

중추성 작용 약물의 뇌파 효과의 정량화를 위한 스펙트럼 분석에 필요한 기본적 조건의 검토

임선희 · 권지숙 · 김기민 · 박상진 · 박진숙 · 정성훈¹ · 이만기*
경북대학교 의과대학 약리학교실, ¹정신과학교실

Basic Requirements for Spectrum Analysis of Electroencephalographic Effects of Central Acting Drugs

Seon Hee LIM, Jee Sook KWON, Ki Min KIM, Sang Jin PARK, Jean Sook PARK,
Sung Hun JUNG¹ and Maan Gee LEE*

Department of Pharmacology and

¹Department of Psychiatry, School of Medicine, Kyungpook National University
2-101 Dong-In-Dong, Taegu 700-422, Korea

(Receiver February 14, 2000; accepted March 15, 2000)

Abstract—We intended to show some basic requirements for spectrum analysis of electroencephalogram (EEG) by visualizing the differences of the results according to different values of some parameters for analysis. Spectrum analysis is the most popular technique applied for the quantitative analysis of the electroencephalographic signals. Each step from signal acquisition through spectrum analysis to presentation of parameters was examined with providing some different values of parameters. The steps are: (1) signal acquisition; (2) spectrum analysis; (3) parameter extractions; and (4) presentation of results. In the step of signal acquisition, filtering and amplification of signal should be considered and sampling rate for analog-to-digital conversion is two-time faster than highest frequency component of signal. For the spectrum analysis, the length of signal or epoch size transformed to a function on frequency domain by Fourier transform is important. Windowing method applied for the pre-processing before the analysis should be considered for reducing leakage problem. In the step of parameter extraction, data reduction has to be considered so that statistical comparison can be used in appropriate number of parameters. Generally, the log of power of all bands is derived from the spectrum. For good visualization and quantitative evaluation of time course of the parameters are presented in chronospectrogram.

Keywords □ electroencephalogram (EEG), spectrum analysis, Fourier transform

Caton은 1875년에 토끼의 대뇌피질에서 자발적인 전위의 변동과, 감각자극에 반응하여 나타나는 전위의 변동을 최초로 기록하였다(Caton, 1875). Caton은 이들 전위의 변동이 산소결핍증 및 미취 등에 영향을 받으며 동물이 죽은 후에는 없어지는 것을 관찰하고, 이러한 전위의 변동은 생체에서 생기는 것임을 확인하였다. 또한 자극에 반응하여 나타나는 전위의 변동은 대뇌피질의 국소부위에서 일어나는 뇌 활동을 기술하는데 있어 중요성을 지적하였다. Hans Berger(1929)가 최초로 사람의 두피에서 전기적 활동(뇌파, electroencephalography, EEG)을 기록하였다. 그 후 그는 일련의 실험을 통하여 뇌파의 임상학에 있어서의 이용 가능

성을 인식하게 되었다. 첫째, 계산 등과 같은 정신활동과 뇌파간의 관계를 관찰하였고, 둘째, barbiturates, morphine, cocaine, scopolamine 등과 같은 중추성 작용 약물에 의한 뇌파의 변화를 관찰하였다. 근자에 컴퓨터의 발달과 실험결과 분석 방법론의 발전으로 상기한 두 가지 방향의 연구에 많은 진척이 있었다(Fink, 1984).

사람 혹은 동물에서 기록한 뇌파의 정량적인 분석을 통하여 다음과 같은 평가가 가능하게 되었다: (1) 동물 실험을 통하여 새로운 약물의 중추성 효과를 스크리닝 할 수 있다; (2) 약물 개발 초기 단계에서 특정 약물의 중추신경계 영향을 파악할 수 있다; (3) 이미 개발되어 임상에서 사용되고 있는 약물의 뇌파 효과의 양상을 바탕으로 새로운 중추성 약물의 임상적 효과를 예측할 수 있다; (4) 특정 중추

*To whom correspondence should be addressed.

작용약물의 약동학적 특성(작용기간, 흡수속도, 유용성 등)을 평가할 수 있다; (5) 뇌파의 감수성이 예민하므로 미량의 약물을 사용하여 효과를 관찰할 수 있고 약물에 따른 또는 약형태에 따른 효력을 평가할 수 있다; (6) 항정신성 약물 이외 호르몬이나 항히스타민, beta-adrenergic antagonist의 증추성 부작용을 평가할 수 있다; (7) 사람의 인성 구조 및 정신과적 질환의 진단에 도움을 줄 수 있다.

한편 동물에서는 사람에서와 달리 뇌 심부 구조로부터 전기적 활동의 기록이 가능하므로 더욱 진전된 연구를 할 수 있다. 즉, 정확하게 심부 구조에 전극을 설치하여 그 부위에 대한 약물의 작용을 연구할 수 있으며, 여러 피질하 구조간의 상호작용을 연구할 수 있다. 따라서 관계되는 필수적인 구조물, 연결, 전달물질들을 규명하는데 많은 도움을 줄 수 있다. 최근에는 다중 전극을 여러 뇌 부위에 설치하여 동시적 기록으로 약물에 의한 뇌파 효과 양상의 윤곽을 조사하여 각 약물의 "fingerprints"를 만들려고 시도하고 있다(van Riezen & Glatt, 1993).

약물의 뇌파 효과에 관한 계통적인 연구는 1950년대 중반부터 시작되었으며 1970년대 중반에 이르러서는 거의 모든 항정신성 약물의 뇌파 효과가 관찰되었으나 표준적 모델의 개발이 이루어지지 못하였다. 초창기 Berger가 뇌파를 기록할 당시에는 뇌파 분석방법은 개발되지 않았고, 통계학적 방법은 이 연구에 적용되지 않았기 때문에, 시각적인 평가에만 의존하여 약물에 의한 뇌파의 변화를 연구하였다. 그 후에 Walter와 그의 동료들의 개척자적 연구에 힘입어 스펙트럼 분석 방법이 뇌파측정 영역에 도입되었고 이 방법은 뇌파 분석에서 가장 많이 사용되게 되었다. 그러나 이 분석을 위하여서는 많은 양의 계산이 요구되므로 최근까지 대형 컴퓨터 시설이 된 곳에서만 그 분석이 가능하였었다. 이후 값싸고 성능좋은 컴퓨터의 개발과 더불어 분석을 빠르게 할 수 있는 계산 알고리즘 Fast Fourier Transform(FFT)이 소개되어 널리 사용하게 되었다(Cooley & Tukey, 1965). 또한 다변수 분석 통계학(multivariate statistics)과 계통적 실험계획(experimental design)에 힘입어 뇌파의 정량적 측정과 비교 평가하는 능력의 획기적인 진전이 있었으며 오늘날 정량적 뇌파측정(quantitative electroencephalography) 또는 컴퓨터 뇌파측정(computerized electroencephalography)이란 이름으로 알려지고 있다.

