

논문 2010-47SC-4-6

# 혈소판 라만 스펙트럼을 이용한 알츠하이머병 진단에 관한 연구

( A Study on Diagnosis of Alzheimer's Disease using Raman Spectra from Platelet )

박 아 론\*, 백 성 준\*\*, 허 기 수\*\*\*

( Aaron Park, Seong-Joon Baek, and Gi-Su Heo )

## 요 약

본 논문은 혈소판으로부터 측정된 라만 스펙트럼을 알츠하이머병(AD: Alzheimer's Disease) 진단에 사용하는 연구에 관한 것이다. 실험에 사용한 라만 스펙트럼은 다음과 같은 몇 가지 전처리 과정을 거친 다음 분류기를 이용하여 질병의 유무를 판별하였다. 먼저 스펙트럼은 간단한 smoothing을 거친 다음 스펙트럼의 각 피크 크기를 쉽게 측정할 수 있도록 기준선(baseline)의 왜곡을 차감하였고, 그 다음 기준 피크를 중심으로 그 위치를 정렬한다. 이와 같은 전처리 과정을 수행한 라만 스펙트럼으로부터 AD와 정상상태(NOR: normal)를 구분할 수 있는 특징을 조사하였는데 그 결과 여러 피크들 중 743과 757  $\text{cm}^{-1}$  영역의 피크 비와 1658  $\text{cm}^{-1}$  영역의 피크 크기가 AD와 NOR 스펙트럼에서 가장 변별력 있는 특징을 나타내는 것을 확인하였다. 이 특징들을 MAP(maximum a posteriori)와 MLP(multi-layer perceptron) 분류기에 사용하여 총 278개의 스펙트럼에 적용한 결과 MLP에서 평균 약 95.5%의 분류율을 보였다. 이 결과는 혈소판 라만 스펙트럼이 알츠하이머병 진단에 매우 효과적으로 사용될 수 있음을 보여준다.

## Abstract

In this paper, we use the Raman spectra measured from platelet to the diagnosis of Alzheimer's disease(AD). The Raman spectra used in the experiments were preprocessed with the following method and then fed into the classifier. The first step of the preprocessing is a simple smoothing followed by background elimination to the original spectra to make it easy to measure the intensity of the peaks. The last step of the preprocessing was peak alignment with the reference peak. After the inspection of the preprocessed spectra, we found that proportion of two peak intensity at 743 and 757  $\text{cm}^{-1}$  and peak intensity at 1658  $\text{cm}^{-1}$  are the most discriminative features. Then we apply *mapstd* method for normalization. The method returned data with means to 0 and deviation to 1. With these two features, the classification result involving 278 spectra showed about 95.5% true classification in case of MLP(multi-layer perceptron). It means that the Raman spectra measured from platelet would be effectively used to the diagnosis of Alzheimer's disease.

**Keywords :** Alzheimer's disease, Raman spectroscopy, remove background, spectra classification

## I. 서 론

최근 인구구조의 노령화 추세에 따라 노인에 대한 부양이 사회문제로 부각되면서 노인들에게 주로 발생하는 다양한 질병 중 특히 인지증에 대한 사회적 관심이 증가하고 있다. 현재 국내의 인지증 환자 규모가 지난 몇 년 동안 급속도로 증가하고 있으며 과거와 달리 경제수

\* 학생회원, \*\* 평생회원, \*\*\* 정회원 전남대학교 전자컴퓨터공학부

(The School of Electronic and Computer Engineering, Chonnam National University)

※ 본 연구는 지식경제부 및 정보통신산업진흥원의 대학 IT연구센터 지원사업의 연구결과로 수행되었음. (NIPA-2010-C1090-1011-0008)

접수일자: 2010년2월23일, 수정완료일: 2010년7월13일

준 향상과 인식의 개선으로 인지증 환자에게 대한 치료가 보다 중요한 문제가 되고 있다. 최근 조사에 따르면 현재 인지증 환자 수는 최대 56만 명에 달하는 것으로 추산되며 이에 따른 경제적 손실은 연간 4조원 정도가 소요된다<sup>[1]</sup>.

