

바이스펙트럼과 상관차원을 이용한 정신분열증 환자의 공간적 뇌파 분석

°박해정, *박광석, **권준수

°서울대학교 대학원 협동과정 의용생체공학과

*서울대학교 의과대학 의공학 교실

**서울대학교 의과대학 정신과학 교실

Spatial EEG Analysis of Schizophrenia Using Bispectrum and Correlation Dimension

°Haejeong Park,*Kwangshuk Park,**Joonsu Kwon

°*Department of Biomedical Engineering, Seoul National University

**Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University

I. 서론

본 연구의 목적은 비선형적 분석 방법인 바이스펙트럼 분석과 혼돈이론을 사용하여 정신분열증환자와 정상인 사이를 구별짓는 변수를 찾고자 하는 데 있다.

뇌파의 발견 이후 정신분열병(이하 SPR:schizophrenia) 환자에서 발생하는 뇌파의 비정상적 특성을 찾아내기 위해 많은 연구가 행해져왔다. 많은 논문들에서 SPR환자의 뇌파에 병적 징후가 있다는데 동의 하고 있지만 아직 변별력을 가진 지표가 없는 상황이다. SPR 환자의 뇌파에 대해 보고되어진 내용들은 대략 다음과 같다. SPR 환자의 뇌파는 정상인보다 약하고 빠른 활동을 가진 alpha파가 특징으로 나타나고 있으며 최근에는 alpha파가 없어지는 경우도 보고되었다. 뇌의 전기적 활동 맵을 사용하여 frontal delta와 postcentral beta-1, beta-2 가 증가하는 경향을 보이고, 만성환자의 lateralized 이상뇌파를 통해 왼쪽 temporal 과 parietal lobe에 이상이 있음이 암시되었다. 그외에도 SPR의 원인에 대한 많은 암시를 주는 부위는 left frontal, temporal neocortex, limbic system 및 brain-stem 등이다. [3]

위와 같이 많은 연구들이 대부분은 파워스펙트럼을 이용한 주파수 측면에서의 분석으로 한정되어 왔다. 그럼에도 불구하고, 많은 논문의 결과들이 상호일치하지 않는데 이는 뇌파의 측정 및 수집 방법과 환자의 선택에 있어서 생기는 차이에 의한 것으로 추정된다.[2]

II. 뇌의 개념적 접근

1. 결정론적인 비선형 모델 :

바이스펙트럼과 바이코히어런스 분석

자생적 발생기에 의해서 생성된 노이즈가, 복잡한 뇌 조직과 신경망으로 이루어진 시스템을 통해 두피의 뇌파를 형성하게된다는 점에서 기존 결정론적 시스템이론을 근거로 한다. 여기에 노이즈와 측정되는 뇌파간의 전달함수가 비선형함수까지 확대하는 방식이다. 직관적으로도 복잡한 신경망을 단순히 선형적으로 분석하기에는 많은 오차가 있을 것으로 예상할 수 있다. 이 접근 방법에 있어서 시스템의 비선형도를 나타내기 위해 바이스펙트럼과 바이코히어런스를

사용하였다.

최근들어, 바이스펙트럼과 같은 고차원스펙트럼 영역은 비선형분석을 위해 많은 관심을 모으는 분야이다. 이는 일차원적인 파워스펙트럼이 나타낼 수 없는 위상정보를 포함하고 있어서 위상복구 분야와 신호 검출, 분리등에 많은 연구가 되어왔고 그 응용 범위도 확대되고 있다. 특히 가우시안 신호의 경우 바이스펙트럼이 사라지는 특징이 있으므로 신호의 정규 분포정도의 지표로 사용되고 있으며, 위상의 커플링 현상을 반영하는 등 신호의 비선형도를 나타내는 척도로 사용된다.[8]

2. 혼돈이론적 모델: 상관차원 분석

근래 들어와서 주파수측면이 아닌 새로운 측면에서의 분석방법으로 혼돈이론이 주목을 받고있다. 혼돈이론은 외형상 복잡하게 나타나는 신호들일지라도 그 신호를 유도해내는 내부 시스템은 간단하고 일정한 구조를 가지고 있는 유동적인 시스템으로 기본 모델을 세운다. 몇가지 시스템의 구성 상수만의 변경으로 복잡다양한 결과를 가져온다는 개념이다. 이러한 혼돈현상을 보여주는 시스템은 실제 자연현상속에서 널리 발견되어 졌으며 특히 생체 시스템을 설명하는 도구로 주목받고 있다. 실제적으로 심전도에서 혼돈 현상이 발견되어 널리 연구되어 있으며 EEG에서도 연구가 진행되고 있는 상황이다.

