

그래프 합성곱 신경망을 이용한 알츠하이머 치매환자 분류

박재희^{1,2}, 김대겸¹, 정현강^{3,4}, 한철^{1,2,*}

¹고려대학교 과학기술대학 전자및정보공학과

²고려대학교 인공지능 스마트 융합기술 융합전공

³고려대학교 의과대학 정신건강의학과

⁴고려대학교 정신건강연구소

*교신저자

e-mail : *jhee1032@korea.ac.kr, gyeom_91@korea.ac.kr, jeonghg@korea.ac.kr, cheolhan@korea.ac.kr*

Alzheimer's disease classification using graph convolutional networks

Jaehee Park^{1,†}, Daegyeom Kim¹, Hyun-Ghang Jeong^{3,4}, Cheol E. Han^{1,2,*}

¹Department of Electronics and Information Engineering, Korea University

²Interdisciplinary Graduate Program for Artificial Intelligence Smart Convergence Technology, Korea University

³Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine

⁴Research Institute of Mental Health, Korea University

Abstract

Alzheimer's disease is a neuro-degenerative disease with severe memory deficits and cognitive declines. These symptoms are generally along with various structural changes including the weakened connectivity between brain regions, that may lead lowered information processing and thus consequent cognitive declines. In this paper, we developed a deep learning model to classify Alzheimer's disease. We extracted brain networks from diffusion-weighted MR image (DWI) of each individual, and used a recently developed deep learning algorithm, graph convolutional neural network (GCN). Our model achieved 90.7% accuracy on average. We also investigate which

brain regions were used to make decisions. We extracted the brain regions with statistically significant differences between groups through Grad-CAM on the results of GCN. This showed that GCN also considers the brain regions similar to those found in the traditional statistical analyses.

I. 서론

알츠하이머 병(Alzheimer's disease, AD)은 치매의 가장 흔한 형태이며, 뇌의 구조적 및 기능적 변화로 인해 기억력 및 인지능력이 저하되는 신경 퇴행성 질환이다. 알츠하이머 치매환자는 뇌 손상으로 인해 정상인에 비해서 뇌 영역 사이의 연결성이 떨어진다고 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 뇌 영역 사이의 연결성을 고려하는 그래프 합성곱 신경망(Graph Convolutional Networks, GCN) [1]을 이용하여

알츠하이머 치매환자와 정상인을 분류하는 딥러닝 모델을 개발하고자 한다.

II. 데이터 획득

2.1 데이터

본 연구에서 사용된 데이터는 고려대학교 구로병원에서 자기공명영상장치(3.0T MRI, Siemens Trio Trim)를 통해 획득한 것이다. T1강조영상(T1-weighted MR image)은 0.9mm 아이소보셀(iso-voxel), TE / TR / TI = 2.32ms / 2.3s / 900ms로 촬영되었으며, 분산 자기 공명 영상 (Diffusion-weighted MR image, DWI)은 2.0mm 아이소보셀, TE / TR = 100ms/3.6s, b=1000s/mm², 64방향의 서로 다른 자기 방향(gradient direction) 으로 두 번 촬영되었다. 자세한 자기공명영상의 프로토콜 정보는 [2]를 참조하기 바란다. 데이터 셋은 알츠하이머 치매환자 33명, 정상인 21명으로 구성되어 있다.

2.2 데이터전처리 및 뇌 네트워크 정의

뇌 네트워크는 해부학적 뇌 영역을 나타내는 노드(node)와 뇌 영역 사이의 연결을 나타내는 엣지(edge)로 구성된다. 자기공명영상으로부터 뇌 네트워크를 추출하기 위해 다음과 같은 작업이 필요하다.

노드를 정의하기 위해 표준 MNI 공간(Standard MNI space)에서 정의된 뇌 영역 아틀라스인 AAL (Automated Anatomical Labeling) 템플릿 [3]을 각 피험자의 분산 자기 공명 영상에 비선형적으로 정합하였다. FSL(FMRIB Software Library) [4]을 사용하였으며, 소뇌의 영역을 제외한 90개의 해부학적 뇌 영역을 추출하였다.

