

알츠하이머병에서의 디지털 생물표지자

김예린 신병수 김고운

전북대학교 의과대학 전북대학교병원 신경과

Digital Biomarkers for Alzheimer's Disease

Ye Lin Kim, MD, Byoung-Soo Shin, MD, PhD, Ko Woon Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Jeonbuk National University Hospital, Jeonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Address for correspondence

Ko Woon Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Jeonbuk National University Hospital, Jeonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
Tel: +82-63-250-1582
Fax: +82-63-251-9363
E-mail: kowoonkim@jbnu.ac.kr

Received May 3, 2023

Revised June 29, 2023

Accepted June 29, 2023

There is a growing interest in developing new biomarkers using digital devices. The primary purpose of digital biomarkers is to obtain features based on multi-dimensional data such as multiple data sources from various digital devices and time-series data reflecting temporal changes. Therefore, digital biomarkers can be used to measure the behavioral patterns of individuals in their daily lives in contrast to traditional biomarkers that reflect specific time points in clinical or laboratory settings. However, there are still several limitations including validation and interpretation. This article reviews the potential of digital biomarkers, explores previous studies on digital phenotypes related to Alzheimer's disease, and discusses the future challenges of implementing digital biomarkers in the medical field.

J Korean Neurol Assoc 41(4):268-273, 2023

Key Words: Alzheimer disease, Biomarkers, Dementia, Digital technology

서론

국내의 65세 이상 노인 중 치매 유병률은 약 10%이다.¹ 2020년을 기준으로 전국의 치매 환자의 수는 약 88만 명이고, 2040년에는 약 217만 명을 넘어설 것으로 예상되고 있다. 국가 차원에서 치매 관리 비용은 약 18조 7천억 원으로 전체 국내총생산의 0.91%를 차지하며, 보건복지부 통계에 따르면 2040년에는 56조 9천억 원까지 증가할 것으로 추정된다. 인구 고령화에 따라 치매는 한국 사회에서 가장 비용이 많이 들고 부담스러운 질병 중 하나가 되고 있다. 따라서 인지 저하를 조기에 효과적으로 선별하고, 모니터링할 수 있는 기기와 서비스의 필요성이 제기되고 있다.

현재 알츠하이머병 진단에 주로 쓰이는 생물표지자로는 생물학적 생물표지자(뇌척수액 아밀로이드, 타우)와 뇌영상 생물표지자(뇌 magnetic resonance imaging, 아밀로이드

positron emission tomography)가 있으나, 침습적이고 많은 비용이 소요된다는 점에서 자주 검사하기 어려운 한계가 있다. 따라서 기존의 생물학적 생물표지자를 반영하면서 비용이 적게 들고 접근성이 높은 새로운 생물표지자에 대한 관심이 높아지고 있다. 이러한 필요를 충족시키기 위하여 새로운 도구인 디지털 기기를 이용해 측정된 자료를 기반으로 하는 새로운 생물표지자에 대한 논의가 확산되고 있으며, 알츠하이머병과 관련된 분야도 예외가 아니다. 본 종설에서는 디지털 생물표지자란 무엇이며 어떤 가능성을 가지고 있는지, 기존 연구에서 알츠하이머병과 관련된 디지털 표현형에는 어떤 것들이 있는지 검토하고자 한다. 또한 디지털 생물표지자를 의료 현장에 사용하기 위해 해결되어야 할 향후 과제에 대해 논의하려고 한다.

본 문

1. 디지털 생물표지자의 정의와 가능성

디지털 생물표지자란 스마트폰, 웨어러블 또는 기타 센서와 같은 디지털 장치를 사용하여 측정된 대상자의 행동이나 생리적 반응에 대한 객관적이고 정량적인 자료를 기반으로 한 생물표지자를 의미한다.² 의료 산업의 전반적인 디지털화가 이루어지면서 알츠하이머 치매 환자를 평가하고 모니터링할 수 있는 기술 개발에 대한 관심이 높아졌고, 이러한 동향을 반영하여 여러 연구자들이 다양한 각도에서 연구를 수행 중이다. 2022년 미국 식품의약국에서는 디지털 생물표지자를 “디지털 건강 기술(digital health technology)을 이용하여 얻은 특징들의 조합(set of characteristics)”으로 정의하였고, 기존의 전통적인 생물표지자의 정의에 기반하여 정상적인 생물학적인 과정, 병적인 과정, 또는 치료에 대한 반응을 측정할 수 있는 지표가 되어야 한다고 설명하였다.³

