

학술논문

알츠하이머 초기 진단을 위한 Microsaccades 기반 디지털마커 연구

오석준 · 이종하*

계명대학교 공과대학 의용공학과

Microsaccades-Based Digital Marker Research for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease

Seokjun Oh and Jong-Ha Lee*

Department of Biomedical Engineering, School of Engineering, Keimyung University
(Manuscript received 24 February 2025 ; revised 14 April 2025 ; accepted 15 April 2025)

Abstract: Alzheimer's disease is an irreversible neurodegenerative disease, and associated declines in cognitive function have a significant effect on daily life. Methods such as mini-mental state examination and Montreal cognitive assessment, the existing diagnostic methods for Alzheimer's disease, take a long time and have poor objective assessment score accuracy. This paper presents a novel method that assesses the brain's cognitive state by utilizing eye-tracking technology to measure abnormal fixational eye movement patterns of microsaccades, which are involuntary eye movements, and changes in pupil size using eye-tracking technology in nervous system diseases. The experiment results confirmed that the number of microsaccades occurrences on the x and y axes gradually increased as aging progressed. In addition, it was confirmed that the number of microsaccades occurrences increased as cognitive function scores declined, even among seniors in the same age groups. In the case of pupil size, it was observed that the amplitude of pupil size variation decreases with increasing age, along with a reduction in both constriction and dilation rates. This paper proves the correlation between aging and the brain's cognitive functions and verifies that declines in the brain's cognitive functions affect microsaccades and changes in pupil size.

191

Key words: Alzheimer, Diagnostic biomarkers, Multimodal biomarkers, Eye-tracking, Microsaccades, Pupil size variation

*Corresponding Author : Jong-Ha Lee
1095, Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu, Republic of Korea
Tel: +82-10-8968-8769

E-mail: segeberg@gmail.com

This work was supported by the Digital Innovation Hub project supervised by the Daegu Digital Innovation Promotion Agency (DIP) grant funded by the Korea government (MSIT and Daegu Metropolitan City) in 2023 (DBSD1-06), Basic Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF-2022R11A307278, RS-2023-00237791), Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (RS-2023-KH136789, RS-2021-KH118978, RS-2024-00433896), Korea government (the Ministry of Science and ICT, the Ministry of Trade, Industry and Energy, the Ministry of Health & Welfare, the Ministry of Food and Drug Safety) (RS-2022-00166898) and Korea Basic Science Institute (National research Facilities and Equipment Center) grant funded by the Ministry of Education.(grant No.2020R1A6C101B189).

I. 서 론

치매의 주요 원인으로는 알츠하이머병, 혈관성 치매, 루이체 치매, 파킨슨병 치매, 크로이츠펠트-야콥병, 정상압수두증, 전 두측두 치매 등이 있으며, 이 중 알츠하이머병이 가장 흔한 원인으로 전체 치매의 약 60~80%를 차지한다[1]. 알츠하이머병은 비가역적인 신경세포 손상과 뇌 조직의 변화로 인해 발생하며, 생각, 기억력, 언어 능력, 추상적 사고, 문제 해결 능력, 공간 지각 능력과 같은 인지 기능과 일상생활 수행 능력에 심각한 영향을 미친다[2]. 이러한 증상은 초기의 경미한 기억 상실에서 시작해 점차 치매로 이어지며, 질환이 악화되면 결국 신체 기능의 저하와 생명 유지가 어려워진다. 기존 연구에 따르면 알츠하이머병의 진행 속도는 개인마다 차이가

있지만, 진단 후 일반적인 기대 수명은 3~9년으로 알려져 있다[3,4].

알츠하이머병은 환자와 가족에게 정서적 경제적 부담을 주는 질병이지만, 질환을 유발하는 정확한 생물학적 기전, 개인별 진행 속도의 차이, 예방 방법 등에 대한 명확한 결론은 아직 도출되지 않았다[5]. 알츠하이머병은 증상이 심화될수록 치료가 복잡해지기 때문에 조기 진단과 조기 치료가 매우 중요하다. 이를 통해 인지 기능 저하의 진행을 완화할 수 있으며, 예방적 접근과 더불어 경제적 비용 절감 등 긍정적인 효과를 기대할 수 있다[1].

현재 알츠하이머의 인지 상태를 평가하는 기준으로는 MMSE(Mini-Mental State Examination)와 MoCA(Montreal Cognitive Assessment)와 같은 신경심리학적 검사가 널리 사용되고 있다[6]. 이러한 방법은 알츠하이머 인지 장애를 감지하는 주요 진단 방법이지만, 전문적으로 훈련된 의료진이 필요하고 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다. 또한 검사 과정에서 피험자가 긴장하거나 불안을 느끼면 결과의 객관성이 떨어질 수 있으며, 환자의 학력이나 교육 수준이 낮을 경우 검사 점수에 편향이 나타날 수 있다는 한계가 있다[7,8].

알츠하이머병은 비가역적 질환으로 알려져 있지만, 조기 진단과 치료는 증상 악화를 방지하고 삶의 질을 개선하는 데 중요한 역할을 한다. 실제로 알츠하이머를 초기에 발견한 경우 더 긴 생존 기간을 보였다[9]. 그러나 알츠하이머병은 초기 증상이 미미하거나 노화 과정의 일부로 인식하여 조기 진단이 어려운 경우가 많다[10]. 이를 극복하기 위해 치매의 진행을 예방할 수 있는 적극적인 치료와 함께 효율적이고 신뢰할 수 있는 조기 진단 시스템이 필요하다.

우리의 동공은 일정 시간 동안 시각을 고정하여도 동공은 완전히 가만히 있지 않고 microsaccades(미세 단속 운동) 및 떨림을 포함하여 작은 비자발적 운동을 생성한다[11]. Microsaccades는 신경학적 질환, 특히 알츠하이머병, 파킨슨병, ADHD와 같은 신경계 질환에서 비정상적인 패턴을 나타내는 것으로 알려져 있다[12]. 알츠하이머병에서는 진폭, 속도, 지속시간, microsaccades 간의 간격과 같은 대부분의 특성에서는 큰 차이가 나타나지 않았으나, 경도인지장애 및 알츠하이머병 환자들에게서 비스듬한 방향으로 나타나는 microsaccades가 건강한 참가자들보다 더 자주 발생하는 것으로 확인되었다[13].