수없이 복잡한 기능을 하는 뇌의 각 영역은 발생학적으로 같은 구조에서 분화된것으로 알려져 있다. 해부학적인 구조상, 비교적 간단한 신경 기본구조들이 복잡하게 연결되어 있는데, 서로 다른 역할을 하는 부위에서도 그 기본 구조는 어느정도 일정하다. 이런 의미에서 복잡 다양한 뇌파는 단순한 기본 시스템을 근거로하여 시스템의 상수와 초기값등의 변화에 의해 생성된다고 생각할 수 있다. 이 때 시스템의 상수를 결정하는 것은 신경조직에서 분비된 생화학적인 인자나 물질대사, 신경들간의 연결등의 해부학적인 것으로 생각할 수 있다.

이러한 혼돈현상을 정량화하기 위해 도입된 척도는 '복잡도'이다. 이는 '차원' 이라는 용어로 사용되기도 하는데 복잡한 외부 현상을 결정짓는 내부 시스템의 구조를 나타내기

바이스펙트럼과 상관차원을 이용한 정신분열증 환자의 공간적 뇌파분석

위한 변수의 갯수를 의미한다. 이러한 차원을 나타내기 위해 여러 각도의 연구가 되어 리아프노프 차원, 프랙탈 차원, 인포메이션 차원, 상관차원등의 지표가 있다. 일반적으로 통용되는 지표로는 상관차원으로서 시간에 따라 신호의 상관성이 변화하는 추세를 내포하고 있다.

본 연구에서는 이러한 새로운 개념적 접근 방식으로 정상인과 SPR 환자의 뇌파를 분석하여 각 그룹간의 특성들을 살펴보고 나아가서는 진단에 적합한 상수를 찾고자 하는데 있다.

III. 방법

1. 실험대상

SPR의 뇌파는 연령별,약물투여 여부, 만성과 급성환자에 따라 서로 다른 상태를 나타내고 있으며 정신상태에 따라서도 차이가 있다고 보고 되어왔다. 그러므로 정상인과 SPR환자를 구분하기 위해서 동질그룹을 설정하는 것은 결과에 매우 중요하다. 본 연구에서 실험군으로 서울대 병원 정신과에서 진단된 SPR 환자 5명과, 대조군으로 SPR 실험군과 비슷한 연령의 정상인 수련의 5명의 뇌파를 사용하였다.

SPR 환자는 연령이 25±3세 이고 남, 녀가 각각 3명, 2명씩으로 구성되어있는데, 환자에 따라 약물 치료를 받거나 만성 급성등의 여러 다른 인자들이 배제 되지 않았기 때문에 완전한 동질그룹이라고 하기에는 어렵지만 비선형적 분석의 가능성을 알아보기 위해 실험대상으로 사용하였다. 각 대상자들은 눈을 감고 편안한 상태가 될때 데이터를 수집했다.

2. 데이터 수집

서울대병원 정신과에 있는 Cadwell Spectrum 32 를 사용하여 EMG EOG 신호를 포함한 22 채널 데이터를 수집했는데, 이 Cadwell Spectrum 32 는 0.5Hz - 70 Hz 대역필터와 60Hz notch 필터를 통과한 뇌파 신호를 200 Hz sampling 주파수로 8 bit 해상도를 가진 데이터를 제공해준다. A1과 A2를 공동기준으로 정하고 10/20 국제 표준 전극 배치를 따라서 전분 테크닉이 수집했다. 아티팩트가 없는 부분을 선택하여 비교적 정상상태에 있는 범위 1분동안을 선별하여 계산에 사용하였다.

3. 변수

이번 실험에서 사용된 지표는 서론에서 언급한 바와 같이 크게 두 그룹으로 나누어 진다.