엣지를 정의하기 위해 분산 자기 공명 영상 촬영 시 흔들렸던 머리의 움직임을 보정(eddy current correction) [5] 하고, Diffusion Toolkit [6]의 결정론적 신경섬유 추적 방법(deterministic tracking) [7] 을 사용하여 뇌 전체의 트랙토그래피(tractography)를 추출하였다. 트랙토그래피는 각 신경섬유다발의 대리축정치인 스트림라인(streamline)으로 구성되어 있다.

이후 UCLA Multimodal Connectivity Package를 사용하여 정의된 뇌 영역들 사이의 스트림라인 개수를 셈으로써 각 영역들의 연결 정도를 정의할 수 있다. 트랙토그래피는 방향성이 없으며, 90개의 해부학적 뇌 영역을 노드로 사용하였기 때문에, 본 연구에서 사용된 인접 행렬(adjacency matrix)은 무방향,

유가중치 그래프로, 90×90의 크기를 가진다.

III. 딥러닝 모델

3.1 그래프 합성곱 신경망

그래프 합성곱 신경망은 스펙트럴 그래프 이론(Spectral graph theory) [8]을 기반으로 만들어진 것으로 효율적인 계산을 위해 선형 근사하여 만들어진 모델이다. 합성곱 신경망은 두개의 입력을 가지는데, 엣지 정보를 나타내는 인접 행렬(A)과 노드 정보를 나타내는 노드 특징 행렬(Node feature matrix, H)로 나타낼 수 있다. 인접 행렬은 노드 수 × 노드 수의 크기를 가지고, 노드 특징 행렬은 노드 수 × 특징 수의 크기를 가진다. GCN은 스펙트럴 그래프 이론에 따라 푸리에 변환(Fourier transform)을 활용하여 합성곱(convolution) 연산을 수행하게 된다. 선형근사를 통해 얻은 레이어별 전파규칙(layer-wise propagation rule)은 다음과 같다.

$$H^{(l+1)} = \sigma(\hat{A}H^{(l)}W^{(l)}) \quad (1)$$

그래프 합성곱 신경망은 인접 행렬(A)과 노드 특징 행렬($H^{(l)}$)을 입력 받아 새로운 노드 특징 행렬($H^{(l+1)}$)을 생성한다. \hat{A} 은 정규화된 인접 행렬이고, $W^{(l)}$ 는 l 번째 레이어의 가중치 행렬이며, σ 는 Sigmoid나 ReLU같은 활성화 함수(Activation function)이다. $H^{(l)}$ 는 l 번째 레이어의 노드 특징 행렬이며, $H^{(0)}$ 은 입력으로 받은 노드 특징 행렬과 같다.

인접 행렬에는 이웃 노드(neighbor node)와의 연결만 표현되어 있기 때문에 그래프 합성곱 과정에서 해당 노드 자체에 대한 정보는 고려되지 않으므로 이를 해결하기 위해 식(2)와 같이 인접행렬에 self-loop를 추가해준다.

$$\tilde{A} = A + I_N \quad (2)$$

또한, 일반적으로 인접행렬은 정규화되어 있지 않기 때문에 노드 특징 행렬과 곱해질 경우 크기가 불안정하게 변할 수 있으므로 라플라스 정규화를 통해 정규화해준다. 정규화된 인접행렬은 식(3)과 같이 나타낼 수 있으며, \tilde{D} 는 \tilde{A} 의 차수 행렬(degree matrix)을 의미한다.