인지증을 유발하는 원인은 알츠하이머병(Alzheimer's disease: AD)과 혈관성 인지증(vascular dementia)이고 이 중 AD에 의한 인지증이 가장 높은 비율을 차지한다. AD는 퇴행성 신경질환으로서 80세 이상 노인의 50% 정도가 고통 받고 있는 병이다. 그 증상으로는 기억력 및 인지기능의 상실이 서서히 진행되며 아직 정확한 병인이나 치료법이 알려지지 않은 실정이다. AD는 북미의 경우 전체 인지증의 74.5%이고, 유럽은 61.4%, 아시아는 46.5% 정도이고 우리나라의 경우 50% 정도로 알려져 있다<sup>[1]</sup>.

AD는 원인이 알려지지 않은 진행성 변성 뉴런(neuron)으로부터 발생하며 육안해부학의 가장 두드러진 특징은 뇌의 회백질(grey matter)이 전반적으로 위축되며 신경병리학적 특징은 뇌조직 내에 비정상적인 단백질의 집합인 신경 세포의 외부에 축적되는 노인성 반점(senile plaque)과 신경세포의 세포체 내에 실용당 이처럼 엉킨 신경섬유매듭(neurofibrillary tangle)이 발견된다. 현재까지 AD의 효율적인 임상 진단 기술은 연구 중에 있으며 환자 사후에 두뇌 조직을 검사하여 그 실체를 파악할 수 있다. 자기공명영상촬영(MRI)과 양전자단층촬영(PET)은 AD 진단에 사용하는 영상기법이다. 하지만 이러한 방법은 병리학자의 주관적인 임상 경험에 의존하고 조기 진단에 적합하지 않다. 따라서 AD를 조기에 진단할 수 있는 방법에 대한 요구가 증가하고 있으며, 조기 진단이 성공적으로 이루어질 수 있다면 이에 따라 새로운 예방법과 치료법을 다양하게 개발할 수 있을 것이다.

AD를 빠르고 정확하게 진단하는 방법 중 하나로 라만 분광법이 있으며 최근 이에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 레이저의 발달로 라만 분광학은 순수 분광학 연구뿐 아니라 바이오, 나노, 공학 등 다양한 분야로의 응용까지 이제 일반적인 분광법으로 자리 잡고 있다. 라만 스펙트럼을 이용한 AD 진단은 측두엽 뇌조직(temporal cortex gray matter)으로부터 얻은 스펙트럼에서 1670  $\text{cm}^{-1}$ 의 피크로 AD와 정상상을 구별할 수 있고, 특히 1450과 1670  $\text{cm}^{-1}$ 의 비는 조직 지질과 단백질의 비와 관계가 있으며 AD와 관계된 조직변화를 추적

할 수 있다는 연구 결과가 있다<sup>[2]</sup>. 또한 AD 환자의 혈소판(platelet)과 뇌혈관 등에 아밀로이드 원섬유 침전물이 발견되는데 이를 기초로 AD를 뇌의 아밀로이드증에 의해 발병하는 질환의 한 형태로 보는 연구 결과가 최근 발표되었다<sup>[3]</sup>. 이들 병변이 신경세포의 괴사와 AD를 일으키는 병리적 현상의 원인이라는 이 연구는 AD 환자에서 아밀로이드 원섬유 침전물을 만들어내는 가장 중요한 단백질인 베타 단백질(beta protein)이 발견된다는 사실에 착안하였다.

본 연구에서는 이와 같은 연구 결과를 토대로 혈소판으로부터 측정된 라만 스펙트럼을 AD 진단에 적용할 수 있는지 그 가능성에 대해 살펴보았다. 혈소판을 이용한 AD 진단이 가능하다면 측두엽 뇌조직이나 해마상용기 등을 이용한 기존의 경우<sup>[4]</sup> 보다 샘플 획득이 용이하여 병리학적 접근이 쉬워지므로 AD 조기 진단에 크게 도움이 될 수 있을 것이다. 혈소판에서 측정한 스펙트럼은 먼저 몇 가지 전처리를 거친 다음 분류 실험에 사용하였다. 전처리는 smoothing을 적용한 다음 기준선의 왜곡을 제거하고 스펙트럼의 기준 피크를 중심으로 그 위치를 정렬하는 순서로 이루어졌다.