디지털 생물표지자의 특징은 여러 가지 디지털 기기를 이용한 다중 자료, 시간 경과에 따른 시계열 자료 등 다차원(multi-dimension) 자료를 얻을 수 있다는 점이다. 이러한 특징을 활용하면, 기존의 지표들은 병원이나 실험실 환경에서 일정한 간격의 어떤 시점을 반영했던 것과 반대로 각 개인

의 일상생활에서 지속적인 행동 형태를 측정할 수 있다. 따라서 디지털 생물표지자를 통해 인지기능 저하와 관련되거나 선행하는 행동(behavior) 유형에 대한 새로운 통찰을 기대할 수 있을 것이다.

2. 다양한 디지털 표현형

디지털 표현형(digital phenotyping)이라는 용어는 2016년 처음 도입되었으며 “개인 디지털 기기의 자료를 이용하여 매 순간단위(moment-by-moment)로 정량화한 개인 수준의 표현형”이라고 정의하였다.⁴ 이러한 디지털 표현형의 기반이 되는 자료는 능동 자료(active data)와 수동 자료(passive data)로 분류할 수 있다(Table 1). 능동 자료의 경우에는 대상자가 특정 과제를 수행하며 직접 자료를 입력하게 된다. 수동 자료의 경우에는 특정한 과제 수행이 아닌, 대상자의 일상생활에서 발생하는 이동 경로나 생체 신호와 같은 자료를 연속적으로 수집하게 된다. 수동 자료는 수집할 때 대상자의 노력이 필요하지 않아 부담이 적고, 학습 효과가 없어 객관적이며, 시간적 해상도가 높은 종적 자료라는 장점이 있어 디지털 생물표지자 발굴에 더 적절한 자료이다. 하지만 시계열 자료의 정제와 의미 있는 정보를 추출하는 분석 등 해결해야 할 과제가 남아 있다.

Table 1. Examples of concepts in digital data collection

Data collection	Example of concept
Active data collection	Recording the participant's speech during an interview using a microphone Recording the participant's drawing path during the performance of clock drawing tests using a digital pen
Passive data collection	Recording the participant's movement during daily activities using wearable sensors such as GSR Recording the participant's heart rate during daily activities using wearable sensors such as PPG

GPS; global positioning system, PPG; photoplethysmogram.

Table 2. digital data and related sensors

Measured data domain	Sensor
Speech and language	Microphone
Gait and movement	Accelerometer, gyroscope, magnetometer, GPS
Fine motor	Touch screen, digital pen
Eye movements	Camera
Other bio signals	EEG, GSR, PPG

GPS; global positioning system, EEG; electroencephalography, GSR; Galvanic skin response, PPG; photoplethysmogram.

자료 입력 방식에 기반한 분류 외에도, 측정된 자료와 측정에 사용된 디지털 기기를 기준으로 분류할 수도 있다(Table 2). 신경퇴행 질환의 병태생리 변화는 임상 증상을 진단하기 10-15년 전부터 시작된다고 알려져 있다. 따라서 질병의 초기에 나타날 수 있는 미묘한 변화를 찾아내기 위한 노력이 계속되었으며, 다양한 디지털 자료 분석이 시도되었다. 음성 및 언어, 보행과 움직임, 손 움직임과 같은 소근육 운동, 시선 추적, 뇌파나 심박동 변이 등 다양한 생체 신호를 측정한 연구에서 보여준 디지털 표현형은 다음과 같다.

1) 음성 및 언어

언어장애는 알츠하이머병 환자들에게서 흔하게 보이는 증상이며, 단어 찾기 어려움(word finding difficulty)과 언어 유창성(verbal fluency) 저하 등과 같은 다양한 발화 양상을 보일 수 있다.⁵ 음성 분석이란 환자와 검사자의 면담을 녹음한 자료를 기반으로 이와 같은 발화의 특징을 찾아내는 것이다. 이러한 발화 특징들은 기억형 정도 인지장애 단계에서부터 나타나는 것이 확인되었다.⁶⁻⁸ 최근 알츠하이머병과 연관된 발화 특징에 대한 연구에 대한 관심이 급증하고 있다.⁹⁻¹¹ 기존 연구에서 환자들에게 하루 동안 있었던 일을 회상하거나 그림을 묘사하도록 지시한 후, 환자가 자유롭게 발화하는 동안 측정된 일시적으로 멈추는 횟수와 지속 시간의 증가, 발화 시간과 길이의 감소, 발화 속도의 저하가 알츠하이머 치매와 정도 인지장애에서 특징적으로 나타났다.¹²⁻¹⁵ 언어 유창성 검사에서 역시 발화를 멈추는 구간의 증가와 말하는 구간의 감소는 알츠하이머 치매와 정도 인지장애에서 두드러졌다.¹⁵⁻¹⁷ 이러한 일관적인 연구 결과를 볼 때, 일정 수준의 인지 부하가 있는 상황에서 나타나는 발화의 특징은 디지털 생물표지자의 후보가 될 수 있을 것이다. 또한 최근에는 단순한 발화 특징뿐만 아니라 자연어 분석을 통해 알츠하이머 치매 환자의 문장과 언어 구사의 특징을 기반으로 분류하는 연구도 활발히 진행 중이다.^{17,18}

