형적인 예로 BMI를 위하여 운동영역 신경세포들의 활동으로부터 의도된 팔 움직임 궤적을 정량적으로 복원하는 과정을 들 수 있다. <그림 3>는 spike train decoding 과정의 전형적인 구성도이다. 미세전극에 의해 측정된 신경신호로부터 spike sorting에 의해 단일 신경세포들의 spike train이 얻어지고 이로부터 발화를 시계열을 얻은 다음 입·출력 매핑에 의하여 신경신호에 담겨 있는 신경계 정보를 정량적으로 추출하게 된다. 이 경우 추출되는 정보는 팔의 움직임 궤적에 해당한다.

주어진 팔 움직임 궤적과 신경세포들의 spike train 간의 매핑을 결정하는 과정 즉, <그림 3>의 디코딩 알고리즘의 파라미터들을 결정하는 학습과정을 우선 거치게 되고 이후 학습과정에서 얻은 디코딩 알고리즘을 이용하여 새로이 입력되는 spike train으로부터 팔 움직임 궤적을 복원하는 과정이 실제로 BMI의 동작 시에 수행되어야 한다. 즉, 디코딩 알고리즘은 multiple spike trains로부터 일정 time bin 내의 spike 발생 개수를 계산한 발화율 (firing rate)을 입력으로 하고 목표자극을 출력으로 하는 다중입출력 매핑 과정을 수행하며 입출력 매핑을 위한 다양한 방법들이 적용될



〈그림 3〉 Spike train decoding 과정의 구성도

수 있다. 예를 들어 최적선형필터를 사용하는 경우 주어진 외부자극의 참값과 추정값 간의 평균제곱 오차(mean-squared error)를 최소화하도록 필터의 계수를 결정하게 된다. 이 경우 디코딩 필터는 다중채널 유한임펄스 응답 필터(multichannel finite impulse response filter) 형태로 구현된다.

Duke 대의 Nicolelis 연구팀, Brown 대의 Donoghue의 연구팀 등 가장 대표적인 BMI 연구자들의 시스템에도 최적선형필터가 주로 적용되고 있다^{11,12}. 동일한 구조를 가지면서 선형 매핑 대신 support vector machine 등의 비선형 매핑을 적용함으로써 spike sorting 과정의 오류에 강인한 시스템을 구현할 수 있다는 연구결과도 제시되고 있다. 이 밖에도 Population vector 방법, Bayesian 추론에 기초한 통계적 추정, 칼만필터 등 입·출력 관계의 정량적 모델링에 적용할 수 있는 많은 방법들이 적용되고 있다¹³.

IV. 신경세포 간 기능적 연결성 분석

시스템신경과학 연구를 위해서는 동시에 관찰되는 신경세포 집단 내에서의 각 신경세포들 간의 연관성을 분석하는 것이 매우 중요하다. 이를 위하여 가장 널리 이용된 방법은 spike train 들간의 상관관계를 cross-correlogram에 의하여 분석하는 것이다. 이는 0과 1로 표현될 수 있는 spike train의 특성을 활용하여 연속신호에 대한 상호상관함수(cross-correlation function)를 통상적인 방법에 의해 구하는 것보다 훨씬 빠르게 구하는 방법에 해당된다. 이를 주파수 영역으로 변환하여 cross-coherence 분석을 수행함으로써 어떤 주파수대역에서의 활동이 높은 상관관계를 갖는가에 대한 관찰을 하는 경우도 많다. 또한 특정 자극에 응답하는 두 신경세포들의 연관성 분석을 위해서는 joint peristimulus time histogram (JPSTH)

이런 방법이 주로 사용된다^{[3], [6]}.

두 신경세포들 간의 연관성을 분석하기 위해서는 연결의 크기뿐만 아니라 연결의 방향성에 대한 정보도 매우 중요한데, Cross-correlogram 등 히스토그램에 기초한 방법은 이러한 목적에 부적합하다는 사실이 알려져 있다. 방향성을 고려한 기능적 연결성 분석을 위하여 Granger-causality, directed transfer function 등의 방법이 활용되고 있다^[6]. 이 방법들은 통계적 시계열 모델에 기초하는데, 각각의 신경세포 활동에 대한 시계열 모델을 세웠을 때의 모델링 오차와 여러 활동을 하나의 벡터시계열로 모델링했을 때의 오차를 비교하여 벡터시계열 모델에 의해 오차가 줄어드는지의 여부에 따라 방향성을 평가한다. 이 밖에도 위상동기화 특성으로부터 연결의 방향성을 평가하기 위한 방법도 사용되고 있다^[6]. 또한 신경세포 간 연결성에 대한 강도 및 방향성 정보를 통하여 신경세포들의 집단적 활동에 대한 분석을 수행하기 위해서는 이들을 시각적으로 쉽게 파악할 수 있도록 하는 가시화(visualization) 방법에 대한 고려도 필수적이다^[7].