$$\hat{A} = \tilde{D}^{-1/2}\tilde{A}\tilde{D}^{-1/2} \quad (3)$$

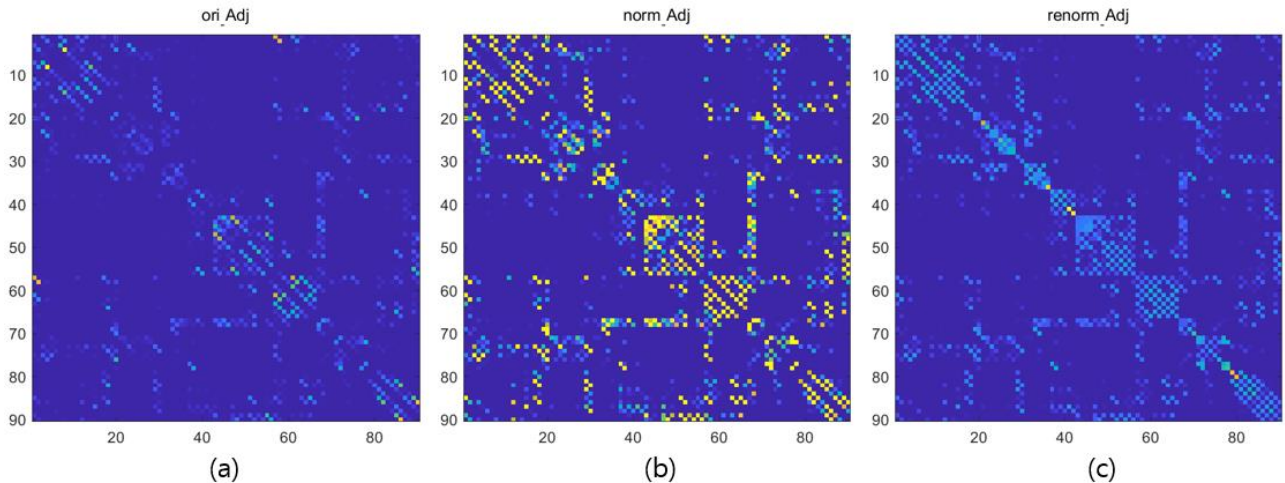


그림 1. (a)는 획득한 데이터로부터 얻은 인접 행렬, (b)는 최소-최대 정규화를 통해 정규화한 인접 행렬(A), (c)는 라플라스 정규화를 진행한 인접 행렬(\tilde{A})을 나타낸다.

본 연구에서 사용되는 인접 행렬은 획득한 데이터로부터 얻은 인접 행렬을 최소-최대 정규화(Min-Max normalization)를 통해 정규화하여 사용하였다(그림 1).

3.2 실험 모델

모델은 입력으로 피험자들의 뇌 네트워크를 나타내는 인접 행렬과 뇌 영역의 특징을 나타내는 노드 특징 행렬을 받고, 출력으로 피험자들을 치매환자와 정상인으로 분류한다. 인접행렬은 피험자별로 분산 자기공명영상에서 얻은 인접행렬을 넣어주었으며, 노드 특징 행렬은 각 뇌 영역들은 각각 다른 특징을 가지고 있다고 가정하였기 때문에 단위 행렬(identity matrix)로 설정해주었다. 즉, GCN이 두개의 입력을 받기는 하지만, 실제로 피험자별로 차이가 있는 것은 인접행렬 뿐이었다.

사용한 인공신경망의 구조는 한 개의 그래프 합성곱 레이어(Graph convolutional layer)와 한 개의 완전 연결 레이어(Fully connected layer)로 구성되어 있다(그림 2). 그래프 합성곱 레이어는 그래프 합성곱 후, 활성화 함수로 Leaky ReLU를 사용한다. 채널 수는 32이고, kernel과 bias 모두 Random Uniform을 사용하여 초기화하였다. kernel의 경우 L2 규제(regularization)를 사용하였으며, 규제율은 1.0×10^{-7} 으로 설정하였다. 완전 연결 레이어는 Flatten을 통해 배열을 1차원으로 만들어주고, 활성화 함수로 Softmax를 사용한다. 그래프 합성곱 레이어와 완전 연결 레이어 모두 가중치가 음수로 나오지 않도록 하는 비음수 가중치 제한을 추가하였는데, 이는 그래프 합성곱 신경망의 결과를 쉽게 해석하기 위해서이다. 배치 크기(Batch size)는 1로

설정하였고, Adam 최적화 함수[9]를 사용하였으며, 학습률은 1.0×10^{-5} 이다.