가) 바이스펙트럼과 바이코히어런스

바이스펙트럼을 추정하기 위해서 많은 방법들이 제안되었는데 Hinich 가 제안하고 이후 보완된 직접추정방식을 사용하였다. 시간축 데이터 x 가 주어졌을때 바이스펙트럼은 다음의 과정에 의해서 구해진다.

$$X^{(k)}(\Omega_m) = \sum_{i=0}^{N-1} x_i^{(k)} \cdot e^{-j\Omega_m i}$$

$$\hat{B}^{(i)}(\Omega_m, \Omega_n) = \frac{1}{N} X^{(i)}(\Omega_m) X^{(i)}(\Omega_n) X^{*(i)}(\Omega_m + \Omega_n)$$

$$\hat{B}_M^{(i)}(\Omega_m, \Omega_n) = \frac{1}{M^2} \sum_{r=-M/2}^{r=M/2} \sum_{s=-M/2}^{s=M/2} \hat{B}^{(i)}(\Omega_m + r, \Omega_n + s)$$

$$\hat{B}(\Omega_m, \Omega_n) = \frac{1}{K} \sum_{i=0}^{K-1} \hat{B}_M^{(i)}(\Omega_m, \Omega_n)$$

본 실험에서는 데이터 윈도우 크기 N 을 1024로 하고 윈도우 수 K를 7로 설정하고 smoothing 크기 M을 16으로 설정했다. 이 각 상수들에 따라 바이스펙트럼 추정의 bias 와 variance, 주파수 해상도가 상보적으로 결정이 되므로 최적화하는 과정이 필요하다. 극치 주파수값을 찾을 때는 높은 해상도가 필요하므로 M을 12로 설정하여 계산했다. 바이코히어런스는 다음과 같다.

$$\hat{\beta}(\Omega_m, \Omega_n) = \frac{\hat{B}(\Omega_m, \Omega_n)}{\left[\frac{N}{KM^2} S(\Omega_m)S(\Omega_n)S(\Omega_m + \Omega_n) \right]^{1/2}}$$

이때 $S(\Omega_m)$ 는 파워스펙트럼이다. 실제로 사용한 변수로는 다음과 같다.

- a) bfx1, bfy1, bfz1: 바이스펙트럼의 크기가 최대가 되는 주파수쌍(bfx1, bfy1)과 그 크기(bfz1)를 나타낸다. 비선형 시스템에 의해 발생하는 위상 커플링 주파수와 그 정도를 나타낸다.
- b) bfx2, bfy2, bfz2: 바이스펙트럼의 크기가 두번째 큰 주파수쌍(bfx2, bfy2)과 그 크기(bfz2)를 나타낸다.
- c) cfx1, cfy1, cfz1: 바이코히어런스의 크기가 최대가 되는 주파수쌍(cfx1, cfy1)과 그 크기(cfz1)를 나타낸다. 위상 커플링의 정도와 연관이 있다.
- d) cfx2, cfy2, cfz2: 바이코히어런스의 크기가 두번째 큰 주파수쌍(cfx2, cfy2)과 그 크기(cfz2)를 나타낸다.
- e) iqv: interquartile 범위안에 있는 바이코히어런스의 분산으로서 비선형정도를 나타낸다. iqv 가 적으면 적을수록 선형시스템에 가까워진다.
- f) iqm: interquartile 범위안에 있는 코히어런스의 평균
- g) sumbic: 각 주파수에 해당하는 바이코히어런스 총합으로서 신호의 가우시안 정도를 나타낸다.
- h) cfz1_2 (cfz2/cfz1): 바이코히어런스의 최대크기와 두번째 크기간의 비
- i) bfz1_2 (bfz2/bfz1): 바이스펙트럼의 최대크기와 두번째 크기간의 비

나) embedding 차원과 상관차원

상관차원을 계산하기 위해서 Grassberger 와 Procaccia 알고리즘을 사용하였다. 먼저 Takens 이론에 의하여 각각의 전극에서 측정된 시간축의 변수를 일정시간 τ 간격으로 embedding 차수 d 만큼 지연된 데이터들로 위상공간에 벡터를 구성하였다.

$$X(t_1) = \{x(t_1), x(t_1 + \tau), x(t_1 + 2\tau), \dots, x(t_1 + (d-1)\tau)\}$$

$$X(t_2) = \{x(t_2), x(t_2 + \tau), x(t_2 + 2\tau), \dots, x(t_2 + (d-1)\tau)\}$$

....