2) 보행 및 움직임

기존 연구들에서 보폭 감소와 보행 속도 변동성의 증가와 같은 변화가 인지장애와 함께 동반되거나, 인지장애 진행보다 선행하여 나타날 수 있는 증상임이 보고되었다.¹⁹ 또한 운동-

인지 이중 과제(dual-task)를 수행하는 속도가 인지 저하의 정도를 반영하거나²⁰ 느린 속도가 정도 인지장애에서 치매로의 진행과 관련이 있음이 보고되었다.²¹ 운동-인지 이중 과제는 일반적으로 직선 걷기 또는 일어나서 걸어가기 검사(timed up-and-go, TUG)를 수행하는 동시에 주의력이 필요한 인지 과제를 수행하도록 하는 방법이다. 이러한 보행 및 기타 운동 과제를 수행할 때 관성 측정 장치(inertial measurement unit, IMU)는 가속도계(accelerometer), 자이로스코프(gyroscope) 및 자력계(magnetometer) 센서를 포함하여 복합적인 보행 특성을 정밀하게 분석할 수 있다. 또한 스마트폰의 위치 추적(global positioning system, GPS) 센서에서 추출한 이동 경로 패턴을 통해서 단순한 보행 특성을 넘어 일상생활의 수준 및 사회 활동에 대한 정보를 얻을 수 있다.

3) 소근육 운동

일정 기간 동안 가능한 한 빠르고 규칙적으로 버튼을 두드리는 손가락 두드리기 검사에서 느린 속도가 인지 저하를 반영할 수 있음이 보고되었다.^{22,23} 디지털 펜과 태블릿을 이용한 검사에서도 이러한 소근육 동작의 속도 및 정확도를 측정할 수 있다. 또한 디지털 펜과 태블릿은 그림을 그리는 과정 자료를 얻는 데 적절한 도구이다. 이전 연구들을 통해 그림을 그릴 때 디지털 펜이 선분과 선분을 그리는 사이 잠깐씩 공중에 떠 있는 시간(in-air time, transient time)이 더 긴 것이 정상과 정도 인지장애를 구분하는 데 있어 민감한 요소인 것이 일관적으로 보고되었다.^{24,25} 디지털 펜과 태블릿을 이용하여 시계 그리기 검사,^{24,26} 입체 구조 집 모양 따라 그리기 검사²⁷ 또는 복잡도형 따라 그리기 검사²⁸를 하는 동안 측정된 수행 속도, 시간과 같은 물리적 변수 또는 디지털 펜에 가해지는 압력이나 디지털 펜의 궤적 등의 변수를 측정할 수 있다. 이러한 변수는 손의 움직임을 측정한 검사이지만, 그리기 검사의 개념을 고려한다면 시공간능력을 반영하는 디지털 표현형이 될 가능성이 있다. 따라서 디지털 펜과 태블릿을 이용한 자료는 초기 인지 저하 단계의 미묘한 변화를 찾아내는 디지털 생물표지자의 후보가 될 수 있을 것이다.

4) 안구 운동

여러 연구들은 시선 추적(eye-tracking) 자료의 측정이 시각적 인지를 평가하는 데 유용하다는 것을 보여주었다.²⁹⁻³² 십자가나 원과 같은 간단한 목표물을 이용한 기존 연구에서는 환자들이 고정된 또는 이동하는 목표물을 따라 보기(pursuit)하거나 획 보기 안구 운동(saccade-antisaccade) 과제를 수행하는 동안의 시선 추적 자료가 미묘한 인지장애를 반영하는 것을 보여주었다.^{29,30,32} 기존의 신경심리 검사와 거의 동일한 복잡도형 따라 그리기 과제를 수행하는 동안 측정한 시선 추적 자료가 인지 저하를 반영하는 것을 보여준 연구도 있었다.³³ 시선 추적 자료는 과제 설정에 따라서 서로 다른 의미를 가지게 되므로, 적절하게 설정하는 경우 미묘한 인지 저하를 반영할 수 있는 디지털 생물표지자 역할을 할 수 있을 것이다.