최근 동공의 크기 측정, 동공을 통한 뇌 단백질 관찰, 망막 혈관 밀도 관찰, 안구 움직임 테스트와 같은 비침습적인 방법을 통해 알츠하이머병의 초기 신호를 포착하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 microsaccades의 비정상적인 패턴을 정량적 분석 기반 바이오마커로 활용하여 알츠하이머를 조기 진단하는 방법이 다양한 연구기관과 기업에서 주목받고 있다[12]. 이러한 방법은 기존의 MMSE 및 MoCA와 같은

신경심리학적 검사에 비해 저비용, 시간 효율성 측면에서 장점을 가지며 신체적 부담이 적고 간단한 눈의 움직임 촬영만으로도 진단이 가능하다. 특히, MMSE 및 MoCA와 같은 검사에서 교육 수준에 따라 점수 편향이 발생할 수 있는 문제점을 보완하여 보다 객관적인 진단이 가능하다.

동공의 수축 및 확장은 각각 부교감 신경(콜린성)과 교감 신경(아드레날린성) 자율 신경계로부터 자극을 받는다. 알츠하이머병에서 콜린성 뉴런의 손실은 흔히 발생하며, 이는 인지 과정의 변화로 이어질 수 있다. 특히, Medial Septum과 해마 주위 영역의 콜린성 뉴런 손실은 기억력 손상과 알츠하이머병에서 나타나는 다른 인지적 결핍과 밀접하게 관련되어 있다[14-16].

이러한 비정상적인 특성은 신경계의 기능적 손상과 밀접한 연관이 있어, 이를 정량적으로 분석함으로써 질환의 조기 진단과 상태 평가에 활용하려는 연구가 신경과학 및 임상 분야에서 활발히 진행되고 있다. 이전 연구에서는 알츠하이머병 환자와 정상인의 microsaccades 패턴과 동공의 크기 변화가 유의미한 차이를 보였으며, 이는 알츠하이머병 조기 진단에 활용될 수 있는 가능성을 시사한다. 그러나 동공에서 나타나는 생리적 신호를 두 가지 바이오마커로 측정하고 분석하는 연구는 없었다. 한편, 다중 바이오마커를 통합 분석할 경우, 단일 바이오마커를 사용할 때보다 질병 진단의 정확도와 통계적 효율성이 향상된다고 보고한 바 있다[17,18]. 이에 본 연구에서는 microsaccades와 동공 크기의 변화, 두 가지의 바이오마커를 동시에 측정하고 분석하는 방법을 제시하고 인지 기능 저하로 인해 나타나는 microsaccades 패턴과 동공의 크기 변화를 검증하고자 한다.

본 연구는 아이트래킹(Eye-Tracking) 기술을 활용하여 20대와 고령자를 대상으로 실험을 수행한다. 연령 증가에 따른 변화를 분석하기 위해 20대, 60대, 70대를 대상으로 microsaccades와 동공 크기 변화를 측정하고, 노화가 이러한 생체 신호에 미치는 영향을 검증한다. 이를 통해 microsaccades의 비정상적인 패턴과 동공의 크기 변화를 분석하여 노화와 뇌 기능 간의 관계를 확인하고자 한다.

다음으로, 인지 기능 저하가 microsaccades와 동공 크기 변화에 미치는 영향을 검증하기 위해 MMSE-K(한국판 간이 정신 상태 검사)를 실시하여 고령자 그룹을 분류한다. 정상 인지 기능을 가진 70대(24점 이상)와 인지 기능 저하가 있는 70대(23점 이하)를 대상으로 두 가지 바이오마커를 분석하여 인지 기능 저하가 microsaccades와 동공 크기 변화에 미치는 영향을 검증한다.

본 연구는 알츠하이머병 환자를 직접 대상으로 하지는 않았지만, 인지 기능 저하가 확인된 고령자를 포함하고 있으며, 이는 알츠하이머병의 전단계로 간주되는 경도인지장애(MCI)와 유사한 특성을 나타낼 수 있다. 따라서 본 연구의 결과는 알

츠하이머병과 관련된 신경학적 지표를 조기 단계에서 포착할 수 있는 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

본 연구에서는 비침습적이고 시간 효율적인 방법을 통해 microsaccades와 동공 크기 변화라는 두 가지 바이오마커를 동시에 측정하고 분석함으로써 알츠하이머병의 조기 진단에 적용할 수 있는 가능성을 확인하고자 한다. 이는 기존 신경 심리학적 검사(MMSE, MoCA)의 한계를 보완하며, 정량적이고 객관적인 데이터를 기반으로 진단의 정확도를 높이는 데 기여할 수 있다.

II. 연구 방법

1. Experimental subject

기존의 연구에서 50대에서 60대로 넘어가게 되면서 인지 기능 저하의 가능성이 증가하며, 75세 이상의 고령자의 경우 65-75세 미만보다 인지 기능 저하 가능성성이 1.75배 높게 나타났다[20]. 이에 본 연구에서는 인지 기능 저하의 가능성이 급격히 증가하기 시작하는 60대, 70대를 피험자로 구분하고 20대와 비교하였다. 피험자는 20대 30명, 60대 10명, 70대 30명을 대상으로 측정하였다. 이때 70대의 경우 인지 기능의 저하가 microsaccades에 어떠한 영향을 끼치는지 분석하기 위해 한국판 간이 정신상태검사(Mini-Mental State Examination: 이하 MMSE-K)를 실시하였다. 본 연구에서는 70대의 참가자 중 14명이 MMSE-K 점수가 24점 이상으로 ‘확정적 정상’ 범위로 인지 기능이 정상으로 분류되었고, 16명의 경우 23점 이하로 ‘치매의심’ 범위로 인지 기능 검사 점수가 낮은 피험자로 구분하였다. 20대의 나이는 24 ± 2 , 60대는 63 ± 5 , 70대는 74 ± 4 였다. 이 실험은 계명대학교 생명윤리위원회 심의를 거쳤다(40525-202211-HR-061-03).

2. System Setup

본 연구에서는 아이트래킹 기술을 사용하여 microsaccades와 동공의 크기 변화를 동시에 측정하기 위해 두 대의 컴퓨터와 한 대의 카메라로 구성하여 실험을 설계하였다. 첫 번째 컴퓨터는 Host Computer로 데이터 수집 전용으로 사용된다. 두 번째 컴퓨터는 Display Computer로 Experiment Builder를 통해 파일을 생성 및 실행한다. Display Computer는 일반적으로 피험자에게 자극을 제시하는 데 사용된다. 두 컴퓨터는 피험자 실험 중 동공의 이벤트 발생, 시선, 카메라 이미지와 같은 중요한 정보를 Host Computer에서 Display Computer로 공유할 수 있는 이더넷 링크를 통해 연결된다.