분류실험은 피크의 위치 정렬 과정을 거친 스펙트럼으로부터 얻은 특징을 정규화 과정을 적용한 후 행하였으며, 본 연구에서는 중요한 피크 두 개의 비와 피크 한 개의 크기를 두 개의 특징 벡터로 구성하여 MAP(maximum a posterior probability)과 MLP(multi-layer perceptron) 분류기를 적용하여 자동 진단가능성 여부를 살펴보았다.

## II. 라만 스펙트럼 측정과 전처리

### 1. 라만 스펙트럼 측정

AD 모델을 위한 실험용 쥐는 AD 이식유전자와 정상(NOR: normal) 모델 두 개의 그룹으로 나누었다. AD 이식유전자 모델 그룹은  $A\beta_{25-35}$  2 $\mu\text{L}$ (5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ )을 뇌의 해마상용기(hippocampus) CA1 부위에 주사하고 37 $^{\circ}\text{C}$  환경에서 일주일 동안 길렀다. AD 증상이 확인될 때까지 기억력에 대한 효능 실험의 대표적인 방법인 Morris maze 테스트를 반복적으로 수행하였다<sup>[5]</sup>. AD 증상이 확인된 실험용 쥐로부터 채취한지 30분 이내의 혈액 샘플을 10분 동안 원심분리하여 혈소판 농축 혈장(platelet-rich plasma)을 얻었다. NOR 모델 그룹은 같은 양의 생리식염수(normal saline)를 동일한 부위에 주

사하고 AD 이식유전자 모델 그룹과 마찬가지로 샘플을 획득하였다.

라만 스펙트럼 측정에는 최대 검출 민감도와 산란 역압도가 최고가 되도록 조정된 Horiba Jobin Yvon Raman microspectrometer (system HR800, Horiba Jobin Yvon, Villeneuve d'Ascq, France)를 사용하였다. 라만 여기(excitation)에는 파장이 785 nm에서 21 mW의 출력을 제공하는 반도체 레이저(semiconductor laser)를 사용하였다. 샘플에 노출되고 프리즘과 필터를 통과하여 감쇄(attenuation)된 레이저의 강도는 1 mW이다. AD 이식유전자와 NOR 모델 그룹의 각 두 마리, 모두 네 마리의 실험용 쥐에서 얻은 혈소판으로부터 측정된 스펙트럼은 각각 143과 135개로 모두 278개이고 측정 범위는  $600\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ 이다. 비록 병리학적 모델 실험용 쥐의 수가 제한적이지만 각 그룹에 대한 특징이 잘 나타날 수 있도록 서로 다른 혈소판의 많은 점(spot)에서 라만 스펙트럼을 측정하였으므로 본 실험에 사용한 데이터를 신뢰할 수 있다.

## 2. 전처리

혈소판으로부터 측정된 라만 스펙트럼은 데이터 처리에 불필요한 미세한 변동을 가지고 있기 때문에 이러한 변동을 처리하여야 한다. 본 실험에서는 스펙트럼의 모든 영역  $600\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ 에 대하여 이동 평균(moving average) 방법 중 일반적으로 사용하는 Savitzky-Golay 필터를 이용하여 smoothing하였다<sup>[6]</sup>.

라만 스펙트럼은 레이저의 종류, 강도, 스펙트럼을 측정하여 적분하는 시간에 따라 달라지지만, 이를 고정하더라도 사용하는 여기 레이저의 파장에 의한 자가 형광

(autofluorescence)과 낮은 신호 대 잡음비(signal-to-noise)로 인한 배경 잡음(background noise) 문제가 발생한다<sup>[7]</sup>. 따라서 분류 성능을 향상시키기 위하여 스펙트럼에서 자가 형광으로 인한 배경 잡음인 기준선(baseline)이 왜곡된 부분의 제거가 필요하다. 본 실험에서는 등식이나 부등식을 조건으로 갖는 선형 함수를 최대화 또는 최소화하는 선형계획(linear programming) 방법을 이용하여 기준선 왜곡을 제거하였다<sup>[8]</sup>.  $c$ 를  $c_k = -(x_1^k + x_2^k + \dots + x_N^k)$  형식인 목적 함수,  $X$ 는 time warping 함수  $x'_i = (x_i - x_1)/(x_N - x_1)$ 를 적용한 선형 부등식 조건 행렬,  $y$ 는 smoothing 과정을 거친 스펙트럼이라고 할 때 본 실험에서 사용한 선형계획 방법은 다음과 같다.