5) 생체 신호

휴식기 뇌파(resting state electroencephalography) 측정 분석은 인지장애 진행에 따른 지표 변화를 보여줄 수 있다는 연구들이 꾸준히 보고되었고,³⁴ 이외에도 다양한 생체 신호를 이용하는 연구들이 진행 중이다. 광용정맥파(photoplethysmogram, PPG) 센서로 측정된 심박변이도(heart rate variability, HRV)와 전기피부반응(Galvanic skin response, GSR) 센서로 피부 저항을 측정하여 인지 저하와 자율신경계 기능의 연관성을 보여준 연구도 있었다.³⁵ 다중 센서를 이용하여 복잡한 일상생활에서 이러한 생체 신호를 지속적으로 모니터링 후 자료를 축적하면 인지 저하가 유발하는 행동 변화를 측정할 수 있을 것이다.

3. 디지털 생물표지자의 향후 과제

이러한 연구 결과를 바탕으로 실제 의료 현장에서 사용될 수 있는 디지털 생물표지자를 정하기 위해서는 먼저 해결되어야 할 과제가 있다. 첫째로 통제된 실험 환경이 아닌 일상생활에서 얻은 자료에서 의미 있는 차이를 찾는 것이 필요하다. 디지털 기기를 이용한 자료 측정의 가장 큰 장점은 환자의 일상 속에서 불편 없이, 반복적이고 연속적인 자료 측정이 가능하다는 점이다.³⁶ 앞서 기술한 것처럼 지금까지는 주로 단일 기

기를 이용하여 통제된 실험실 상황에서 특정 변수(음성 등)가 인지 저하를 반영하는지에 대한 연구가 진행되었으나, 최근의 연구들은 환자들의 집에 다중 센서를 설치하거나, 웨어러블 기기를 통해 일상생활 자료를 측정하는 방향으로 확장되고 있다.³⁷⁻³⁹ 디지털 생물표지자가 새로운 대안 지표가 되려면, 환자의 일상생활 중 발생하는 행동 유형과 생리 변화를 포괄적으로 분석할 수 있어야 할 것이다.

둘째로 질환의 병태생리 변화를 반영할 수 있어야 할 것이다. 아직까지 어떤 디지털 자료가 질환의 병태생리학적 변화를 가장 정밀하게 반영하는지, 질병의 질환 단계에 따라 진단적 가치가 더 높은 디지털 자료가 있는지에 대한 근거는 부족하다. 따라서 후속 연구에서 기존에 검증된 생물학적 생물표지자, 뇌영상 검사, 신경심리 검사 결과를 함께 얻어 검증할 필요가 있으며, 다양한 디지털 자료를 직접 비교할 필요가 있을 것이다.

마지막으로 다양한 기기를 이용한 다중 자료, 지속적인 측정을 통한 시계열 자료와 같은 다차원 자료를 어떻게 정제하고 분석할 것인지, 분석한 결과에 대해 어떻게 해석할 것인지에 대한 논의가 이루어져야 할 것이다.³⁶

결론

디지털 생물표지자를 의료 분야에서 실용적으로 활용하기 위해서는 아직 검증해야 할 과제들이 남아있다. 그러나 현대의 학은 새로운 기술이 도입될 때마다 이것을 적용하여 지금까지 발전해 왔다. 디지털 자료를 분석하여 의료 영역에서 의미 있는 지표를 추출할 수 있게 된다면, 질병에 대한 새로운 통찰을 얻을 수 있는 보조도구로써 가치를 창출할 수 있을 것이다. 이러한 관점에서 디지털 생물표지자는 소프트웨어 의료 기기와 직결될 수 있는 기술이다. 소프트웨어의 특성상 잘 구축된 시스템이 있으면 적은 비용으로 많은 사람에게 반복적인 측정이 가능하다. 또한 대도시에 비해 고령자가 많음에도 불구하고 인지장애에 대한 전문 인력이 부족한 지역사회에서 이러한 기술의 파급 효과가 더 클 것으로 예상된다. 종합적으로 디지털 생물표지자는 치매 예방과 진단, 치료 등의 분야에서 큰 변화를 가져올 잠재력이 있다. 하지만 이를 위해서는 다차원 디지털

자료 분석 및 검증을 통해 근거를 확충하고, 더 많은 연구와 자료 플랫폼 공유 등의 투자가 필요할 것이다.