각 피험자는 카메라(Eyelink 1000 plus)와 60 cm 떨어진 곳에 앉았으며, 몸의 움직임으로 인해 나타나는 동공 움직임이 없도록 몸을 고정시켰다. 가능한 한 주변 소음을 없애고 동공 측정 시 조명을 모두 끄고 어둡게 진행하였다. Display

Computer에 Calibrate 화면으로 시작하여 9개의 값이 보기 좋게 모였다면 다음 단계인 Validate 단계를 진행하였다. Calibrate 잘되지 않았을 경우에 재측정하여 Calibrate를 맞춘 뒤 다음 단계로 진행하였다. Validate 단계에서는 Calibrate에서 얻은 9개 지점의 값에 대한 오차 범위를 측정한다. 이때 Validate 숫자 값이 1 미만으로 나오도록 하여 오차 값을 최소화하였다.

설정 이후, Display Computer의 Experiment Builder 파일을 실험에 맞게 설계한 뒤 실행시켜 피험자의 동공 움직임 데이터를 수집하였다. 실험은 동공의 감소와 축소에 대한 데이터를 얻기 위해 Display Computer 화면 중앙에 직경 5 mm의 작은 고정 점이 있는 밝은 화면 8초 뒤에 작은 고정 점이 있는 어두운 화면 8초가 총 8번 반복되도록 하였다. 다음, 피험자의 동공이 한 점을 응시할 때 발생하는 microsaccades를 측정하기 위해 가능한 한 고정된 점을 보도록 지시하였다. 카메라의 샘플링 속도는 500 Hz로 설정한 뒤, 피험자의 양안 안구 움직임을 총 3번씩 반복하여 동공의 크기 변화와 microsaccades를 기록하였다. 일반적으로 microsaccades의 진폭은 1° 내외이며, 대부분 $0.5^\circ\sim 2^\circ$ 사이에서 발생하는 것으로 보고되어 있다[19]. 따라서 본 연구에서는 측정되는 양안 동공 움직임에서 2° 미만으로 발생한 움직임만 microsaccades가 발생하였다고 가정하여 2° 이상의 움직임은 노이즈로 식별하고 제거하였다.

3. Pupil Size Unit Conversion

Eyelink 1000 Plus를 통해 동공의 크기를 수집하면 동공의 크기가 임의 단위로 나타나 분석을 위해 mm로 변환 시켜주는 과정이 필요하다. 카메라와 피험자 동공의 거리와 각도에 대한 오차로 양안의 실제 크기가 다르게 나타나기 때문에 양안의 각각 Scaling Factor를 구해주어야 한다. Scaling Factor를 구하기 위해서는 먼저 Eyelink Host Computer에 인공 눈 측정 전용 모드로 변환 시켜주는 코드를 추가한다. 인공 눈 측정 전용 모드로 변경한 뒤, 정확한 사이즈를 알고 있는 인공 눈을 고정하여 측정한다. 본 실험에서는 6 mm의 인공 눈을 이용하였다. 측정 후, 식 (1)에서 나타나는 바와 같이 실험에서 사용하였던 인공 눈의 실제 동공 지름(6 mm)을 임의 단위로 나타나는 동공 크기(pupil)의 제곱근으로 나누어 양안 각각의 Scaling Factor를 산출하였다.

$$\text{Scaling Factor} = 6 \text{ mm}/\sqrt{\text{pupil}} \quad (1)$$

계산 결과, Left Scaling Factor는 0.1188, Right Scaling Factor는 0.1126으로 나타났다. 이후 다시 인공 눈 측정 전용 모드로 변환 시켜주는 코드를 삭제하여 인공 눈 측정 전용 모드를 종료한 뒤, 실제 사람의 동공의 크기를 측정한다. 실제로 측정된 동공의 크기를 mm로 변환하는 공식은 식 (2)와 같다.

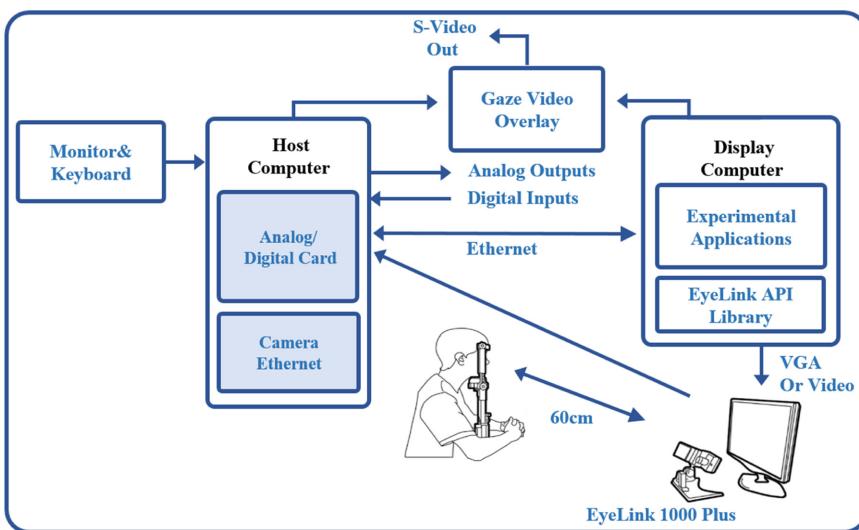


그림 1. 실험 설정
Fig. 1. Experimental setup

$$\text{Pupil in mm} = \text{Scaling Factor} * \sqrt{\text{pupil}} \quad (2)$$

III. 연구 결과

194

Eyelink Data Viewer를 통해 동공의 가로(x축) 및 세로(y축) 방향 움직임 데이터를 시각화함으로써, microsaccades의 발생 및 microsaccades 발생 유무를 알 수 있다.

1. Analysis of microsaccades

본 연구에서는 20대, 60대, 70대 참가자들의 동공의 x축, y축의 각각 움직임 데이터를 그래프로 시각화하여 동공의 크기

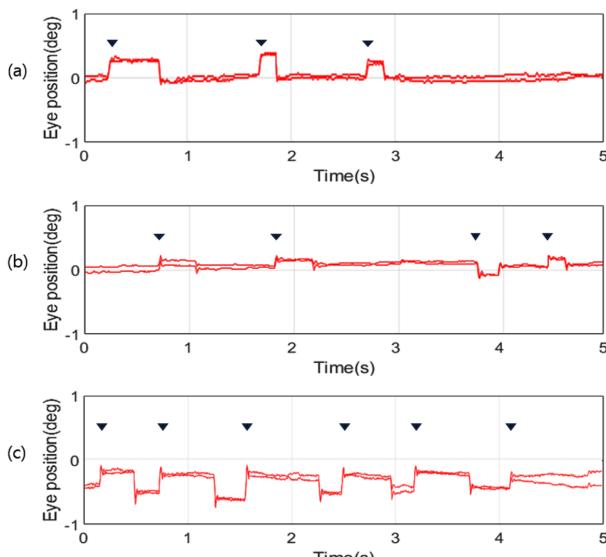


그림 2. 양안 x축 동공 움직임 (a) 20대, (b) 60대, (c) 70대
Fig. 2. x-axis pupil movement in both eyes. (a) 20s age, (b) 60s age, (c) 70s age

변화 및 microsaccades 발생 유무를 분석하였다.