V. 결론 및 향후 전망

신경신호의 정량적 분석은 신경신호 내에 인코딩되어 있는 정보를 추출하고 뉴런들 간 기능적연결성 분석을 수행하기 위한 신뢰성 있는 방법을 제시할 수 있다. Spike sorting은 오랜 연구에도 불구하고 낮은 SNR하에서의 성공적인 검출 및 분류, 신호 및 잡음의 특징 변화에 능동적으로 대처할 수 있는 방법, 완전

자동화된 방법 등 문제점을 해결하기 위한 노력이 계속되고 있다. 신경세포의 발화패턴에 포함된 신경계의 정보를 정량적으로 추출하기 위한 spike train decoding은 신경세포의 집단적 활동과 신경계의 내·외부정보 간의 관계를 파악하기 위한 시스템신경과학 분야의 기초연구에 계속 기여할 것이며 정확도를 높이기 위한 노력이 지속적으로 진행되어 BMI와 같은 응용분야에 폭넓게 활용될 것으로 생각된다. 신경세포들 간의 기능적연결성 분석에 있어서는 연결 강도뿐만 아니라 연결의 방향성까지 분석하기 위한 방법과 수많은 신경세포들간의 연결관계를 가시화하기 위한 방법의 개발이 필요하다.

이와 같은 신경신호의 정량적 분석 및 처리 기술은 시스템신경과학 분야의 기초연구에 기여할 수 있을 뿐만 아니라 궁극적으로 뇌-기계 인터페이스를 비롯한 인공신경 기술 분야의 발전에 필수적인 기반 기술을 제공하고 인공신경관련 신기술 개발 및 성능개선에 크게 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 이 분야는 인공와우(cochlear implant)가 2002년 기준 약 \$ 25 million의 세계시장규모를 갖는 산업으로 성장한 예에서 볼 수 있듯이 성공적인 기술개발이 가능할 경우 잠재적으로 큰 부가가치를 창출할 수 있다. 또한 신경계 기능이상 환자들의 삶의 질을 획기적으로 개선하고 가족들에 대한 의존도 감소, 장기적 의료비지출 감소 등을 통하여 막대한 사회적 비용 절감 효과가 기대되는 중요한 분야이다.

참고문헌

- [1] Donoghue JD. Connecting cortex to machines: recent advances in brain interfaces. *Nature Neuroscience* 2002;5:1085 - 8
- [2] Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, Beck PD, Laubach M, Chapin JK, Kim J, Biggs SJ, Srinivasan MA, Nicolelis MAL. Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* 2000;408:361- 5
- [3] Brown EN, Kass RE, Mitra PP. Multiple neural spike train data analysis: state-of-the-art and future challenges. *Nat Neurosci.* 2004 May;7(5):456-61.
- [4] Kim KH, Kim SJ. A wavelet-based method for action potential detection from extracellular neural signal recording with low signal-to-noise ratio. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003b; 50; 999 - 1011
- [5] Kim KH, Kim SJ. Method for unsupervised classification of multiunit neural signal recording under low signal-to-noise ratio. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003a; 50; 421 - 31
- [6] Pereda E, Quiroga RQ, Bhattacharya J., Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Prog Neurobiol.* 2005 Sep-Oct;77(1-2):1-37
- [7] Stuart L, Walter M, Borisjuk R. Visualisation of synchronous firing in multi-dimensional spike trains. *Biosystems.* 2002 Oct-Dec;67(1-3):265-79

저자소개



김 경 환

1995년 2월 한국과학기술원 전기 및 전자공학과 학사
 1997년 2월 서울대학교 전자공학과 석사
 2001년 2월 서울대학교 전기컴퓨터공학부 박사
 2004년 3월-현재 : 연세대학교 보건과학대학 의공학부 조교수, 부교수
 2003년 3월-2003년 12월 한국과학기술원 정보전자연구소/뇌과학연구센터 fMRI 연구실 방문연구원
 2001년 3월-2004년 2월 삼성종합기술원 HCI랩 전문연구원 (책임)
 주관심 분야 : 신경공학, 인공신경기술, 신경신호처리