모델 구현을 위해 Keras API 및 TensorFlow 2를 기반으로 하는 그래프 딥러닝 파이썬(python) 라이브러리인 Spektral을 활용하였으며, 실험에 사용된 GPU 장비는 NVIDIA GeForce RTX 3090, RAM 16GB이다.

IV. 결과

4.1 학습 성능

데이터 셋이 작으므로 5겹 교차 검증(5-fold cross validation)을 사용하여 학습성능을 평가하였다. 5겹으로 시행할 때 첫 네 번은 11명의 피험자(치매환자: 7명, 정상인: 4명)를 검증데이터셋으로 가지고, 마지막 한 번은 10명의 피험자(치매환자: 5명, 정상인: 5명)를 검증데이터셋으로 갖도록 하여 평가를 진행하였다(표 1).

정확도(accuracy)는 검증데이터의 피험자 중 몇 명을 정확하게 분류했는지를 나타내는 것으로, 최소 0.818, 최대 1, 평균 0.907의 값을 가졌다. 정밀도(precision)는 모델이 치매환자로 분류한 것 중에 실제 치매환자의 비율을 나타내는 것으로, 최소 0.778, 최대 1, 평균 0.872의 값을 가졌다. 재현율(recall)은 실제 치매환자 중에서 모델이 치매환자라고 분류한 비율을 나타내는 것으로, 최소, 최대, 평균 모두 1의 값을 가졌다. F1 Score는 정밀도와 재현율의 조화평균을 나타내는 것으로, 최소 0.875, 최대 1, 평균 0.93의 값을 가졌다.