현재까지 많은 종류의 증추성 작용약물의 뇌파 효과가 연구되어 오고 있지만 앞에서 언급하였듯이 분석 절차의 다양성과 복잡성으로 인해 표준화된 뇌파 평가 방법이 없었다. 지금까지의 표준화 노력에도 불구하고 표준화는 더 이상 불가능함이 판명되고 있다. 그래서 최근에는 뇌파 신호의 획득 및 뇌파의 컴퓨터 분석에 있어서 아주 기본적인 최소한의 사항에 관한 표준이 제시되었다. 최소한 기준으로써 서로 다른 실험실에서 이루어진 뇌파 분석의 장점을 살리면서

다른 실험실에서 획득된 데이터를 서로 비교할 수 있는 기회를 제공하려고 하는 추세이다(Versavel *et al.*, 1995).

본 연구는 뇌파의 정량적 분석시의 조건들이 어떻게 분석 결과에 영향을 주는지 알아보기 위하여 여러 가지 분석시의 조건들을 변경시켜가면서 나타나는 분석의 실제 결과를 보여줌으로써 앞으로 뇌파의 정량적 분석을 적용하려고 할 때 주의해야 할 점들을 보여 주고자 하였다. 적합한 분석 조건을 이용하여 정맥마취약 thiopental 및 ketamine에 의한 뇌파의 정량적 분석 결과를 서로 비교하여 각 약물이 야기하는 뇌파의 양상을 나타내주기 위하여 여러 가지 표현 방법을 시도하였다.

실험방법

동물 및 수술

300g 내외의 체중을 가진 Sprague-Dawley 흰쥐를 사용하였다. 동물은 12시간 주기 명암이 조절되고 물과 음식을 자유롭게 먹도록 된 동물사육사에서 1주 정도 적응되었다. 모든 동물은 카테일(ketamine 50 mg/ml×7.5 ml + xylazine 23.32 mg/ml×0.82 ml + saline 2 ml)을 2ml/kg 복강내 주사하여 마취하고, 입체고정기(stereotaxic instrument)에 위치시켜 정수리점 및 시옷점이 수평이 되게 고정하였고 두피하에 국소마취제 및 혈관수축제 lidocaine + epinephrine 혼합액을 주사하여 통증을 억제한 후 털을 깎고 두피를 머리의 정중선을 따라 절개하여 양측으로 당겨 두개 상부가 드러나게 하고 골막(periosteum)을 긁어 제거하였다. 정수리점을 기준으로 양측 이마뼈(frontal bone; 2.5 mm 앞, 2.5 mm 가쪽) 및 마루뼈(parietal bone; 2.5 mm 뒤, 2.5 mm 가쪽)에 드릴로 구멍을 내고 미세나사 4개(직경 1.5 mm)를 각각 설치하여 뇌파 기록전극으로 사용하였고 소뇌 상부 마루사이골(interparietal bone)에 두개의 미세나사를 설치하여 기준 및 접지전극으로 사용하였다. 나사에 연결된 연결 핀을 3×2 격자 모양으로 세워 치과용 시멘트를 발라서 흰쥐 두개 상부에 고정하였다.

뇌파 기록

동물을 적어도 일주일 동안 물과 음식을 자유롭게 먹을 수 있도록 하여 수술 및 마취에서 회복하도록 한 후에 뇌파 기록에 사용하였다. 뇌파를 기록하기 전에 카테일로 마취한 후 서혜부를 절개하고 대퇴정맥을 박리해 내고 정맥내 27G 폴리에틸렌 카테터를 삽입하였고 나중에 약물의 투여시 사용되었다. 카테터 삽입 수술이 끝나면 동물을 기록챔버로 옮겨 뇌파를 기록하였다. 대뇌피질에서 나오는 뇌파를 기록하기 위하여 동물 두개골에 고정된 전극판과 연장케이블의 단자 소켓을 꽂아 뇌파 신호가 생물전위앰프(Model 1700, A-M Systems, Inc., USA; CyberAmp380, Axon Instruments,

Inc., USA)에 연결되게 하였다. 뇌파신호는 앰프에서 증폭(10,000배) 및 필터(0.1 Hz-60 Hz) 되었다. 여기서 처리된 전기적 신호를 12 비트 해상도의 A/D 변환기(Digi Data-200A, Axon Instruments, Inc., USA)의 아날로그 입력단으로 넣어 200 Hz 속도로 수치로 변환하였고, 이를 컴퓨터의 데이터 획득용 프로그램(Data acquisition program)을 사용하여 컴퓨터의 모니터상에 표시하고 컴퓨터의 하드디스크에 저장하였다. 마취에서 완전히 깨기 전에 주입펌프로 정맥마취약 ketamine 또는 thiopental을 일정속도로 카테터를 통해 주입하면서 뇌파를 기록하였다.