그림 2는 Eyelink Data Viewer를 이용하여 20대, 60대, 70대 참가자의 양안의 x축 움직임과 microsaccades 발생을 나타낸 그래프이다. 20대, 60대, 70대 모든 연령대에서 microsaccades 발생 패턴이 관찰되었다. 그림 3은 Eyelink Data Viewer를 이용하여 20대, 60대, 70대 참가자의 양안의 y축 움직임과 microsaccades 발생을 나타낸 그래프이다. 20대의 경우, y 축에서는 microsaccades 가 거의 발생하지 않거나, 발생 빈도가 매우 낮아 동공의 움직임이 안정적인 상태를 유지하는 경향을 보였다. 반면, 60대와 70대에서는 20대와 달리 y축

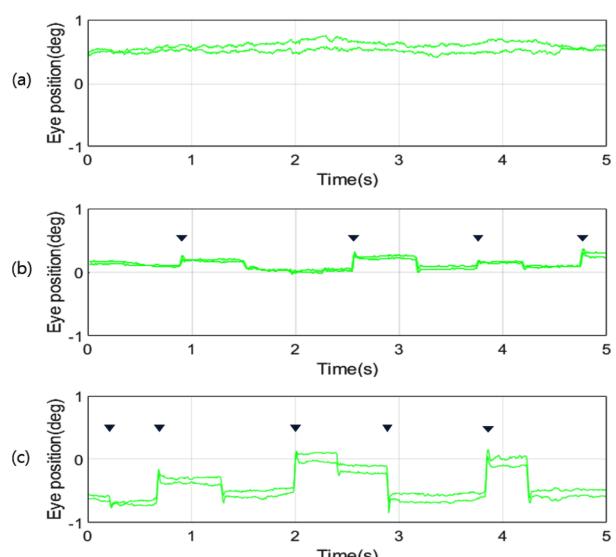


그림 3. 양안 y축 동공 움직임 (a) 20대, (b) 60대, (c) 70대
Fig. 3. y-axis pupil movement in both eyes. (a) 20s age, (b) 60s age, (c) 70s age

방향에서도 microsaccades 발생이 뚜렷하게 나타나며 움직임의 범위가 확장되었다.

이러한 결과는 나이가 많아질수록 동공의 움직임이 더 복잡해지고, 다양한 축에서 움직임이 발생하는 경향을 보여준다. 이는 그들의 인지적 처리 과정에 변화가 있음을 시사한다. 따라서, 연령이 증가함에 따라 microsaccades의 발생 빈도가 증가하고, 고령자에게서는 x축과 y축 모두에서 발생하는 경향이 보였으며, 이는 동공 반응이 나이가 들수록 점차 다양화되고 복잡해짐을 의미한다. 이는 고령자들의 시각적 주의력과 관련된 변화가 microsaccades를 통해 뚜렷하게 드러나는 중요한 지표로 작용할 수 있음을 보여준다.

다음은 Eyelink SR-Research의 Rstudio 오픈 소스 코드와 microsaccades Toolbox를 참고하고 수정하여 참가자들의 양안 microsaccades 데이터를 시각적으로 변환하였다. 이를 통해 각 연령대의 microsaccades 패턴을 명확히 확인할 수 있었으며, 각 그룹의 동공 움직임의 특징적인 변화를 시각적으로 나타내었다.

20대의 microsaccades 패턴을 분석 결과, 그림 4에서 확인할 수 있듯이, microsaccades는 주로 x축을 중심으로 수

평적으로만 움직이는 패턴을 보였다. 이는 20대에서 발생하는 비자발적 눈 움직임이 상대적으로 단순하고 예측 가능한 경향을 나타낸다는 것을 의미한다.

반면, 60대와 70대 고령자들의 데이터는 그림 5와 그림 6에서 나타난 바와 같이, 20대와 유사하게 수평적인 움직임을 보이기는 하지만 완전히 수평적으로만 나타났던 정상인과는 다르게 수직적인 움직임도 동반됨을 확인할 수 있었다. 더불어, 20대에 비해서 microsaccades가 넓게 퍼지는 것을 확인할 수 있었다.

그림 4, 5, 6에서 나타나는 microsaccades의 패턴은 이전의 정상인과 알츠하이머를 대상으로 한 microsaccades 연구에서와 같은 패턴이 나타나는 것을 검증하였다[13]. 이러한 시각적 변환은 microsaccades의 발생 패턴을 직관적으로 이해하는 데 도움을 주며, 알츠하이머나 다른 신경 퇴행성 질환을 조기에 진단하는 데 중요한 역할을 할 가능성을 제시할 수 있다.

본 연구에서는 노화가 microsaccades에 미치는 영향을 알아보기 위해 연령대별로 microsaccades 발생 횟수를 비교하였다. 먼저 그림 7에서 x축에서의 microsaccades 발생 빈