위의 벡터를 사용하여 다음과 같은 상관적분을 수행한다.

$$C(r) = \frac{1}{Np} \sum_{i=1}^p \theta(r - \|X(t_i) - X(t_i + r)\|)$$

$\theta(a)=1$ if $a>0$; else 0

$\|X(t)-X(t_0)\|$: 두 벡터간의 기하학적인 거리

N_p : 벡터쌍의 갯수

상관차원은 다음과 같이 계산된다.

$$d2 = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\log(C(r))}{\log r}$$

일반적으로 d2를 추정하기 위해서 지연차수 d 를 1에서 시작하여 점차 증가시킨 다음 log r 과 log(C(r)) 의 각각의 기울기를 계산한 다음 더이상 변화지 않는 차원을 embedding 차원이라 하고 그 때의 기울기를 상관차원 d2 라고 한다. 지연시간 τ 는 8을 사용하였다.

한편, 22 채널의 데이터가 있으므로 시간 지연으로 벡터를 구성하지 않고 직접 상관차원을 구할 수 있는데 이를 다채널 상관 차원 dm 이라고 명명했다.

4. 분석

각각의 피험자로부터 데이터를 수집한 다음 각 변수를 계산하였다. 통계패키지를 사용하여 결과들을 그래프로 나타내어 동일 그룹내의 상호연관성을 비교하여 보고 다른 그룹간의 차이를 살펴 보았다. 각각의 전극에 주어진 변수값을 보간법을 이용하여 뇌의 전체적 맵을 그려 전체적인 토폴로지를 살펴 보았다. 브레인맵은 각 데이터를 단위화 시켜서 6 점 보간법을 사용하여 32 단계로 계산했다.

IV. 결과

<그림 1.> 은 SPR 환자인 bshun(a)와 정상인 pskun(b)의 각각 O1에서 계산된 바이스펙트럼의 예이다.

<그림 2.>는 가우시안의 정도를 나타내는 'sumbic' 의 평균값의 공간적 분포를 나타낸다. 대체로 SPR 환자가 정상인보다 낮은 값을 가지고 있어서 정규분포를 갖는 신호에 가까움을 보여준다. 특히 SPR에게 있어서 O1,Oz,F8 에서 서로간에 일정한 값을 갖고 편차가 상대적으로 적다는 것을 알 수 있었다. 그 외에는 대체적으로 뇌의 위치와는 상관 없이 비슷한 가우시안 정도를 나타내고 있었다.

<그림 3> 에서 나타난 것과 같이 상관차원지수 'd2'는 정상인 뇌에서 위치마다 다소 일정한 크기를 갖는 다는 것 외에는 두 그룹을 구별할 만한 지표로 적합하지 않았다.

대개의 상관차원은 4-6 사이에 존재함을 확인 할 수 있다. 이는 내부 시스템의 복잡도를 나타낸다.

<그림 4> 에서 뇌 경로 시스템의 비선형도를 나타내는 'iqm'을 살펴보면, 대체적으로 정상인 더 비선형적인 특성을 갖는다. 한편 SPR 환자들사이에는 F8 위치에서 비교적 편차가 적은 일정한 값을 갖는 것을 알 수 있다.

'iqm'은 SPR에서 F8,Oz,O1에서 서로간에 일정한 값을 보여 주었다.

'bfz1' 지수를 <그림 5. a> 에서 살펴보면 정상인인 SPR 환자보다 10 배 이상의 높은 분포를 보이고 있음을 알

수 있고, <그림 5. b, c> 에서 'bfz1' 과 'bfz1'의 그래프를 살펴보면 정상인의 위상 커플링이 SPR보다 더 높은 주파수(7.6629 Hz, 3.3146Hz) 에서 나타남을 알 수 있다.

다채널 상관지수 'dm' 는 <테이블 1.>에서 보듯이 정상인의 평균이 SPR 환자보다 낮은 값을 가지며 이는 SPR 환자가 내부 시스템 복잡도가 높은 것으로 생각할 수 있다. 이 테이블에서 d2 와 dm 사이에는 크게 연관이 없는 것으로 보여졌다.