스펙트럼 분석(Spectral analysis)

뇌파를 진폭이 정규 분포하는 random process로 가정할 때 뇌파는 서로 다른 진폭과 주파수를 가지는 정현파들의 합으로 표현될 수 있다. 즉, 시간변역(time domain)에서 기록된 뇌파를 Fourier transform하여 주파수변역(frequency domain)에서 표현하는 것이다. Fourier transform은 임의의 파형을 여러개의 서로 다른 주파수와 진폭을 가지는 정현파동(sinusoidal wave)으로 구분해 준다. 파형 $h(t)$ 의 Fourier transform한 $H(f)$ 는 다음과 같은 수식으로 표현된다:

$$H(f) = \int_{-\infty}^{\infty} h(t)e^{-j2\pi ft} dt$$

여기서 t 는 시각, f 는 주파수, $j = \sqrt{-1}$ 이다. 임의의 파형 $h(t)$ 는 주파수변역의 함수 $H(f)$ 의 합으로 나타낼 수 있다.

$$H(f) = \int_{-\infty}^{\infty} h(t)e^{-j2\pi ft} dt$$

$$j^{2\pi ft} = \cos(2\pi ft) + j\sin(2\pi ft)$$

여기서 $h(t)$ 는 $H(f)$ 의 inverse Fourier transform의 결과이다. 실제 연속적인 아날로그 신호가 컴퓨터에서 처리되기 위해서 디지털화되어 불연속적 일정 간격의 자료 $g(kT)$ 로 표현되고 이를 discrete Fourier transform한 결과 $G(n/NT)$ 와 discrete inverse Fourier transform의 결과는 각각 다음과 같이 표현된다:

$$G(n/NT) = \sum_{k=0}^{N-1} g(kT)e^{-j2\pi kn/N} \quad n=0, 1, \dots, N-1$$

$$g(kT) = (1/N) \sum_{k=0}^{N-1} G(n/NT)e^{-j2\pi kn/N} \quad n=0, 1, \dots, N-1$$

여기서 T 는 샘플링 간격이고, n 은 주파수이고, k 는 데이터 수이다.

위 식을 사용하여 N 개의 데이터 포인트로부터 N 개의 정현파의 진폭을 계산한다면 계산시간이 N^2 에 비례하게 되어 너무 오래 걸리게 된다. 이 계산시간을 감소시키기 위하

여 1965년에 Cooley 및 Tukey가 새로운 계산 알고리즘을 발표하여 “fast Fourier transform(FFT)”으로 알려지게 되었다. 이 알고리즘을 사용하면 계산시간이 $N \log_2 N$ 에 비례하게 되어 계산시간을 단축시킬 수 있다(Cooley & Tukey, 1965).

Fourier transform으로 뇌파를 정현파로 분해할 수 있다는 사실은 뇌파가 정현파의 형태로 생성된다는 것을 의미하는 것이 아니고, 단순히 수학적으로 정현파의 주파수 구성을 분석할 수 있음을 나타낸 것이다. 이들 파들에서 각 주파수별 파들의 에너지의 합을 취하여 파워 스펙트럼(power spectrum)을 만든다. 달리 표현하여 파워 스펙트럼은 일정한 길이의 파형의 autocorrelation function의 Fourier transform으로 정의되고 각 주파수에서 파의 진폭의 제곱에 비례하게 된다.

실험결과

정량적 뇌파 분석 방법 중에 가장 흔히 사용되는 것이 스펙트럼 분석이다. 스펙트럼분석에 필요한 신호 획득에서부터 분석결과의 표현에 이르는 각 단계에서 필요한 조건을 다양하게 설정하여 나타난 결과를 살펴보았다. 단계적 절차를 간단하게 살펴보면 (1) 신호 획득(디지털 변환); (2) 스펙트럼분석; (3) 결과인자 추출; (4) 분석결과 표현이 있다.

신호 획득

뇌파와 같은 외부의 전기적인 신호를 분석하기 위하여 먼저 전기적인 아날로그 신호를 컴퓨터의 디지털 신호로 바꾸어야 한다. A/D 컨버터가 아날로그 신호를 디지털 신호로 바꾸어 준다. 일정한 시간간격으로 디지털로 변환하여 컴퓨터에 신호를 저장하게 된다. 이러한 변환 속도를 샘플링속도(sampling rate)라고 하는데 샘플링속도는 외부의 아날로그 신호를 변형시키지 않고 아날로그 신호의 파형 그대로 디지털 신호로 저장하도록 하는데 중요하다. 실제 샘플링속도가 뇌파 신호의 원형을 어떻게 변화시킬 수 있는지 살펴 보았다. 10, 20, 30, 60 Hz 정현파 신호 및 모두 합친 신호를 샘플링속도를 200, 100, 50 Hz로 샘플링하여 저장된 디지털 신호의 파형을 그림으로 나타내었다(Fig. 1). 200 Hz로 샘플링한 경우 60 Hz 파는 진폭이 일정하지는 않지만 60Hz의 파형으로 나타났고, 그외 30, 20, 10 Hz 파는 원형 그대로 나타났다(Fig. 1A). 100 Hz 로 샘플링한 경우 60 Hz 파의 파형이 변형되었고, 30 Hz 파의 진폭이 일정하지 않게 나타났다(Fig. 1B). 50 Hz로 샘플링한 경우 60, 30, 20, 10 Hz 파의 원형이 모두 변형되었다(Fig. 1C). 각 샘플링속도에서 디지털로 변환된 신호의 주파수 특성을 살펴보면 200 Hz로 샘플링 한 경우 원래의 주파수 구성을 갖지만 100 Hz로 샘플링한 경우 60 Hz가 40 Hz로 나타