$$\begin{aligned} & \text{minimize } c^T w \\ & \text{subject to } Xw \leq y. \end{aligned} \quad (1)$$

이 때  $w$ 는 목적 함수를 최소화하는 해이며, 기준선 차감에 사용되고 그림 1에 그 과정을 보였다. 그림 1에서 (a)는 혈소판에서 측정된 원(original) 라만 스펙트럼에 smoothing 과정을 거친 스펙트럼이고 (b)는 이로부터 기준선의 왜곡을 제거한 스펙트럼이다. 이 그림으로부터 기준선의 왜곡을 제거함으로써 특징 벡터로 구성할 피크의 크기를 스펙트럼으로부터 의미 있게 얻을 수 있다.

기준선의 왜곡을 제거한 스펙트럼에서 정확한 피크 추출을 위해서는 피크의 위치 정렬(position align)이 추가로 필요하다. 피크 위치 정렬은  $1003\text{ cm}^{-1}$  부근의 피크를 기준으로 모든 스펙트럼이 동일한 위치에서 최대 피크값을 가지도록 처리하였다. 피크 위치를 정렬한 스펙트럼으로부터 추출한 스펙트럼의 주요 피크는 분류기의 입력으로 사용된다.

그림 2에 피크 정렬 과정 후 AD와 NOR 혈소판 라만 스펙트럼 중 하나의 예를 나타내었다. 그림에서 AD와 NOR을 뚜렷하게 구분할 수 있는 피크는  $743, 757, 1658\text{ cm}^{-1}$ 의 피크이며 특히  $743$ 과  $757\text{ cm}^{-1}$ 의 피크의 높낮이는 AD와 NOR에서 각각 반대의 양상을 보인다. 이 피크들은 라만 측정과 전처리에서 발생하는 약간의 오차를 고려하면 표 1과 같이  $743, 757$ 과  $1658\text{ cm}^{-1}$ 의 피크 영역은 각각 cytochrome c와 Amide I 모드의 vibrational에 대응된다<sup>[9-10]</sup>. 따라서 본 실험에서는 육안 검사와 예비 실험에 의해  $743$ 과  $757\text{ cm}^{-1}$  영역의 피크 비와  $1658\text{ cm}^{-1}$  영역의 피크 크기로 특징 벡터를 구

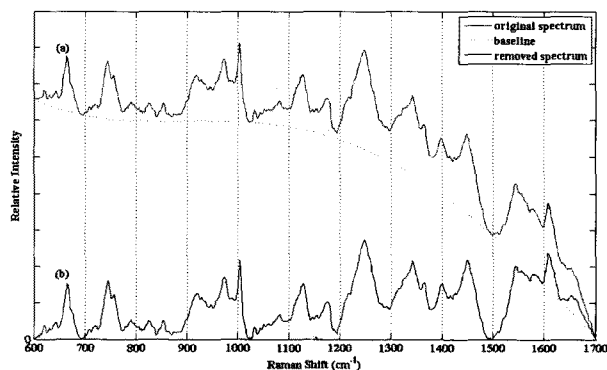


그림 1. (a) 원 라만 스펙트럼과

(b) 기준선이 제거된 스펙트럼

Fig. 1. (a) an original Raman spectrum

(b) a baseline removed Raman spectrum.

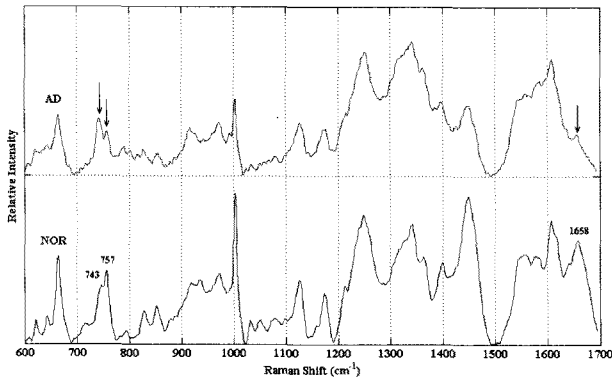


그림 2. AD와 NOR 라만 스펙트럼 중 하나의 예  
Fig. 2. An example of Raman spectra of AD and NOR.