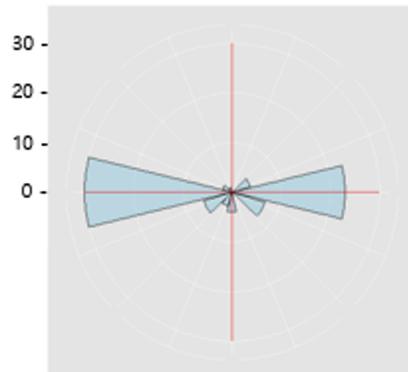


그림 4. 20대의 Microsaccades 결과
Fig. 4. Microsaccades results for 20s age group

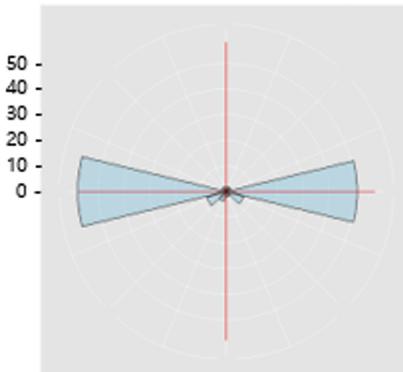


그림 5. 60대의 Microsaccades 결과
Fig. 5. Microsaccades results for 60s age group

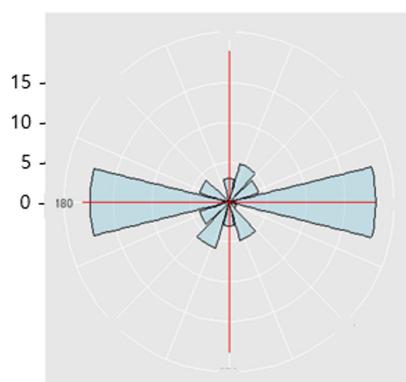


그림 6. 70대의 Microsaccades 결과
Fig. 6. Microsaccades results for 70s age group

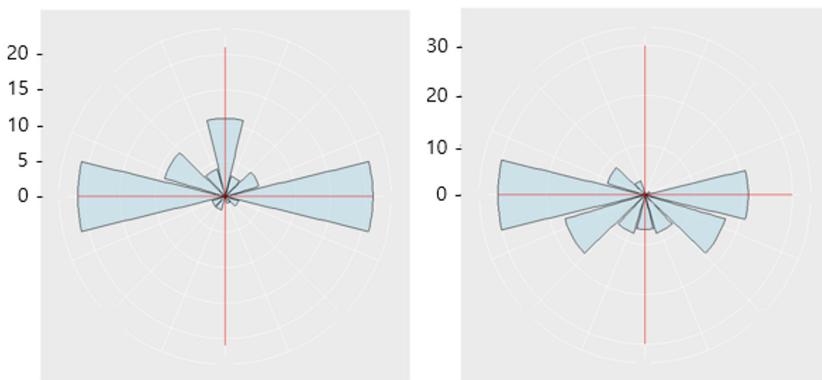


그림 6. 70대의 Microsaccades 결과

Fig. 6. Microsaccades results for 70s age group

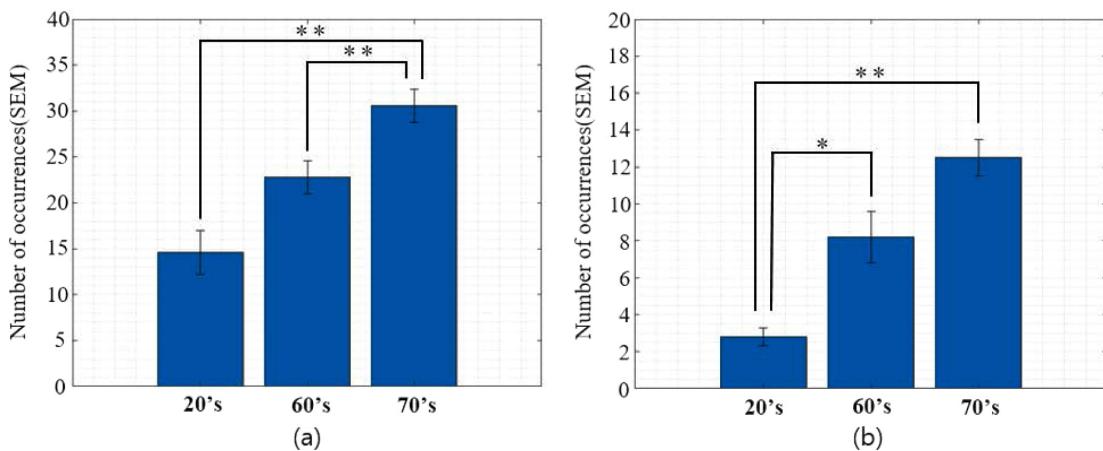


그림 7. 연령별 Microsaccades 발생 횟수 (a) x축, (b) y축 (*P < 0.05, **P < 0.01)

Fig. 7. Number of microsaccades occurrences by age group. (a) x-axis, (b) y-axis

도를 살펴본 결과, 20대, 60대, 70대에서 발생 횟수가 점차적으로 증가하는 경향을 보였다. 20대에서는 상대적으로 낮은 빈도의 microsaccades가 발생한 반면, 60대와 70대에서는 발생 횟수가 현저히 증가했다. 특히 70대에서는 x축에서의 microsaccades 발생 횟수가 가장 높게 나타나는 것을 볼 수 있다. 통계 분석 결과, 70대의 microsaccades 발생 횟수가 20대와 60대의 값보다 크게 나타났다 (20대 vs 70대: P=0.000, 60대 vs 70대: P=0.003). 이때 통계 분석은 IBM SPSS 20 버전을 사용하였다. 그룹 간 비교는 One-way ANOVA(일원배치 분산분석)를 통해 분석하였고, 사후분석은 일반적으로 많이 사용되는 Tukey 방법을 활용하였다.

다음으로 y축에서의 microsaccades 발생 빈도를 분석한 결과, 20대에서는 y축에서의 microsaccades 발생이 거의 없었으며, 연령대가 높아짐에 따라 y축에서의 microsaccades 발생 빈도가 점차적으로 증가하는 경향을 보였다. 60대와 70대에서는 y축에서도 눈에 띄게 microsaccades가 발생하며, 특히 70대에서는 y축에서의 발생 빈도가 크게 증가한 것을

확인할 수 있었다. 통계 분석 결과, 70대의 microsaccades 발생 횟수가 20대와 60대의 값보다 크게 나타났다(20대 vs 70대: P=0.000, 20대 vs 60대: P=0.047).

이와 같은 결과를 x축과 y축의 연령에 따른 microsaccades 발생 횟수 변화를 그림 8의 그래프로 나타내 microsaccades 발생 횟수와 연령에 대한 상관관계를 Pearson Correlation 분석하였다.

두 그래프 모두 연령이 증가함에 따라 microsaccades 발생 횟수가 증가하는 양의 선형적인 상관관계를 보였다(x축: R=0.542, y축: 0.614).

특히, x축과 y축 모두에서 연령대가 높을수록 microsaccades 발생 횟수가 점진적으로 증가하는 경향을 나타내었다. 이러한 현상은 고령화가 뇌 기능과 동공의 움직임에 어떻게 영향을 미치는지에 대한 중요한 단서를 제공하며 뇌의 인지 기능의 저하와 관련이 있을 것으로 예상된다.