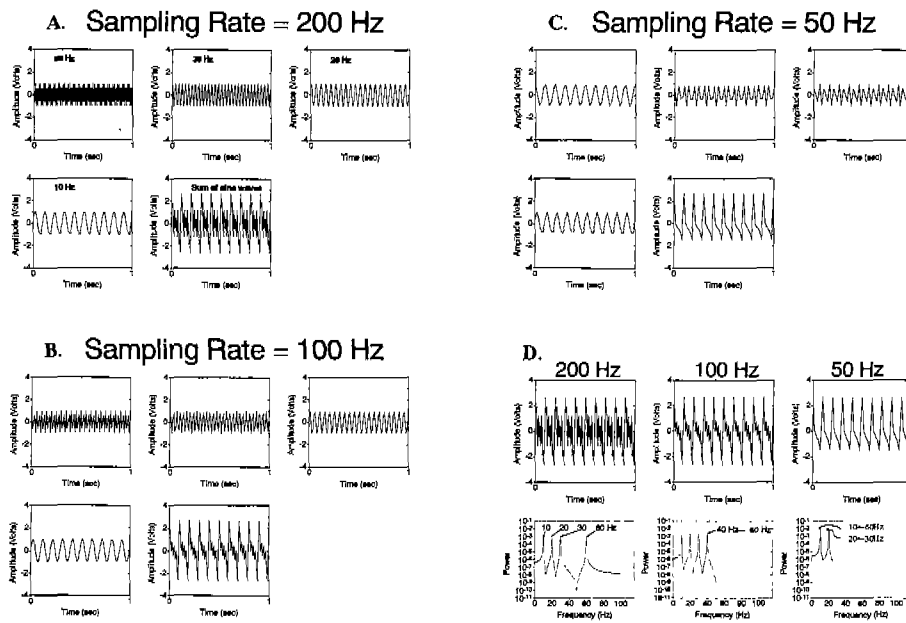


Fig. 1. Effect of sampling rate (200 Hz, 100 Hz, 50 Hz) on the wave form of digitized signal and the frequency peak in the spectrum of the digitized signal at each sampling rate.

나고 50 Hz로 샘플링한 경우 60 Hz가 10 Hz로 나타나고 30 Hz가 20 Hz로 나타났다(Fig. 1D).

실제 뇌파와 같은 전기적 신호는 100 μ V 이내이고 외부 환경의 전자기장에 의하여 잡신호에 오염되기도 한다. 그러므로 뇌파 신호는 디지털로 변환되기 전에 증폭 및 필터 과정을 거친다. 뇌파 신호는 광범위한 주파수 신호들을 포함하고 있기 때문에 연구자들이 관심을 가지는 범위의 신호만 선택하기 위하여 필터하게 된다. 보통 뇌파의 주파수 범위는 high pass 필터가 1 Hz, low pass 필터가 30 Hz로 정해

진다. 필터의 설정에 따라 뇌파의 원형이 어떻게 변화되는지 살펴보기 위하여 low pass 필터를 25, 50, 100 Hz로 설정하였을 때의 뇌파 신호의 형태를 나타내었고(Fig. 2A), 그것들의 주파수 구성 양상을 나타내었다(Fig. 2B). 주파수의 구성은 필터 설정한 이하 범위로 한정됨을 볼 수 있다.

스펙트럼분석

이 분석 방법이 배경 뇌파(background EEG)의 분석에 가장 널리 사용되고 짧은 데이터 절편간의 차이를 비교하는데 가장 적합한 방법이다. 보통 뇌의 활동 상태를 평가하기 위하여 수초에서 수십 초에 이르는 뇌파를 일정길이로 잘라서 각각을 Fourier transform 하여 스펙트럼을 계산해 낸다. 이 때 일정길이의 신호 데이터를 에폭이라 한다. 즉, 에폭(epoch)은 Fourier transform을 계산하는데 사용되는 단위 파형의 길이를 말한다. 보통 뇌파의 스펙트럼을 계산할 때 1~10초 길이의 에폭을 사용하고 있다. 에폭의 크기가 스펙트럼분석 결과에 어떤 영향을 미치는지 Fig. 1에서 합성된 신호를 1, 2, 4, 8초 크기로 잘라서 계산하여 파워스펙트럼으로 나타내었다(Fig. 3). 신호를 구성하는 파의 주된 주파수에서 정점을 가지는 산으로 나타난 것은 모든 에폭 데이터를 분석한 결과에서 똑 같았지만 산의 폭이 에폭의 크기가 클수록 작게 나왔다.

어떤 파형을 일정크기의 에폭으로 자르면 양쪽 끝에 파형이 끊기게 되므로 Fourier transform에 의하여 주파수대역으로 변환될 경우 추가적인 주파수 구성이 있는 것처럼 된다. 이러한 현상을 leakage라 하고, 정현파의 에폭을 어떻

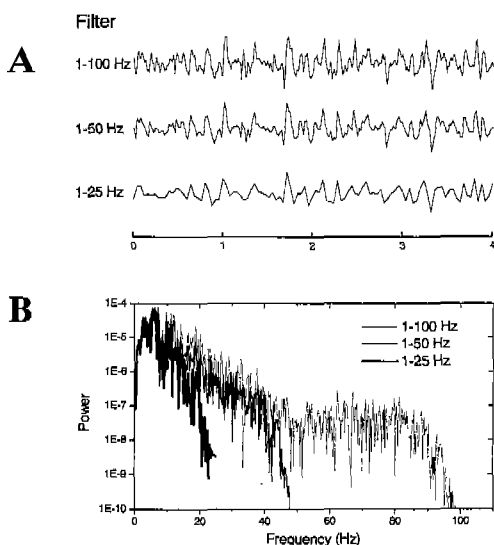


Fig. 2. Effect of filtering on signal (A) and the resulting spectra (B).

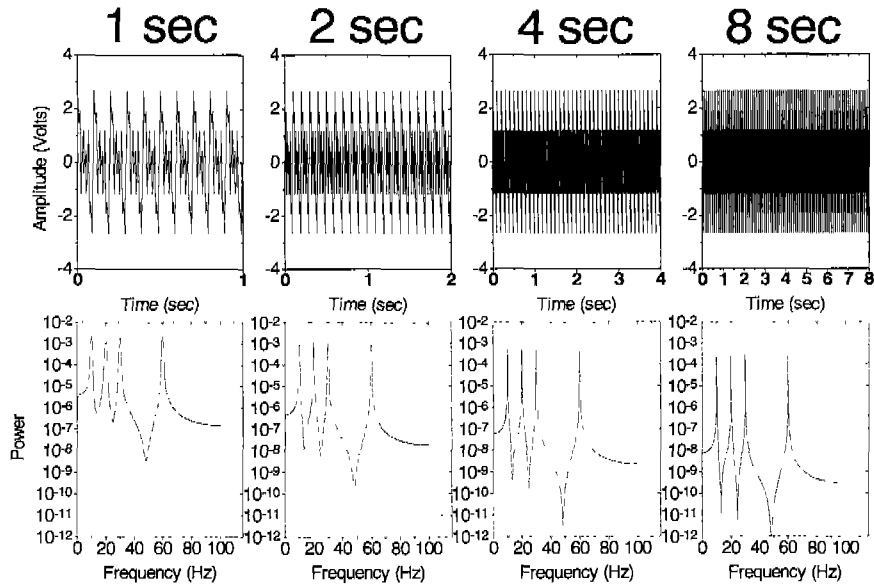


Fig. 3. Effect of epoch size (1, 2, 4, 8 sec) on the resulting power spectra.