표 1. 분류 실험에 사용한 특징 벡터의 피크 위치와 그 주파수에 상응하는 vibrational band

Table 1. Peak positions and tentative assignments of major vibrational bands observed in our classification experiments.

피크 위치 (cm <sup>-1</sup> )	Vibrational descriptions
1658	$\nu(C=O)$ Amide I, $\alpha$ -helix, collagen
757	Cytochrome c
743	Cytochrome c
$\nu$ : stretching mode	

성하여 사용하였다.

추출한 특징 벡터는 각 벡터 성분들의 평균이 0, 편차가 1이 되도록 하는 *mapstd* 방법을 이용한 정규화 과정을 거친 후 분류기의 입력으로 사용하였다.

### III. 분류 방법과 실험 결과

#### 1. 분류 방법

전처리 과정을 마친 AD와 NOR 스펙트럼에서 제한한 특징이 AD 진단에 미치는 영향을 알아보기 위해 PCA(principal components analysis)를 이용한 경우 주성분의 분포를 그림 3에 나타내었다. 그림에서 보듯이 AD와 NOR 클래스의 특징이 경계면에 혼재되어 있으므로 분류 실험에서 좋은 결과를 기대하기 어렵다. 이러한 경우에는 이 특징들은 어떠한 분류기에서도 좋은 결과를 보일 수는 없을 것이다. 그림 4에 제안한 두 개의 특징 벡터 분포를 나타내었다. 그림에서 보듯이 그림 3에 비해 입력된 AD와 NOR 클래스의 특징 벡터들이 잘 구분되고 있으며 이 경우 선형 분류(linear classification)로도 전체 스펙트럼을 효율적으로 분류할 수 있다.

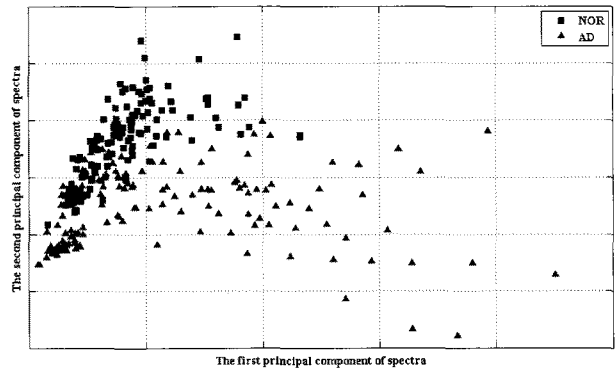


그림 3. AD와 NOR 스펙트럼의 첫 번째와 두 번째 주성분 분포

Fig. 3. The distribution of the first and second principal component from preprocessed AD and NOR spectra.

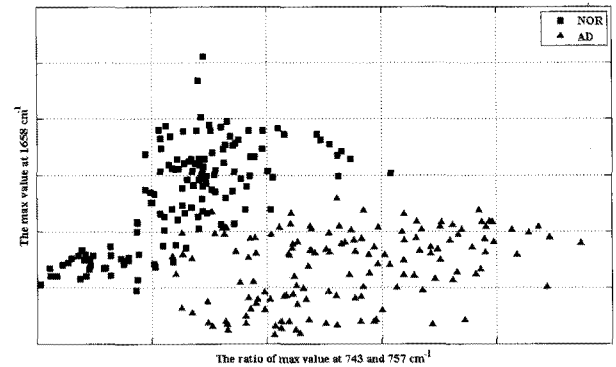


그림 4. AD와 NOR 스펙트럼의 제안한 두 가지 특징의 분포

Fig. 4. The distribution of the proposed two features from AD and NOR spectra.