정상인에게 있어서 'bfz1_2' 는 frontal 영역에서 다른 위치보다 낮은 값 즉 최대 극치와 다음 극치의 비가 매우 강하게 나타난다는 사실을 볼 수 있었다. 이 지표가 기존의 논문에서 frontal 영역의 SPR 에서의 역단들과 관련이 있는 것으로 생각이 된다. 결과가 <그림 6> 에서 브레인 맵으로 나타난다.

이 외의 지표들은 외형상 크게 유의하지 않는 것으로 판단되었다. 하지만 다변량 분석을 사용하게 된다면 하나의 정보로서 사용할 수도 있을 것이다.

바이스펙트럼과 상관차원간의 관계를 살펴 보았을 때 상관도가 거의 없음을 보여주었는데 이는 혼돈 시스템에서의 복잡도가 결정론적 시스템의 비선형도와 항상 연관되는 것은 아닌것 같다. 이에 대한 자세한 연구와 개념이해가 필요한 것 같다.

다중 전극 상관차원과 단일 전극 상관차원과의 관계역시 상관도가 거의 없었다. 역시 적절한 설명이 필요한 부분이다.

V. 토의

실제 진단에 사용할 수 있는 변수를 구하기 위해서는 실험대상자를 정확하게 선별하는 것이 가장 기본된 요건이다. 본 연구에서는 이 부분이 미흡했다고 생각한다. 더욱 동질의 데이터를 얻기 위한 실험방법의 개선들이 몇몇 논문에서 제안되었다. 동질 그룹간의 개인 차이를 줄이기 위해 눈을 몇유때와 감았을때의 각 지표의 차이를 살펴보는 방법이 있다. 또한, 동질 그룹의 대상자일지라도 휴식상태의 경우 대상자의 의식과 생각에 따라 많은 변수가 있으므로 구체적인 정신적 업무를 수행하게 한 다음 데이터를 수집하여 다른 인자를 배제할 수 있을 것이다.[4]

현재 까지도 공인된 바이스펙트럼 추정이나 상관차원 추정 알고리즘이 없는 관계로 이에 대한 보완 연구와 공중도 정확한 분석을 위해서 요구되어 진다.

한편 정신질환에 있어서 널리 이용되는 지표가 상호코히어런스 함수인데 차원을 높여서 각 전극간의 상호마이크로히어런스방식을 사용하면 뇌의 위치에 따라서 일어나는 상호 영향을 더욱 자세히 분석할 수 있을 것이다.[7]

이와 같은 뇌파의 공간적 분석에는 상당히 많은 변수가 생성되므로 유의한 변수만을 찾아내기 위한 다변량 통계적 분석 방법과 통계적으로 의미있는 정도의 데이터가 필요할 것이다. 다변량 통계 분석은 독립적으로는 그 의미를 발견할 수 없는 변량일지라도 변량간의 관계를 통해 유의한 변수로 판별될 수 있을 것이므로 더욱 많은 정보를 이용할 수 있게 해 준다.

바이스펙트럼과 상관차원을 이용한 정신분열증 환자의 공간적 뇌파분석

다른 정신 질병에서는 변별력이 높은 척도로 사용되는 기존의 파워스펙트럼 방식은 SPR에 있어서는 변별력이 높지 않은 것으로 보고되어있다. 실제로 서울대 병원에서 사용되고 있는 Cadwell Spectrum 32 에서 휴식상태의 데이터를 이용하여 정신분열병을 어느정도 정확한 진단을 내릴 확율이 통계적으로 50 % 정도라고 한다. 이에 보완하여 바이스펙트럼과 상관차원을 사용한 뇌파의 공간적 특성에 대한 연구가 진행된다면 변별력을 상당히 높힐 수 있을 것이다. 나아가서는 자극 유발성 전위 분석을 하게 된다면 더욱 많은 정보를 얻을 수 있을 것이다.

Reference

[1]M. Koukkou, D. Lehmann, J. Wackermann, I. Dvorak, and B. Henggeler, "Dimensional Complexity of EEG Brain Mechanisms in Untreated Schizophrenia," BIOL PSYCHIATRY, vol.33, pp. 397-407, 1993.

[2]Christopher Kessler and Arthur Kling, "EEG Power Variation in Schizophrenic Subgroups: Effects of Emotionally Salient Stimuli," BIOL PSYCHIATRY, vol.30, pp. 335-348, 1991.