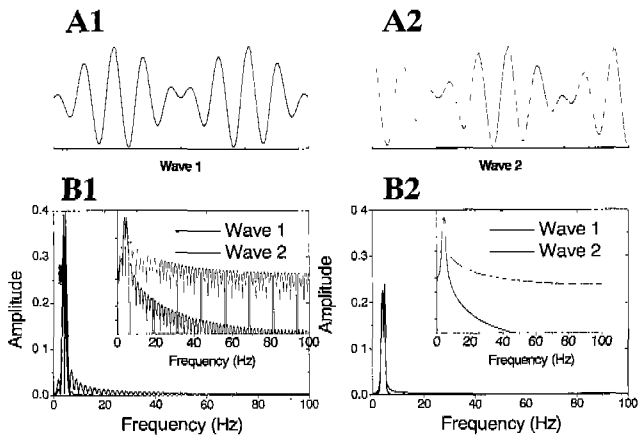


Fig. 4. Leakage effect depending on epoch selection and windowing effect on the power spectra.

게 결정하는가에 따라서 leakage가 어떻게 다르게 나타나는가를 Fig. 4에 나타내었다. 반복되는 파형을 그림의 A1와 같이 자른 Wave 1과 A2와 같이 자른 Wave 2를 스펙트럼 분석한 결과로 나타나는 진폭스펙트럼은 Fig. 4B1에 나타내었다. Wave 2의 진폭스펙트럼은 Wave 1의 진폭스펙트럼에 비하여 주된 주파수 구성이외에 주변의 많은 산이 나타났다. 특히 에폭의 끝의 차이가 큰 Wave 2에서 더 큰 산들이 나타났다(Fig. 4B1). 스펙트럼분석시 이러한 leakage 효과를 억제하기 위하여 사용되는 윈도우(window) 처리 효과를 Fig. 4B2에 나타내었다. 여기서는 Hanning window가 사용되었다. 주된 주파수외에는 스펙트럼 상에서 산이 없이 평탄하게 되었다. 여러가지 윈도우를 사용하였을 때 스펙트럼의 양상을 Fig. 5에 나타내었다.

에폭에 윈도우를 처리하는 경우 신호를 구성하지 않는 주파수에서 산을 제거시켜 주지만 에폭의 가장자리 신호의 감소를 초래하게 된다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 에폭을 중첩되게 설정하였을 때 스펙트럼 양상에 어떤 효과를 나타내는지 Fig. 6에 나타내었다. Fig. 6A의 신호를 일정 크기의 에폭으로 자를 때 B1처럼 하여 스펙트럼을 계산한 것과 B2처럼 하여 스펙트럼을 계산한 것과는 상당히 차이가 난다. 그러므로 이 둘에서 얻은 스펙트럼을 같이 고려하여 평균하면 원래 신호의 스펙트럼과 가깝게 나타났다(Fig. 6D).

뇌파의 잡음이 스펙트럼분석에 어떤 영향을 주는지 살펴보기 위하여 인위적인 60 Hz 잡신호를 오염시키는 경우와 극파 형태의 잡신호를 오염시킨 경우를 살펴보았다. Fig. 7A는 60 Hz 신호에 오염된 뇌파를 나타내었다. 그것의 주파수 구성은 Fig. 7B에 나타내었다. 60 Hz 신호에 오염된 경우는 Notch 필터를 사용하면 제거될 수 있고, 신호 획득시 low pass 필터를 60 Hz보다 낮게 설정하여 제거될 수 있다. Fig. 8은 뇌파에 극파 형태의 잡신호가 오염된 경우 스펙트럼의 높은 주파수 구성에 큰 영향을 미치는 것을 보여주고 있다.

결과인자 추출

어떤 측정된 인자값을 실험군과 대조군간에 서로 비교하려고 할 때 그 값들은 여러 번 측정될 경우 정규분포하여야 한다. 뇌파를 스펙트럼분석하여 얻은 파워 값은 각 에폭에서 서부터 얻은 스펙트럼에서 특정 주파수의 파워 값은 정규분포를 이루지 않았다(Fig. 9B). 파워의 로그(log) 값을 취하는 경우 정규분포에 가깝게 분포하였다(Fig. 9A). 스펙트럼에서 각 주파수별 파워값을 처치 군간에 비교할 수 있지만 인자의 수가 구성 주파수의 수만큼 많아지므로 인자의 숫자

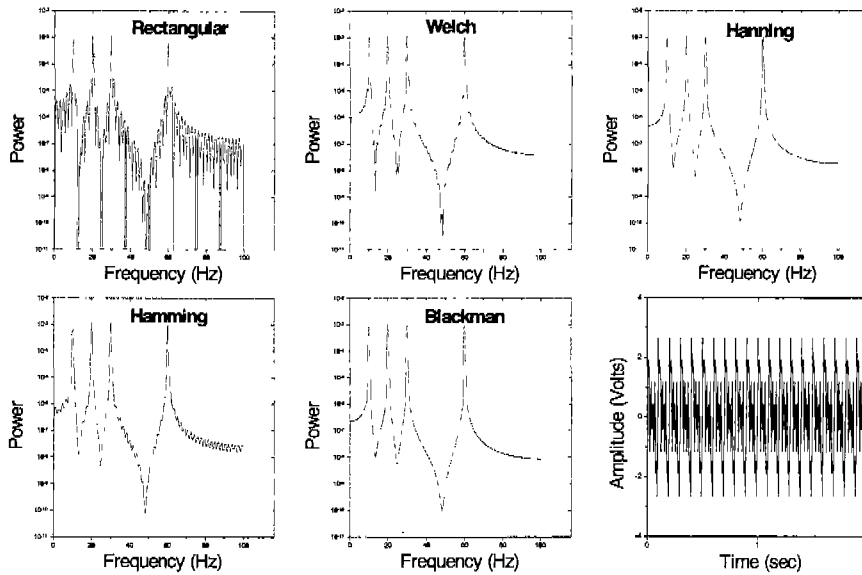


Fig. 5. Power spectra resulting from application of different type of windows.