이를 바탕으로 본 실험에서는 AD와 NOR의 분류를 위해 MAP과 MLP 분류기를 사용하여 자동 분류 정도를 알아보았다. MAP은 패턴의 사후확률  $P(\omega_i|x)$ 을 최대로 하는 클래스  $\omega_i$ 로 패턴을 분류한다. 사전확률을 같다고 가정하면 클래스 조건부 확률 밀도를 최대로 하는 클래스를 선택하는 것과 같다. AD 클래스와 NOR 클래스를 각각  $\omega_1, \omega_2$ 라고 할 때 MAP 결정 규칙은 다음과 같다.

$$\begin{cases} \omega_1, & \text{if } P(x|\omega_1) \geq P(x|\omega_2), \\ \omega_2, & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (2)$$

본 실험에서는 클래스의 조건부 확률을 다변수 가우시안 확률밀도함수(multivariate Gaussian probability function)로 모델링을 하였다. 그리하여 평균벡터  $\mu$ 와 공분산 행렬  $\Sigma$ 을 maximum likelihood 방법으로 추정하였다.  $n_i$ 를 클래스  $\omega_i$ 의 데이터 개수라고 하면 이 때

결정규칙은 다음과 같이 판별함수  $g_i(x)$ 로 표현된다<sup>[11]</sup>.

Decide  $\omega_1$  if  $g_1(x) \geq g_2(x)$ , where

$$g_i(x) = -\frac{1}{2}x^T \Sigma_i^{-1}x + \Sigma_i^{-1}\mu_i x + r_i, \quad (3)$$

$$r_i = -\frac{1}{2}\mu_i^T \Sigma_i^{-1}\mu_i - \frac{1}{2}\ln|\Sigma_i^{-1}|, \quad (4)$$

$$\mu_i = \frac{1}{n_i} \sum_{k=1}^{n_i} x_k, \quad (5)$$

$$\Sigma_i = \frac{1}{n_i} \sum_{k=1}^{n_i} (x_k - \mu)(x_k - \mu)^T. \quad (6)$$

MLP는 임의의 복잡한 사후 확률함수를 모델링할 수 있는 강력하고 유연성이 있는 분류 방법이다<sup>[12]</sup>. MLP의 각 층은 노드 또는 뉴런이라고 불리는 몇 개의 처리 유닛으로 구성되어 있다. 이 유닛들은 입력 유닛을 제외하고 일반적으로 비선형 유닛이다. 은닉층의 활성화 함수를  $f()$ 라고 할 때 MLP의 은닉층에 대한 입력  $net_k$ 와 은닉층의 출력  $o_k = f(net_k)$ 는 다음과 같이 표현된다.

$$net_k = \sum_i \omega_{ik} o_i + bias_k, \quad (7)$$

$$f(net_k) = \frac{2}{1 + \exp(-2net_k)} - 1. \quad (8)$$

MLP는 한 개의 출력 유닛을 사용하여 두 개의 클래스로 구분할 수 있다. 이 실험에서는 10개의 유닛으로 은닉층을 구성하고 하나의 유닛으로 출력을 구성하였다. AD 클래스에 대해 0, NOR 클래스에 대해 +1이 출력되도록 오류 역전파(error backpropagation) 알고리즘을 이용하여 훈련하였다. MLP는 초기값에 따라 그 성능이 달라지므로 본 연구에서는 실험을 10회 수행하고 그 결과를 평균하여 제시하였다.

2. 실험 결과

실험에서는 먼저 총 278개의 데이터를 훈련 그룹과 테스트 그룹으로 나누었다. 90%의 데이터는 훈련 그룹으로 나머지 10%의 데이터는 테스트 그룹으로 나누었다. 분류가 끝나면 10%의 데이터를 훈련 그룹에서 테스트 그룹으로 이동하고 다시 훈련 그룹과 테스트 그룹으로 나눈다. 이와 같은 방법으로 모든 데이터는 테스트 그룹으로 한 번씩 사용될 수 있도록 leave-one-out 방법으로 실험을 행하였다. 실험에서 사용된 AD와

표 2. 혈소판 라만 스펙트럼의 분류 결과 (\*는 전문 병리학자의 결정임)

Table 2. Classification results of platelet Raman spectra. Stars indicate the decision of an expert pathologist.