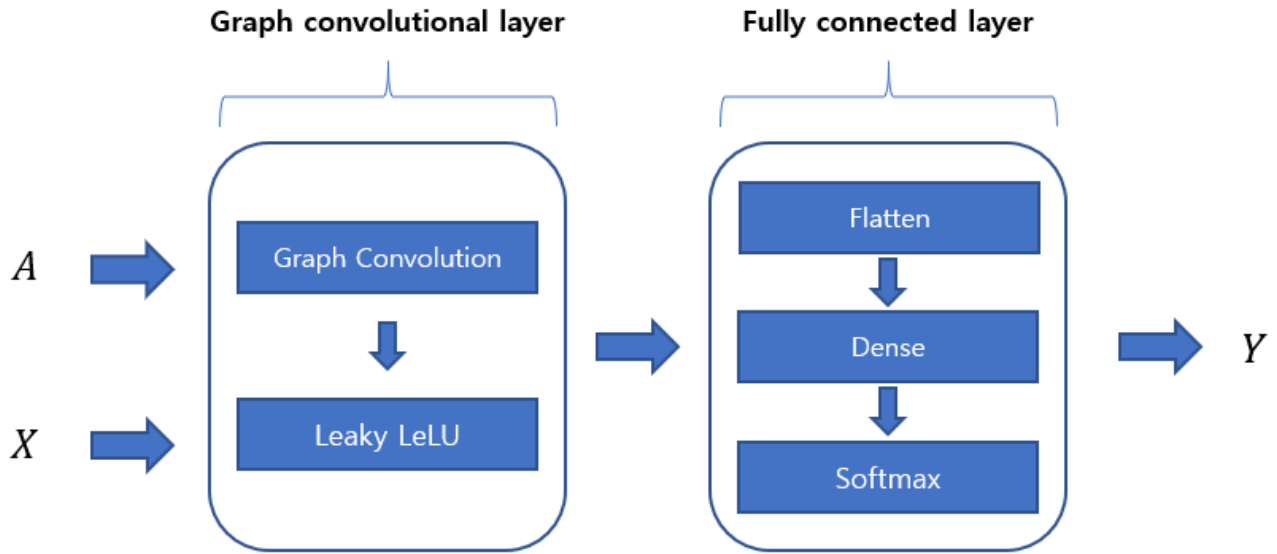


그림 2. 전체적인 모델 구조

표 1. 모델의 정확도, 정밀도, 재현율, F1 score

Fold	Accuracy	Precision	Recall	F1 score
1	0.909	0.875	1.000	0.933
2	1.000	1.000	1.000	1.000
3	0.909	0.875	1.000	0.933
4	0.818	0.778	1.000	0.875
5	0.900	0.833	1.000	0.909
Mean	0.907	0.872	1.000	0.930

4.2. 일반 인공신경망과 성능비교

인접행렬이 90×90 의 크기를 가지는 무방향 그래프이기 때문에, 실제로는 4005개의 엣지를 가지게 되는데, 이를 입력으로 하는 은닉층을 하나 가지는 단순한 인공신경망과의 성능 비교를 해보았다.

사용한 GCN모델은 32개의 필터를 한 번 거치기 때문에, 8,674개의 학습 가능한 파라미터가 사용되었다. 유사한 수준의 파라미터를 가지는 네트워크의 구조는 은닉층의 뉴런 개수가 2개 (표2. MLP2) 혹은 3개(표2. MLP3) 정도일 때이다. 이때의 평균성능은 다음과 같으며, 은닉층 뉴런 개수가 3개일 때가 최적이었다. 이 때의 평균성능을 비교했을 때 GCN이 더 우수한 것을 볼 수 있다.

표2. 기준모델과의 성능비교 (5겹교차검증결과)

Model	Accuracy	Precision	Recall	F1 score
MLP2	0.832	0.791	1.000	0.883
MLP3	0.845	0.817	1.000	0.899
GCN	0.907	0.872	1.000	0.930

4.3 Grad-CAM을 사용한 분석 결과

Grad-CAM[10]은 모델이 주어진 데이터의 어떤 부분을 통해 분류를 결정하였는지를 볼 수 있는 것으로, 이를 사용하면 모델이 치매환자와 정상인을 분류하는 기준으로 정한 뇌영역이 무엇인지 알 수 있다.

2 fold일 때의 성능이 가장 좋았으므로, 2 fold의 model을 사용하여 Grad-CAM을 통해 전체 54명의 피험자에 대해 Class Activation Map(CAM)을 구하고, 그룹간 CAM이 유의미하게 다른 부위를 t-test를 통해 검증한 후, FDR(false discovery rate)[11]을 통해 다중검정 보정을 진행하였다. FDR 결과 총 27개의 영역에서 유의미한 차이를 보였다(그림 3, 표 3).

V. 결론 및 향후 연구 방향

본 논문에서는 뇌 네트워크를 사용하여 그래프 합성곱 신경망을 통해 알츠하이머 치매환자와 정상인을 분류하고, Grad-CAM을 사용하여 어떤 뇌 영역에서 그룹간 차이를 보이는지에 대해 연구하였다. 일반적으로 알츠하이머 치매환자와 정상인에서 차이가 있다고 알려진 주요 뇌 영역은 Precuneus,