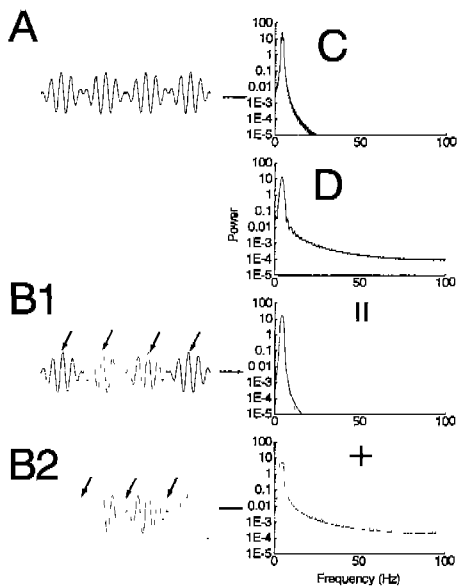


Fig. 6. Effect of overlapping epochs.

를 줄여서 다룰 필요가 있다. 흔히 사용되는 방법은 전 주파수의 파워스펙트럼에서부터 각 뇌파의 주파수 대역별로 나누어 파워 값을 산출해 낸다. 주파수 대역은 델타(delta or δ , 1-4 Hz), 켄타(theta or θ , 4-8 Hz), 알파(alpha or α , 8-13 Hz), 베타L(betaL or β_L , 13-21 Hz), 베타H(betaH or β , 21-30 Hz), 감마(gamma or γ , 30-50 Hz), 전체 또는 총(total, 1-50 Hz) 대역으로 나누었다.

분석결과 표현

뇌의 상태는 시시각각 변화한다. 그러므로 뇌의 상태의

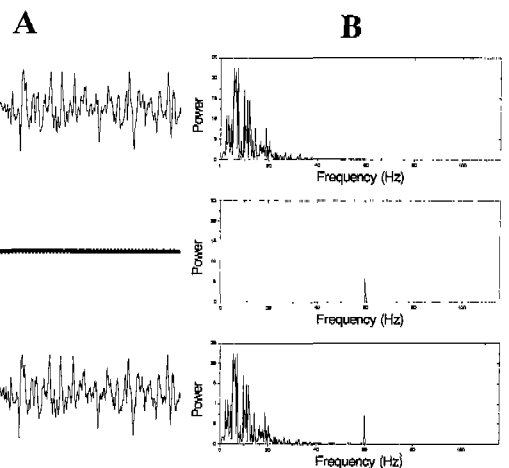


Fig. 7. Effect of 60-Hz noise and notch filter on the resulting spectra.

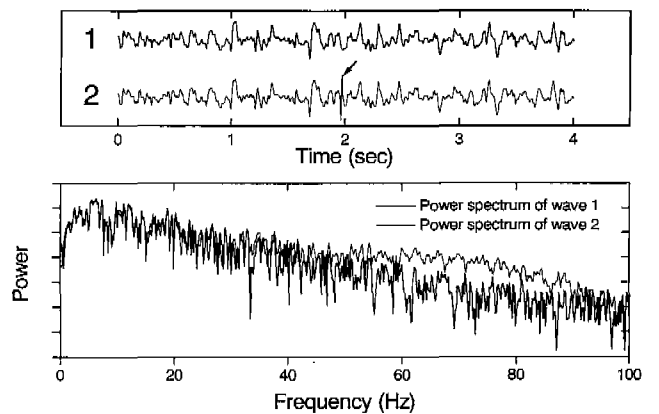


Fig. 8. Effect of spike noise on the spectra.

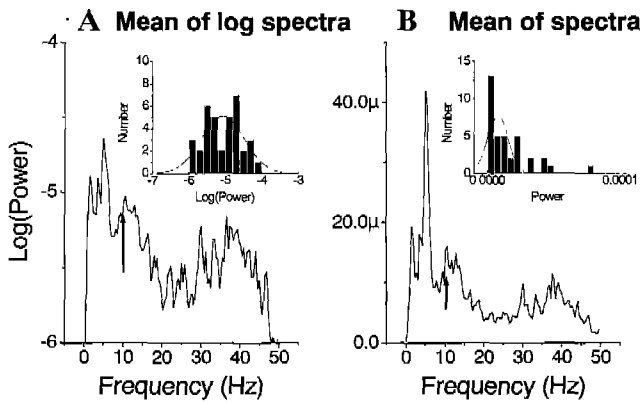


Fig. 9. Comparison between distributions of the power at 10-Hz frequency in log scale and in linear scale.

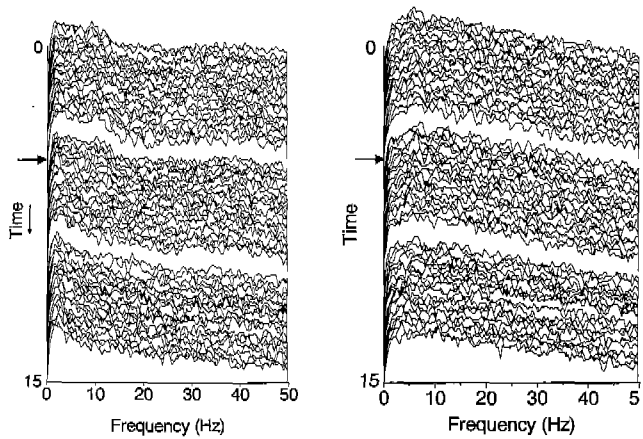


Fig. 10. Waterfall display of spectra or compressed spectral array over time before and after ketamine (A) or thiopental (B) infusion.