	*AD		*NOR		
	AD	NOR	AD	NOR	
분류율	민감도 (sensitivity) (%)	음성 오류율 (false negative ratio) (%)	양성 오류율 (false positive ratio) (%)	특이도 (specificity) (%)	
분류기	MAP	92.1	7.9	3.1	96.9
	MLP	94.0	6.0	3.1	96.9

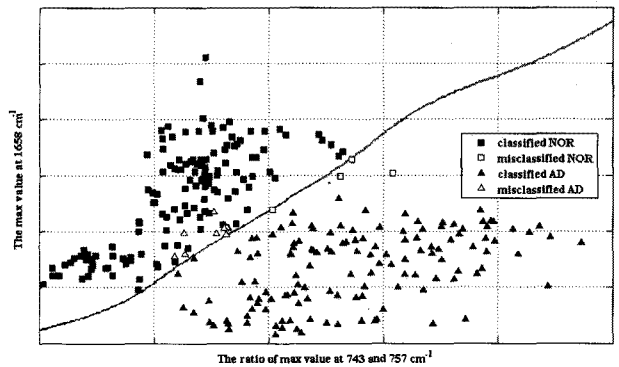


그림 5. 제안한 두 가지 특징에서 MLP 결정 영역  
Fig. 5. The decision region of MLP with proposed two features.

NOR 스펙트럼의 평균 개수는 테스트 그룹이 각각 14개와 13개이며 훈련 그룹은 129개와 123개이다.

표 2에 전처리 과정을 적용한 혈소판 라만 스펙트럼의 분류 결과를 요약하였다. 앞서 언급한 바와 같이 모든 분류기의 특징 벡터는 각 2개이다. 표에서 보듯이 모든 분류 실험에서 특이도(specificity)가 96.9%이고 민감도(sensitivity)는 MAP와 MLP에서 각각 약 92.1%, 약 94.0%로 MAP의 경우 보다 MLP에서 더 좋은 결과를 보였다. 그림 5에 MLP 분류기에 의한 결정 영역을 나타내었다.

이 결과는 두 개의 특징 743과 757  $cm^{-1}$  영역의 피크 비와 1658  $cm^{-1}$  영역의 피크 크기가 AD를 진단하는 강력한 지표로 사용될 수 있다는 점을 보여주며 이와 더불어 혈소판 라만 스펙트럼이 AD 진단에 사용될 수 있는 가능성을 보여준다.

IV. 결론

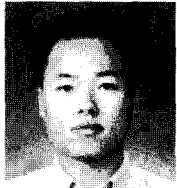
본 논문에서는 기존의 AD진단을 위한 라만 스펙트럼을 이용한 AD 진단을 위해 몇 가지 전처리를 거친

다음 이로부터 변별력 있는 피크를 추출하여 분류기를 이용한 자동 진단 방법을 살펴보았다. 라만 스펙트럼 전처리에는 이동 평균 방법을 이용한 스펙트럼 smoothing, 기준선의 왜곡 차감, 스펙트럼의 피크 정렬 등이 포함된다. 전처리 후에는 AD와 NOR을 구분할 수 있는 변별력 있는 스펙트럼 피크를 추출하여 정규화하고 분류 실험을 행하였다. 실험 결과에 따르면 전처리와 제안한 특징을 이용한 MLP 분류 실험에서 평균 약 95.5%의 분류율을 보였으며, 두 개의 특징 743과 757  $\text{cm}^{-1}$  영역의 피크 비와 1658  $\text{cm}^{-1}$  영역의 피크 크기가 AD를 진단하는 강력한 지표로 사용될 수 있는 가능성을 확인하였다. 혈소판에서 측정된 라만 스펙트럼을 이용한 본 연구에서 AD 진단 가능성이 확인됨으로써 뇌 조직이나 해마상용기를 이용한 기존의 연구에 비해 병리학적 접근이 쉬워지므로 AD 조기 진단에 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 이 연구 결과를 토대로 기존의 시스템보다 성능이 개선된 자동 AD 진단 시스템을 현재 개발 중이다.