본 연구에서는 뇌의 인지 기능 저하가 microsaccades에 미치는 영향을 알아보기 위하여 20대 피험자와 70대에서의

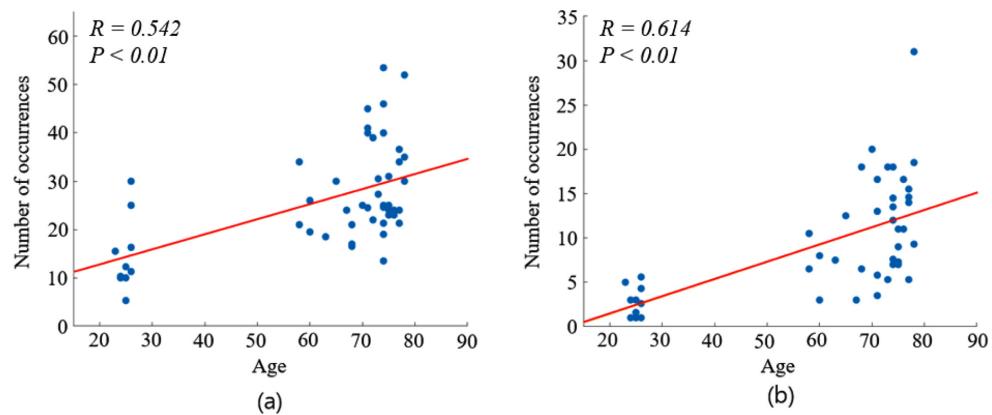


그림 8. 연령에 따른 Microsaccades 발생 횟수 변화 (a) x축, (b) y축

Fig. 8. Change in number of microsaccades occurrences on according to age group. (a) x-axis, (b) y-axis

총 30명의 피험자 중, 14명은 24점 이상으로 ‘확정적 정상’ 범위로 인지 기능이 정상으로 분류되었고, 16명의 경우 23점 이하로 ‘치매의심’ 범위로 인지 기능 검사 점수가 낮은 피험자로 분류하여 비교하였다.

그림 9에서 나타난 바와 같이, 20대 참가자에게서는 x축과 y축 모두에서 microsaccades 발생 횟수가 가장 낮은 것으로 나타났다. 반면, 70대 참가자들에게서는 동일한 나이대의 고령자라도 인지 기능 점수가 낮을수록 microsaccades 발생 횟수가 증가하는 경향을 보였다. 이는 인지 기능 저하가 microsaccades의 빈도와 밀접한 관계가 있음을 시사한다.

통계 분석은 그림 7에서의 방법과 같이 분석하였다. 통계 분석 결과, x축에서는 인지 기능 저하 그룹의 microsaccades 발생 횟수가 20대와 60대의 값보다 크게 나타났다(20대 vs 인지 기능 저하 그룹: $P=0.000$, 20대 vs 인지 기능 정상 그룹: $P=0.003$). y축에서 또한 인지 기능 저하 그룹의 microsaccades

발생 횟수가 20대와 60대의 값보다 크게 나타났다(20대 vs 인지 기능 저하 그룹: $P=0.000$, 20대 vs 인지 기능 정상 그룹: $P=0.001$).

이 결과는 알츠하이머나 다른 퇴행성 신경질환에 의해 발생하는 뇌의 인지 기능 저하가 동공의 비자발적인 움직임인 microsaccades에 영향을 미친다는 것을 검증한다. 즉, 인지 기능 저하가 진행될수록 microsaccades의 빈도가 증가하며, 이는 신경 퇴행성 질환의 조기 진단에 있어 중요한 바이오마커로 활용될 수 있음을 확인할 수 있다.

따라서 이러한 결과는 뇌 기능과 동공의 비자발적인 움직임 간의 연관성을 이해하는 데 중요한 기초 자료를 제공하며, 기존에 보고된 microsaccades 패턴이 정상군과 알츠하이머군 간의 구분에 활용될 수 있음을 재확인하였다. 본 연구는 이러한 생체 신호가 인지 기능 저하를 반영할 수 있는 정량적 지표로 활용될 가능성을 시사하며, 알츠하이머와 같은 신경

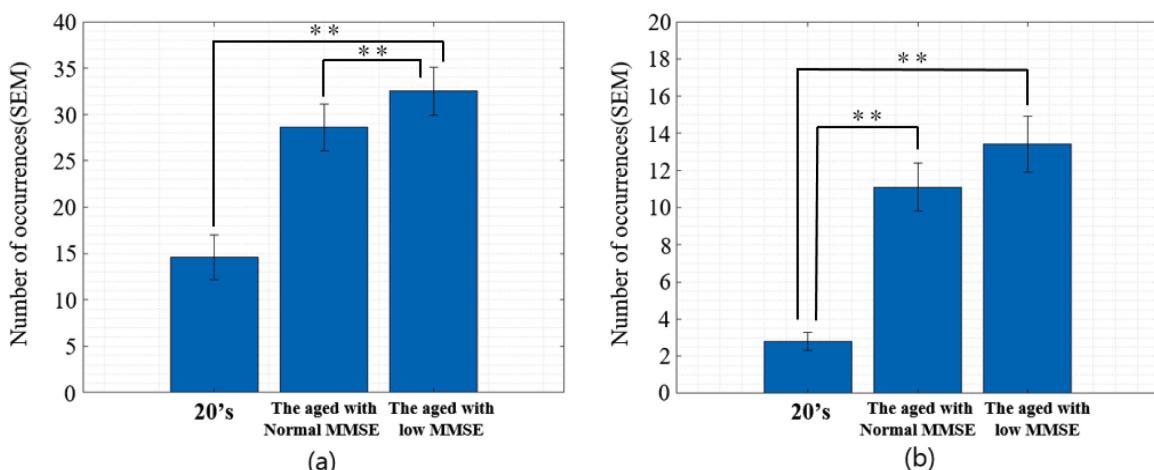
그림 9. MMSE 점수별 Microsaccades 발생 횟수 (a) x축, (b) y축 (* $P<0.05$, ** $P<0.01$)

Fig. 9. Number of microsaccades occurrences on x-axis in relation to age groups' MMSE scores. (a) x-axis, (b) y-axis

퇴행성 질환의 초기 진단에 microsaccades의 적용 가능성을 확장하였다.

2. Analysis of changes in pupil size

본 연구에서는 20대, 60대, 70대 참가자들의 동공 크기 변화를 측정하고, 이를 바탕으로 연령대별 동공의 수축률, 확장률, 반응 속도 등을 비교하여 고령화가 동공 반응에 미치는 영향을 Eyelink Data Viewer를 통해 분석하였다. 실험 결과 그림 10에서 보이는 것과 같이 연령이 증가함에 따라 동공 크기 변화의 진폭이 감소하는 경향을 보였고, 특히 20대에서 동공의 수축률과 확장률이 가장 높게 나타났다. 70대 참가자에게서는 동공의 반응 진폭이 현저히 낮아졌으며, 이는 나이가 많을수록 동공 반응이 둔화한다는 중요한 결과를 도출하였다. 반면, 동공의 수축과 확장 속도에는 연령별 차이가 크지 않음을 확인하였다.