시간에 따른 변동을 관찰하기에 좋은 스펙트럼 양상의 시간적 추이 및 주파수 대역별 파워의 시간적 추이를 나타내 줄 필요가 있다. 스펙트럼 양상의 시간적 추이를 두가지 방식으로 표현하였다. 하나는 폭포수 형태(waterfall)의 배열을 이용하여 표현한 것(Fig. 10)이고, 다른 하나는 2차원 평면

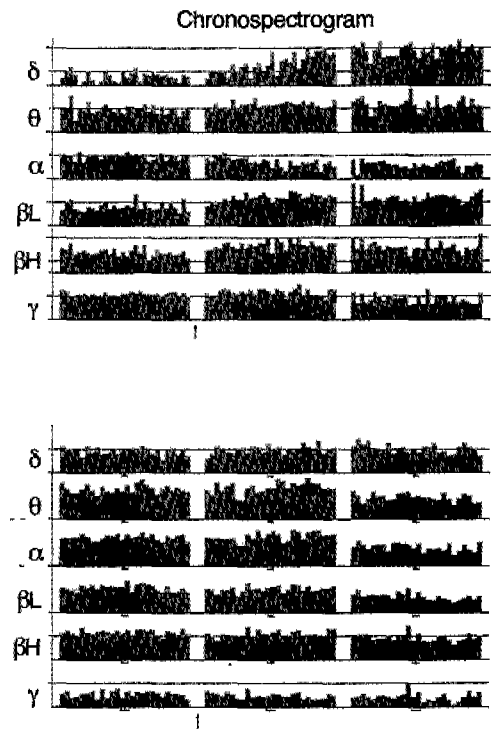


Fig. 12. Chronospectrogram of powers of all bands.

상에 한 축은 시간으로 다른 축은 주파수, 그리고 색깔은 파워를 나타냄으로써 3차원 그림을 2차원상에 표현한 것이다(Fig. 11). 두가지 정맥마취약을 주입하면서 뇌파 스펙트럼의 변화의 추이를 표현하였다. 한 개 스펙트럼은 10초간 뇌파를 1초씩 중첩되게 2초 길이의 에폭을 9개 만들어 분석하여 얻은 스펙트럼을 평균하여 나온 결과이다.

주파수 대역별 파워의 시간적 추이를 나타낸 Fig. 12은 스펙트럼 양상의 시간적 추이를 표현한 것에 비하여 두가지 정맥마취약 주입군 간의 시간적 변화 추이를 훨씬 잘 나타내 주었다. Thiopental을 주입하면 세타, 알파, 베타L가 점차 감소되었고, ketamine을 주입하면 델타, 베타L, 베타H가 점차 증가되었으며 알파가 점차 감소되었다.

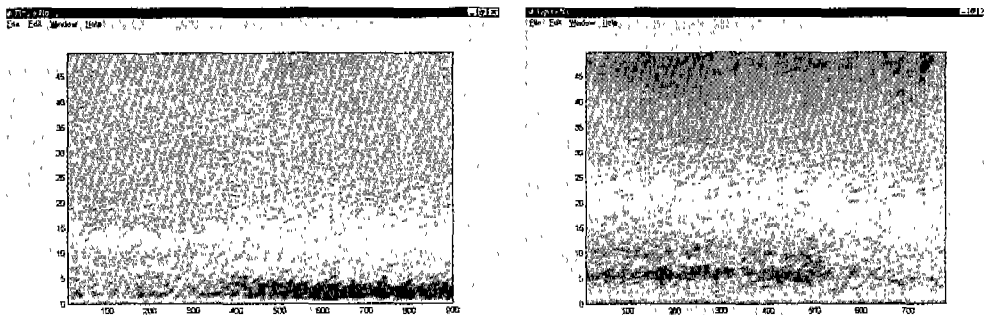


Fig. 11. Pseudocolor display of spectra over time before and after ketamine (A) or thiopental (B) infusion.

고 찰

본 연구에서는 정량적 뇌파 분석방법 중 가장 흔히 사용되는 스펙트럼분석을 실행함에 있어서 신호획득에서부터 분석결과와 표현에 이르기까지의 과정상에서 여러 가지 분석 조건을 제공하여 어느 것이 가장 분석에 적합한 조건인지를 나타내 보여주고 다른 연구자들이 스펙트럼분석을 이용하고자 할 때 분석상 심각한 오류를 범하지 않고 따를 수 있는 모델을 제공하고자 하였다. 그리고 마지막으로 실제 ketamine 및 thiopental 투여시의 뇌파의 스펙트럼분석을 실시하여 정량적 차이를 기술하고 표현하였다.

뇌파의 정량적 분석을 위하여 스펙트럼분석방법을 이용하기 전에 기본적으로 뇌파의 기록이 원하는 동물의 상태에서 얻어져야 한다. 그러므로 뇌파 기록시의 동물의 상태나 환경의 통제가 필수적이다. 통제할 수 없는 요인들의 경우는 실험절차상 편견이 들어가지 않도록 주의 깊은 통계학적 실험계획이 요구된다. 뇌파에 영향을 줄 수 있는 대표적인 요인들은 (1) 기록 환경(실온, 습도, 조도 및 소음 등); (2) 실험상황(자세, 감각자극의 세기, 환경 적응, 각성수준, 기록 시간, 일주기성 등); (3) 개체 자료(종족 또는 성별, 연령, 신체 상태, 개체의 인성구조, 감정 상태 등). 이러한 요소들의 통제에 사용된 방법이나 통제할 수 없는 요인 등을 정확하게 기술하여야 한다. 뇌파기록시에 전극의 부착위치와 전극 저항도 신빙성 있는 뇌파 신호를 얻는데 필요하다. 그리고 신호의 증폭정도과 필터, 근전도나 심전도 등 전기적 잡신호의 오염을 제거하는데 최선을 기울여야 한다. 그러한 요인들이 주의 깊게 통제되고 좋은 뇌파 신호가 기록되었을 때 스펙트럼분석에 의한 정량적 수치가 정확한 뇌파의 평가를 제공할 수 있다. 뇌파 기록 환경과 컴퓨터 분석에 관한 전반적인 내용은 Gevins(1987)에서 다루어졌다.