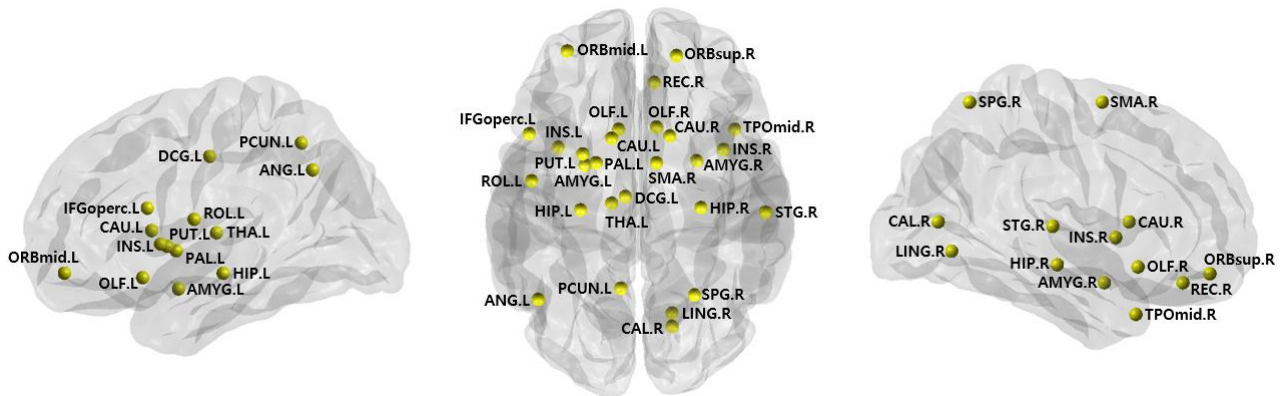


그림 3. 그룹간 차이를 보인 뇌 영역들

표 3. 그룹간 차이를 보인 뇌 영역들

Brain region	FDR [†]
Frontal_Sup_Orb_R	0.0016
Frontal_Mid_Orb_L	0.0392
Frontal_Inf_Oper_L	0.0322
Rolandic_Oper_L	0.0229
Supp_Motor_Area_R	0.0016
Olfactory_L	0.0245
Olfactory_R	0.0016
Rectus_R	0.0016
Insula_L	0.0012
Insula_R	0.0291
Cingulum_Mid_L	0.0087
Hippocampus_L	0.0167
Hippocampus_R	0.0064
Amygdala_L	0.0229
Amygdala_R	0.0066
Calcarine_R	0.0229
Lingual_R	0.0091
Parietal_Sup_R	0.0265
Angular_L	0.0252
Precuneus_L	0.0368
Caudate_L	7.05e-05
Caudate_R	0.0099
Putamen_L	0.0097
Pallidum_L	0.0017
Thalamus_L	0.0064
Temporal_Sup_R	0.0229
Temporal_Pole_Mid_R	0.0033

[†] Student's t-test 후 해당 방법으로 보정한 p-value

Hippocampus, Insula, Thalamus, Supramarginal, Inferior parietal 등이 있다. 그림 3 을 보면 Precuneus, Hippocampus, Insula, Thalamus 영역은 나왔지만, Supramarginal, Inferior parietal 같은 영역은 나오지 않은 것을 볼 수 있다. 이는 통계적으로 그룹간 차이가 나는 뇌 영역이 항상 나오는 것이 아니라, 모델이 분류를 결정하는데 있어서 중요하다고 여기는 뇌 영역이 나오는 것으로 볼 수 있다. 치매환자마다 망가지는 뇌 영역이 다르므로, 어떤 환자에서 망가지는 뇌 영역이 다른 환자에서는 망가지지 않을 수 있기 때문이다. 이 경우, 모델이 분류를 하면서 평균을 내다보면 그룹간 차이가 나지 않을 수 있다.

향후 연구로는 위의 경우를 고려하여, 뇌 네트워크를 나누어서 분류를 진행할 것이다. 또한, 뇌 네트워크의 노드와 엣지를 바꾸어 그래프를 생성하여 어떤 뇌 연결에서 그룹간 차이를 보이는지에 대해 연구할 예정이다.

그래프 합성곱 신경망은 그래프 구조를 가진 다양한 데이터를 대상으로 활용되고 있으며 [12-14], 최근에는 뇌영상데이터에도 활용되고 있다 [15, 16]. 그래프 합성곱 신경망은 단순히 뇌의 네트워크를 입력으로 하는 것이 아니라, 네트워크의 노드가 해당 네트워크를 통해 어떻게 상호작용을 주고받는지에 대한 정보를 이용하여 분류를 진행한다는 점에서 기존의 인공신경망이 추출해내지 못하는 네트워크의 상호작용이 상이한 것을 추출하고 비교할 가능성이 있다.