[3]SANDRA L. MORRISON-STEWART, PETER C. WILLIAMSON, WILLIAM C. CORNING, STANLEY P. KUTCHER and HAROLD MERSKEY, "Coherence on Electroencephalography and Aberrant Functional Organisation of the Brain in Schizophrenic Patients During Activation Tasks," British Journal of Psychiatry, vol.159, pp. 636-644, 1991.

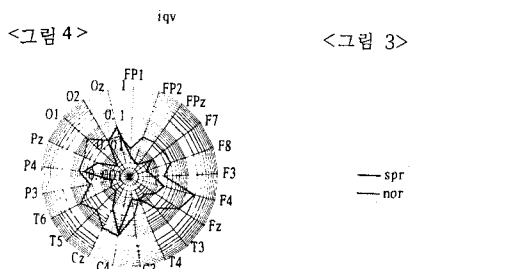
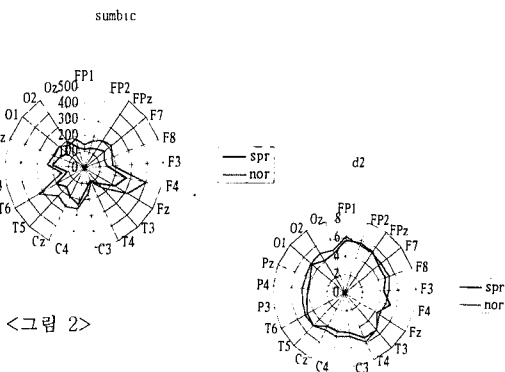
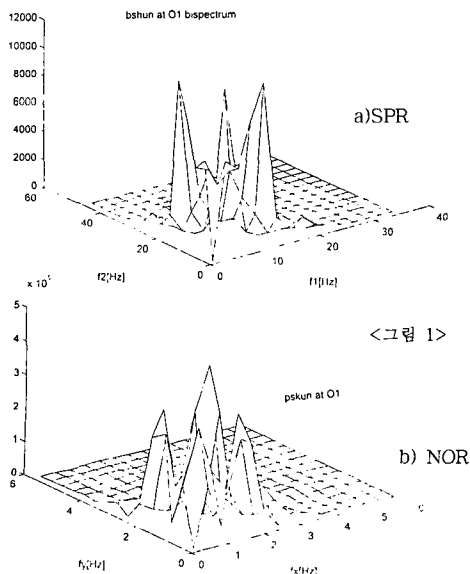
[4]E. Michael Kahn, Richard D. Weiner, Richard Coppola, Harold S. Kudler, and Katherine Schultz, "Spectral and Topographic Analysis of EEG in Schizophrenic Patients," BIOL PSYCHIATRY, vol. 33, pp. 284-290, 1993.

[5]Walter S. Pritchard, Dennis W. Duke, Kerry L. Coburn, Norman C. Moore, Karen A. Tucker, Michael W. Jann and Russel M. Hostetler, "EEG based, neural-net predictive classification of Alzheimer's disease versus control subjects is augmented by non-linear EEG measures," Electroenceph. clin. Neurophysiol., vol. 91, pp. 118-130, 1994.

[6]G. Dumbermuth, P. J. Huber, B. Kleiner and Th. Gasser, "Analysis of the Interrelations between Frequency bands of the EEG by means of the Bispectrum. A Preliminary Study," Electroenceph. clin. Neurophysiol., vol.31, pp. 137-148, 1971.

[7] Taikang Ning, Joseph D. Bronzino, "Nonlinear Analysis of the Hippocampal Subfields of CA1 and the Dentate Gyrus," IEEE Trans. Biomed. Eng., vol. 40, no. 9, Sep. 1993.

[8]Chrysostomos L. Nikias, Athina P. Petropoulos, HIGHER ORDER SPECTRA ANALYSIS, Prentice-Hall, 1993.



<테이블 1>

| | stat | nor | spr |
|----|---------|-----------|-----------|
| d2 | average | 1.242086 | 0.90595 |
| | stdev | 4.729505 | 5.0378 |
| dm | average | 1.41613 | 1.52173 |
| | stdev | 0.0434699 | 0.1047045 |