## 참 고 문 헌

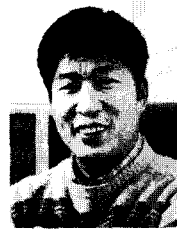
- [1] 강임옥, 박종연, 이용갑, 서수라, 김경하, 최숙자, "치매환자의 사회경제적 비용 분석," 국민건강보험공단 건강보험연구센터, 19-37쪽, 2005년 12월
- [2] E. B. Hanlon, R. Manoharan, et al., "Prospect for in vivo Raman spectroscopy," *Phys. Med. Biol.*, 45, R39-R44, 2000.
- [3] K. Tang, L. S. hynan, F. Baskin, and R. N. Rosenberg, "Platelet amyloid precursor protein processing: A bio-marker for Alzheimer's disease," *Journal of the neurological sciences*, vol. 240, pp. 53-58, 2006.
- [4] P. Chen, A. Shen, W. Zhao, S.-J. Baek, H. Yuan, and J. Hu, "Raman signature from brain hippocampus could aid Alzheimer's disease diagnosis," vol. 48, pp. 4741-4748, 2009.
- [5] Z. W. Cai, F. Xiao, B. Lee, I. A. Paul, and P. G. Rhodes, "Prenatal hypoxia-ischemia alters expression activity of nitric oxide synthase in the young rat brain and causes learning deficits," *Brain Res. Bull.*, vol. 49, pp. 359-365, 1999.
- [6] A. Savitzky and M. J. E. Golay, "Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures," *Analytical Chemistry*, vol. 36, pp. 1627-1639, 1964.
- [7] Z. Jianhua, L. Harvey, M. David, and Z. Haishan, "Automated Autofluorescence Background Subtraction Algorithm for Biomedical Raman Spectroscopy," *Society for Applied Spectroscopy*, Vol. 61, pp. 248A-270A, Nov. 2007.
- [8] S. J. Baek, A. Park, J. Kim, A. Shen, and J. Hu, "A background elimination method based on linear programming for Raman spectra," submitted to Elsevier, Sep. 2009.
- [9] J. R. Beattie, S. Brockbank, J. J. McGarvey, and W. J. Curry, "Effect of excitation wavelength on the Raman spectroscopy of the porcine photoreceptor layer from the area centralis," *Molecular Vision*, vol. 11, pp. 825-832, 2005.
- [10] Z. Huang, A. McWilliams, H. Lui, D. I. Mclean, S. Lam, and H. Zeng, "Near-infrared Raman Spectroscopy for Optical Diagnosis of Lung Cancer," *International Journal of Cancer*, vol. 107, pp. 1047-1052, 2003.
- [11] R. O. Duda, P. E. Hart, and D. G. Stork, *Pattern Classification*, Jone Wiley & Son, Inc. 2001.
- [12] M. Gniadecka, H. Wulf, N. Mortensen, O. Nielsen and D. Christensen, *Diagnosis of Basal Cell Carcinoma by Raman Spectra*, *Journal of Raman Spectroscopy*, vol 28, pp. 125-129, 1997.

저 자 소 개



**박 아 론(학생회원)**  
 2006년 전남대학교 전자컴퓨터정보통신공학부 학사 졸업.  
 2008년 전남대학교 전자공학과 석사 졸업.  
 2009년 전남대학교 전자컴퓨터공학과 박사과정 수료.

<주관심분야 : 디지털 신호처리, 의료 통신 음성 관련 신호처리, 패턴인식>



**백 성 준(평생회원)**  
 1989년 서울대학교 전자공학과 학사 졸업.  
 1992년 서울대학교 전자공학과 석사 졸업.  
 1999년 서울대학교 전자공학과 박사 졸업.

2002년~현재 전남대학교 전자컴퓨터공학과 교수  
 <주관심분야 : 디지털 신호처리, 의료 통신 음성 관련 신호처리>



**허 기 수(정회원)**  
 2000년 전북대학교 기계공학부 산업공학과 학사 졸업.  
 2004년 전북대학교 정보과학 컴퓨터정보 석사 졸업.  
 2009년 전북대학교 컴퓨터정보학과 박사 졸업.

<주관심분야 : 영상처리, 패턴인식, 컴퓨터비전>