REFERENCES

- Jang JW, Park JH, Kim S, Lee SH, Lee SH, Kim YJ. Prevalence and incidence of dementia in South Korea: a nationwide analysis of the National Health Insurance service senior cohort. *J Clin Neurol* 2021;17:249-256.
- Kourtis LC, Regele OB, Wright JM, Jones GB. Digital biomarkers for Alzheimer's disease: the mobile/wearable devices opportunity. *NPJ Digit Med* 2019;2:9.
- Vasudevan S, Saha A, Tarver ME, Patel B. Digital biomarkers: convergence of digital health technologies and biomarkers. *NPJ Digit Med* 2022;5:36.
- Torous J, Kiang MV, Lorme J, Onnela JP. New tools for new research in psychiatry: a scalable and customizable platform to empower data driven smartphone research. *JMIR Ment Health* 2016;3:e16.
- Taler V, Phillips NA. Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30:501-556.
- Pereiro AX, Semenza C, Juncos-Rabadán O. Editorial: language and mild cognitive impairment. *Front Psychol* 2020;11:2264.
- Belleville S, Fouquet C, Hudon C, Zomahoun HTV, Croteau J. Neuropsychological measures that predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's type dementia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 2017;27:328-353.
- Kim KW, Na SH, Chung YC, Shin BS. A comparison of speech features between mild cognitive impairment and healthy aging groups. *Dement Neurocogn Disord* 2021;20:52-61.
- Petti U, Baker S, Korhonen A. A systematic literature review of automatic Alzheimer's disease detection from speech and language. *J Am Med Inform Assoc* 2020;27:1784-1797.
- Au R, Christianson K, McManus C, Knight A, Karjadi C. Global challenges in cognitive assessment: how technology will drive neuropsychologists to the forefront. *Alzheimers Dement* 2020;16:e038142.
- Martínez-Nicolás I, Llorente TE, Martínez-Sánchez F, Meilán JG. Ten years of research on automatic voice and speech analysis of people with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review article. *Front Psychol* 2021;12:620251.
- Beltrami D, Gagliardi G, Rossini Favretti R, Ghidoni E, Tamburini F, Calzà L. Speech analysis by natural language processing techniques: a possible tool for very early detection of cognitive decline? *Front Aging Neurosci* 2018;10:369.
- Hernández-Domínguez L, Ratté S, Sierra-Martínez G, Roche-Bergua A. Computer-based evaluation of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients during a picture description task. *Alzheimers Dement (Amst)* 2018;10:260-268.
- König A, Satt A, Sorin A, Hoory R, Toledo-Ronen O, Derreumaux A, et al. Automatic speech analysis for the assessment of patients with predementia and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* 2015;1:112-124.
- Clark DG, Wadley VG, Kapur P, DeRamus TP, Singletary B, Nicholas AP, et al. Lexical factors and cerebral regions influencing verbal fluency performance in MCI. *Neuropsychologia* 2014;54:98-111.
- Clark DG, McLaughlin PM, Woo E, Hwang K, Hurtz S, Ramirez L, et al. Novel verbal fluency scores and structural brain imaging for prediction of cognitive outcome in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016;2:113-122.
- Fraser KC, Meltzer JA, Rudzicz F. Linguistic features identify Alzheimer's disease in narrative speech. *J Alzheimers Dis* 2016;49:407-422.
- Amini S, Hao B, Zhang L, Song M, Gupta A, Karjadi C, et al. Automated detection of mild cognitive impairment and dementia from voice recordings: a natural language processing approach. *Alzheimers Dement* 2023;19:946-955.
- Verghese J, Robbins M, Holtzer R, Zimmerman M, Wang C, Xue X, et al. Gait dysfunction in mild cognitive impairment syndromes. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1244-1251.
- Åhman HB, Cedervall Y, Kilander L, Giedraitis V, Berglund L, McKee KJ, et al. Dual-task tests discriminate between dementia, mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment, and healthy controls - a cross-sectional cohort study. *BMC Geriatr* 2020;20:258.
- Montero-Odasso MM, Sarquis-Adamson Y, Speechley M, Borrie MJ, Hachinski VC, Wells J, et al. Association of dual-task gait with incident dementia in mild cognitive impairment: results from the gait and brain study. *JAMA Neurol* 2017;74:857-865.
- Buracchio T, Dodge HH, Howieson D, Wasserman D, Kaye J. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2010;67:980-986.
- Rabinowitz I, Lavner Y. Association between finger tapping, attention, memory, and cognitive diagnosis in elderly patients. *Percept Mot Skills* 2014;119:259-278.
- Müller S, Preische O, Heymann P, Elbing U, Laske C. Increased diagnostic accuracy of digital vs. conventional clock drawing test for discrimination of patients in the early course of Alzheimer's disease from cognitively healthy individuals. *Front Aging Neurosci* 2017;9:101.
- Chan JYC, Bat BKK, Wong A, Chan TK, Huo Z, Yip BHK, et al. Evaluation of digital drawing tests and paper-and-pencil drawing tests for the screening of mild cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of diagnostic studies. *Neuropsychol Rev* 2022;32:566-576.
- Müller S, Herde L, Preische O, Zeller A, Heymann P, Robens S, et al. Diagnostic value of digital clock drawing test in comparison with CERAD neuropsychological battery total score for discrimination of patients in the early course of Alzheimer's disease from healthy individuals. *Sci Rep* 2019;9:3543.
- Müller S, Preische O, Heymann P, Elbing U, Laske C. Diagnostic value of a tablet-based drawing task for discrimination of patients in the early course of Alzheimer's disease from healthy individuals. *J Alzheimers Dis* 2017;55:1463-1469.
- Kim KW, Lee SY, Choi J, Chin J, Lee BH, Na DL, et al. A