본 연구는 최신 딥러닝 알고리즘을 활용하여 치매환자의 분류가능성을 보고자 하였다.

참고문헌

- [1] Thomas, and M. Welling, "Semi-Supervised Classification with Graph Convolutional Networks," *arXiv pre-print server*, 2017-02-22, 2017.
- [2] G. Shim, K.-Y. Choi, D. Kim, S.-I. Suh, S. Lee, H.-G. Jeong, and B. Jeong, "Predicting neurocognitive function with hippocampal volumes and DTI metrics in patients with Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment," *Brain and Behavior*, vol. 7, no. 9, pp. e007666, 2017.
- [3] N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer, and M. Joliot, "Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain," *NeuroImage*, vol. 15, no. 1, pp. 273-289, 2002.
- [4] S. M. Smith, "Fast robust automated brain extraction," *Human Brain Mapping*, vol. 17, no. 3, pp. 143-155, 2002.
- [5] J. L. R. Andersson, and S. N. Sotiropoulos, "An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging," *NeuroImage*, vol. 125, pp. 1063-1078, 2016.
- [6] R. Wang, T. Benner, A. Sorensen, and V. J. Wedeen, "Diffusion Toolkit: A Software Package for Diffusion Imaging Data Processing and Tractography," *Proc Intl Soc Mag Reson Med*, vol. 15, 01/01, 2007.
- [7] S. Mori, and P. B. Barker, "Diffusion magnetic resonance imaging: Its principle and applications," *The Anatomical Record*, vol. 257, no. 3, pp. 102-109, 1999.
- [8] N. Biggs, "SPECTRAL GRAPH THEORY, CBMS Regional Conference Series in Mathematics.," *Bulletin of the London Mathematical Society*, vol. 30, no. 2, pp. 196-223, 1998.
- [9] Diederik, and J. Ba, "Adam: A Method for Stochastic Optimization," *arXiv pre-print server*, 2017-01-30, 2017.
- [10] R. R. Selvaraju, M. Cogswell, A. Das, R. Vedantam, D. Parikh, and D. Batra, "Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks via Gradient-Based Localization," *International Journal of Computer Vision*, vol. 128, no. 2, pp. 336-359, 2020.
- [11] Y. Benjamini, and Y. Hochberg, "Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing," *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, vol. 57, no. 1, pp. 289-300, 1995.
- [12] S. Ryu, J. Lim, Seung, and Woo, "Deeply learning molecular structure-property relationships using attention- and gate-augmented graph convolutional network," *arXiv pre-print server*, 2018-10-08, 2018.
- [13] Connor, W. Jin, L. Rogers, T. F. Jamison, T. S. Jaakkola, W. H. Green, R. Barzilay, and K. F. Jensen, "A graph-convolutional neural network model for the prediction of chemical reactivity," *Chemical Science*, vol. 10, no. 2, pp. 370-377, 2019.
- [14] C. Jeong, S. Jang, E. Park, and S. Choi, "A context-aware citation recommendation model with BERT and graph convolutional networks," *Scientometrics*, vol. 124, no. 3, pp. 1907-1922, 2020.
- [15] M. Liu, B. A. Duffy, Z. Sun, A. W. Toga, A. J. Barkovich, D. Xu, and H. Kim, "Deep Learning of Cortical Surface Features Using Graph-Convolution Predicts Neonatal Brain Age and Neurodevelopmental Outcome."
- [16] Sofia, S. Parisot, E. Ferrante, M. Rajchl, M. Lee, B. Glocker, and D. Rueckert,

"Distance Metric Learning using Graph Convolutional Networks: Application to Functional Brain Networks," *arXiv pre-print server*, 2017-06-14, 2017.

사사

이 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원(KHIDI)의 국가치매극복기술개발사업(HI19C0645)의 지원을 받아 진행되었습니다.