표 1에서 나타난 바와 같이, 20대 참가자들의 실험 데이터에서 수축률은 왼쪽 눈을 기준으로 평균 -51.56%로 가장 크게 나타났고, 확장률은 114.95%로 가장 높게 나타나며 동공의 크기 변화의 진폭이 가장 크게 나타났다. 이는 20대에

서 동공 반응이 매우 크게 일어났음을 의미한다. 반면, 60대에서는 수축률이 -43.69%, 확장률은 80.36%로 감소했으며, 70대에서는 수축률이 -38.36, 확장률은 63.41로 가장 낮은 값을 기록하였다. 연령이 증가함에 따라 동공의 반응크기, 즉 수축률과 확장률이 점차적으로 감소하는 경향을 보였다. 70대에서 나타난 가장 낮은 수축률과 확장률은 고령화로 인해 시각적 자극에 대한 동공 반응이 둔화하였음을 시사한다.

이 결과는 기존의 정상인과 알츠하이머를 대상으로 한 동공의 빛 반응으로 인한 수축과 확장에 대한 연구에서와 같은 결과를 나타나는 것을 검증하였으며[21], 고령화가 동공의 수축 및 확장에 중요한 영향을 미친다는 것을 명확히 보여준다. 특히, 동공의 확장률과 수축률의 감소는 뇌의 인지적 처리 능력 저하와도 연관이 있을 수 있다. 동공 크기 변화의 진폭이 감소하는 것은 고령자의 뇌 기능 저하와 연관이 있을 수 있다. 이는 시각적 반응 능력의 저하를 시사하는 중요한 지표로 볼 수 있다.

표 2에서 나타난 바와 같이 동공의 수축과 확장 속도에는 큰 변화가 없는 것으로 나타났다. 20대, 60대 각 그룹의 수축 시간은 평균적으로 약 1.22초로 일정하게 나타났으며, 확장 시간은 약 7.6초로 고정되었다. 70대에서도 수축 시간은 1.13초, 확장 시간은 7.49초로, 나이가 많아짐에 따라 수축과 확장 속도는 거의 변하지 않는 것으로 나타났다. 즉, 동공의 반응 속도는 연령에 큰 영향을 받지 않으며, 시간이 지남에 따라 일정한 속도로 동공이 반응한다는 것이다. 이는 동공 반응 속도가 연령에 따른 신경계의 반응성 변화와는 달리 상대적으로 일정하다는 점에서 중요한 의미를 갖는다. 즉, 동공의 수축과 확장 속도는 일정하게 유지되지만, 동공 크기 변화의 진폭이 감소하는 것은 시각적 주의력 저하 및 뇌의 인지적 변화와 관련이 있을 수 있다.

표 1. 연령별 양안의 빛 반응성

Table 1. Age-related binocular light responsiveness

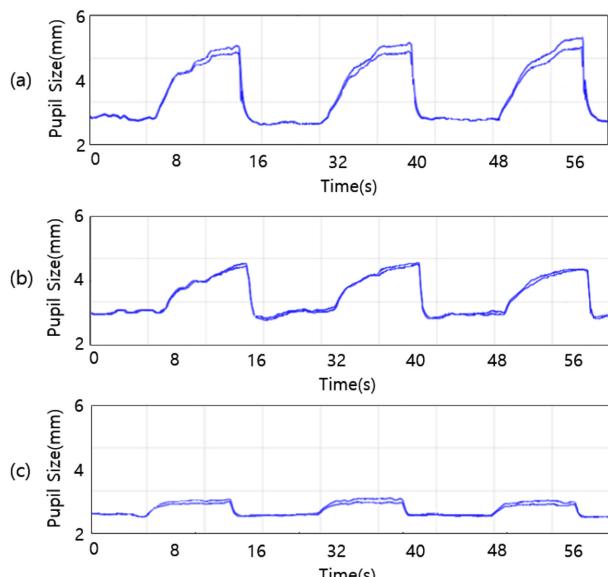


그림 10. 양안 동공 확장 수축 진폭 (a) 20대, (b) 60대, (c) 70대
Fig. 10. Binocular Pupil Dilation and Constriction Amplitude.
(a) 20s age, (b) 60s age, (c) 70s age

Age	Constriction time (s)	Dilation time (s)
20s	1.22	7.6
60s	1.22	7.7
70s	1.13	7.5

표 2. 연령별 동공의 빛 반응속도

Table 2. Age-related pupil light response speed

Age	Constriction rate (Left)	Constriction rate (Right)	Dilation rate (Left)	Dilation rate (Right)
20s	-51.6%	-51.5%	114.9%	108.9%
60s	-43.7%	-44%	80.4%	81.1%
70s	-38.4%	-39%	63.4%	65.6%

IV. 고 칠

본 연구는 알츠하이머병 조기 진단을 위한 비침습적 바이오마커로서 microsaccades와 동공 크기 변화를 분석하여 연령 및 인지 기능 변화가 이러한 생리적 신호에 미치는 영향을 확인하였다. 연구 결과, 연령이 증가함에 따라 microsaccades의 발생 빈도가 점차 증가하며, 특히 y축에서의 움직임이 두드러지게 나타났다. 인지 기능이 저하된 고령자 그룹에서는 microsaccades 발생 횟수가 더욱 증가하는 경향이 확인되었다. 또한, 동공 크기 변화 분석에서는 연령 증가에 따라 수축률과 확장률이 감소하는 반면, 반응 속도는 연령과 관계없이 일정하게 유지됨을 확인하였다.

이러한 결과는 기존 연구에서 보고된 알츠하이머 환자의 microsaccades 패턴 및 동공 반응 저하 경향과 유사하며 [12,14], 이는 노화와 신경학적 변화 간의 연관성을 뒷받침하는 중요한 근거가 될 수 있다. 특히, 고령자 그룹에서 microsaccades의 비정상적인 수직 움직임 증가와 동공 반응의둔화는 노화로 인한 시각적 주의력 저하와 신경계 변화와 밀접한 관련이 있을 가능성을 시사한다.

본 연구는 인지 기능이 저하된 고령자를 대상으로 실험을 진행하였으나, 실제 알츠하이머病 환자를 포함하지 않았다는 한계가 있다. 따라서 연구 결과가 알츠하이머 환자에게도 동일하게 적용될 수 있는지 확인하기 위해, 향후 연구에서는 알츠하이머 환자를 대상으로 한 추가적인 실험이 필요하다. 또한, 인지 기능 저하의 판단을 MMSE 점수에만 의존하였기 때문에, 신경심리학적 검사나 뇌 영상 데이터를 병행하여 보다 정밀한 분석을 수행할 필요가 있다.