- comprehensive evaluation of the process of copying a complex figure in early- and late-onset Alzheimer disease: a quantitative analysis of digital pen data. *J Med Internet Res* 2020;22:e18136.
29. Shakespeare TJ, Kaski D, Yong KX, Paterson RW, Slattery CF, Ryan NS, et al. Abnormalities of fixation, saccade and pursuit in posterior cortical atrophy. *Brain* 2015;138:1976-1991.
 30. Pavisic IM, Firth NC, Parsons S, Rego DM, Shakespeare TJ, Yong KXX, et al. Eyetracking metrics in young onset Alzheimer's disease: a window into cognitive visual functions. *Front Neurol* 2017;8:377.
 31. Oyama A, Takeda S, Ito Y, Nakajima T, Takami Y, Takeya Y, et al. Novel method for rapid assessment of cognitive impairment using high-performance eye-tracking technology. *Sci Rep* 2019;9:12932.
 32. Wilcockson TDW, Mardanbegi D, Xia B, Taylor S, Sawyer P, Gellersen HW, et al. Abnormalities of saccadic eye movements in dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Aging (Albany NY)* 2019;11:5389-5398.
 33. Kim KW, Choi J, Chin J, Lee BH, Na DL. Eye-tracking metrics for figure-copying processes in early- vs. late-onset Alzheimer's disease. *Front Neurol* 2022;13:844341.
 34. Babiloni C, Arakaki X, Azami H, Bennys K, Blinowska K, Bonanni L, et al. Measures of resting state EEG rhythms for clinical trials in Alzheimer's disease: recommendations of an expert panel. *Alzheimers Dement* 2021;17:1528-1553.
 35. Toledo MA, Junqueira LF Jr. Cardiac autonomic modulation and cognitive status in Alzheimer's disease. *Clin Auton Res* 2010;20:11-17.
 36. Hackett K, Giovannetti T. Capturing cognitive aging in vivo: application of a neuropsychological framework for emerging digital tools. *JMIR Aging* 2022;5:e38130.
 37. Reynolds C, Mattek N, Lim MM, Beattie Z, Dodge HH, Kaye J. Association between mild cognitive impairment and seasonal rest-activity patterns of older adults. *Front Digit Health* 2022;4:809370.
 38. Thomas NWD, Beattie Z, Marcoe J, Wright K, Sharma N, Mattek N, et al. An ecologically valid, longitudinal, and unbiased assessment of treatment efficacy in Alzheimer disease (the EVALUATE-AD trial): proof-of-concept study. *JMIR Res Protoc* 2020;9:e17603.
 39. Kaye JA, Maxwell SA, Mattek N, Hayes TL, Dodge H, Pavel M, et al. Intelligent systems for assessing aging changes: home-based, unobtrusive, and continuous assessment of aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2011;66 Suppl 1:i180-i190.