이 연구에서는 microsaccades와 동공 크기 변화를 동시에 측정하고 분석하는 방법을 제시함으로써, 다중 바이오마커를 활용한 진단의 정확도 향상 가능성을 제시하였다. 그러나 이러한 다중 바이오마커를 기반으로 한 실제 진단 시스템까지 구현하지는 못하였다. 따라서 향후 연구에서는 인지 기능 저하와 microsaccades, 동공 크기 변화 간의 관계를 더욱 명확히 규명하기 위해 다양한 인지 기능 검사와의 상관관계를 분석하고, 이를 기반으로 임상 적용이 가능한 다중 바이오마커 기반 진단 모델을 구축하는 것이 필요하다.

V. 결 론

본 연구에서는 microsaccades와 동공 크기 변화라는 두 가지 생리적 신호를 동시에 측정하고 분석하여, 인지 기능 저하가 이러한 신호에 미치는 영향을 검토하였다. 연구 결과, 두 바이오마커가 각각 인지 기능 저하와 관련된 유의미한 변화를 보였으며, 이를 통해 알츠하이머병 조기 진단의 가능성을 탐색하였다. 이는 기존의 MMSE 및 MoCA와 같은 신경심

리학적 검사 방법의 한계를 보완하는 정량적이고 객관적인 평가 도구로 활용될 가능성을 제시하며, 노화와 뇌 인지 기능 간의 관계를 이해하는 데 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 알츠하이머병 및 기타 신경퇴행성 질환의 예방과 조기 진단을 위한 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

그러나 본 연구에서는 microsaccades와 동공 크기 변화를 각각 분석하여 유의미한 결과를 도출하였지만, 이를 활용하여 실제 진단이 가능한 시스템을 구현하지는 못하였다. 따라서 본 연구만으로 단일 바이오마커보다 다중 바이오마커가 진단 정확도를 향상시킨다고 결론 내릴 수는 없으며, 향후 연구를 통해 이를 검증할 필요가 있다. 기존 연구에서는 다중 바이오마커를 활용할 경우 질환의 조기 진단 및 평가의 신뢰도가 증가할 수 있음이 보고된 바 있으며, 본 연구 또한 microsaccades와 동공 크기 변화를 함께 분석함으로써 신경생리학적 변화를 보다 정확하고 정밀하게 평가할 수 있는 가능성을 제시하였다.

향후 연구에서는 다양한 연령대와 인지 기능 상태를 포함한 대규모 샘플을 정량화하여 연구 결과의 일반성을 검증하고, microsaccades와 동공 크기 변화를 기반으로 하는 다중 바이오마커 진단 시스템을 개발하는 것이 필요하다. 또한, 동공의 반응성과 microsaccades의 방향성을 통합적으로 분석하여, 신경퇴행성 질환의 조기 진단 및 진행 상태 평가에 활용할 수 있는 보다 정밀한 진단 시스템을 구축하는 연구가 이루어져야 한다. 기존 연구에서 제시된 다중 바이오마커의 장점을 고려할 때, 본 연구의 결과를 기반으로 다중 생리적 신호를 결합한 새로운 접근법이 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환의 조기 진단 및 예측 모델 개발에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

References

- [1] Gaugler J, James B, Johnson T, Rees L, Weuve J, et al. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2022;18(4):700-789.
- [2] Sun J, Liu Y, Wu H, Jing P, Ji Y. A novel deep learning approach for diagnosing Alzheimer's disease based on eye-tracking data. *Front Hum Neurosci.* 2022;16:972773.
- [3] Querfurth HW, LaFerla FM. Mechanisms of disease. *N Engl J Med.* 2010;362(4):329-344.
- [4] Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(11):1109-1124.
- [5] Jia RX, Liang JH, Xu Y, Wang YQ. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2019;19:1-14.
- [6] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [7] Readman MR, Polden M, Gibbs MC, Wareing L, Crawford TJ.

- The potential of naturalistic eye movement tasks in the diagnosis of Alzheimer's disease: a review. *Brain Sci.* 2021;11(11):1503. doi:10.3390/brainsci11111503.
- [8] White RS, Barber JM, Harp JP, Jicha GA. Examining the effects of formal education level on the Montreal Cognitive Assessment. *J Am Board Fam Med.* 2022;35(6):1043-1057.
- [9] Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, et al. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2004;140(7):501-509.
- [10] Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8:371-386.
- [11] Aytekin M, Victor JD, Rucci M. The visual input to the retina during natural head-free fixation. *J Neurosci.* 2014;34(38):12701-12715.
- [12] Alexander RG, Macknik SL, Martinez-Conde S. Microsaccade characteristics in neurological and ophthalmic disease. *Front Neurol.* 2018;9:144.
- [13] Kapoula Z, Yang Q, Otero-Millan J, Xiao S, Macknik SL, Lang A, Verny M, Martinez-Conde S. Distinctive features of microsaccades in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *Age.* 2014;36:535-543.
- [14] Craig LA, Hong NS, Kopp J, McDonald RJ. Selective lesion of medial septal cholinergic neurons followed by a mini-stroke impairs spatial learning in rats. *Exp Brain Res.* 2009;193:29-42.
- [15] Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol.* 2000;163(2):495-529.
- [16] Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science.* 1982;217(4558):408-414.
- [17] Yang J, Zhang H, Ghosh M, Xu J. Combining biomarkers to improve diagnostic accuracy in detecting diseases with group-tested data. *Stat Med.* 2024;43(27):5182-5192.
- [18] Jo JG, Kim YH. Biomarker panel for prostate cancer diagnosis. *J Biomed Eng Res.* 2017;38(5):271-276.
- [19] Ciuffreda KJ, Tannen B. *Eye movement basics for the clinician.* St. Louis: Mosby; 1995.
- [20] Park BN, Kim MJ, Jo MS. Factors influencing cognitive decline in elderly living alone. *Korean J Health Nurs.* 2023;37(3):379-390.
- [21] El Haj M, Chapelet G, Moustafa AA, Boutoleau-Bretonnière C. Pupil size as an indicator of cognitive activity in mild Alzheimer's disease. *EXCLI J.* 2022;21:307
- [22] Nairuz T, Heo JC, Lee JH. Differential glial response and neurodegenerative patterns in CA1, CA3, and DG hippocampal regions of 5XFAD mice. *Int J Mol Sci.* 2024;25(22):12156.