신호 획득(Data acquisition)

전극을 통하여 입력되는 뇌 전기적 신호를 컴퓨터의 A/D변환기(analog-digital converter)에 입력하기 위하여 충분한 크기로 증폭하고 실험에 불필요한 주파수 범위의 신호를 필터로 제거한다. 보통 뇌파는 100 μV 이내로 10,000배 정도 증폭하여 충분히 전압을 크게 하고 원하는 주파수 범위의 신호를 얻기 위해 0.5~1 Hz에서부터 30~60 Hz 범위로 필터한 후에 A/D 변환기에 입력된다.

뇌파를 증폭할 때 증폭의 정도는 A/D 변환기의 입력 범위에 알맞아야 한다. 12비트 A/D 변환기의 입력 범위가 $\pm 5\text{V}$ 일 때 입력되는 신호가 +5V로 들어오면 2047(2^6-1)의 수치로 변환되고 -5V로 들어오면 -2048(-2^6)의 수치로 변환되므로 디지털신호는 총 4096단계가 된다. 너무 작게 증폭된 신호는 매우 작은 수치로 변환되므로 수치단계가 너무 작게 되어 변환된 디지털신호는 계단식 파형을 나타내게 된

다. 예를 들어, $\pm 100 \mu\text{V}$ 를 100배만 증폭하면 $\pm 10 \text{ mV}$ 의 신호가 변환기에 입력되어 ± 4 로 변환되므로 디지털신호는 +4, +3, +2, +1, 0, -1, -2, -3, -4 의 9 단계밖에 되지 않는다. 10,000배 증폭하면 $\pm 1000 \text{ mV}$ 가 되고 변화되었을 때 ± 400 정도가 되어 800 단계로 구분될 수 있다. 그러나 증폭을 너무 많이 하여 신호가 $\pm 5\text{V}$ 의 범위를 벗어나는 경우 더 큰 신호는 항상 +2047 또는 -2048로 동일한 수치로 변환되게 된다. 예를 들어, 100,000배 증폭하여 $\pm 10\text{V}$ 로 입력되면 $\pm 5\text{V}$ 를 벗어나는 신호는 모두 ± 2048 로 변환되어 신호의 변화가 기록되지 못한다. 그러므로 뇌파의 최대 신호가 A/D 변환기의 신호 범위를 넘지 않도록 해야 하며 너무 작게 증폭되지 않아야 한다.

뇌 전기적 활동을 연구하는데 주파수 범위가 확정되어 있지는 않지만 일반적으로 뇌파의 경우 0.5 Hz에서 70 Hz, 뇌간 유발전위의 경우 50 Hz부터 3 KHz, 외인성 유발전위는 1 Hz에서 100~300 Hz, "내인성" 유발전위는 DC에서 16 Hz 범위로 필터한다.

두피에서 기록되는 정상 뇌파의 크기는 100 μV 이내이고 비정상 뇌파의 크기는 500 μV 이내이다. A/D 변환기의 아나로그 입력단의 전압 범위가 1, 5, 또는 10 V이므로 뇌파 신호를 10,000~20,000배 증폭한다. 보통은 12비트 해상도(4096 division/full scale)를 가지는 A/D 변환기를 이용하여 일정 시간간격으로 샘플링하게 된다. 이때 일정 시간간격으로 샘플링할 때 구별될 수 있는 가장 높은 주파수는 $f_{Ny}=1/(2\Delta t)$ 이다. 여기서 Δt 는 시간간격이고 f_{Ny} 는 Nyquist frequency이다. 즉, 샘플링속도 $1/\Delta t$ 의 1/2 이하의 주파수만 구별할 수 있고 그 이상의 주파수는 낮은 주파수로 부적절하게 인식되어 진다. 이러한 현상을 알리아스(alias)라 한다. 이것은 샘플링된 후에는 교정할 수 없기 때문에 반드시 샘플링전에 f_{Ny} 보다 큰 주파수는 아나로그 필터로 제거해 주어야 한다. 본 연구에서는 60 Hz 이하만 필터하고 200 Hz(0.05초에 한번) 이상 속도로 변환하여 알리아스 현상을 방지하였다. 이론적으로 60 Hz의 2배인 120 Hz로 샘플링하면 알리아스가 방지되지만 실제 아나로그 필터(analog filter)를 사용한 경우 설정된 주파수 범위 밖의 파가 완전하게 제거되지 않고 감소되어 들어오므로 low pass 필터 설정 값보다 충분히 빠른 속도로 샘플링하는 것이 좋다. 필터의 특성에 따라 신호의 필터 정도가 달라지는데 4pole Bessel filter를 사용하여 60 Hz이상을 필터할 때 1 octave 당 24 dB씩 감소된다. 즉 출력신호가 입력신호의 15.8분의 1로 줄어든다. 예를 들어 100 μV 진폭의 120 Hz의 신호는 약 6 μV 로 변환다. 본 실험에서 사용한 샘플링속도는 200 Hz로 필터되어 들어오는 100 Hz 신호는 60 Hz 이하 신호의 1/10 정도로 들어오고 200 Hz로 샘플링하는 경우 신호의 주파수를 알리아스 없이 따라 갈 수 있다. 그러나 100 Hz 이상 주파수 신호는 200 Hz로 샘플링하는 경우

알리아스가 생길수 있다. 그러나 신호가 감약되어 들어오므로 스펙트럼 분석에서 파워에 큰 영향을 주지 않는다. 예를 들어 100 μV 의 120 Hz 신호는 약 6 μV 로 들어오고 샘플링속도를 200 Hz로 한 경우 80 Hz 신호로 받아들여지므로 50 Hz 이하 범위의 스펙트럼만 본다면 상관이 없다. 150 Hz 이상의 신호가 200 Hz로 샘플링된다면 50 Hz 이하의 범위의 스펙트럼에 영향을 줄 수 있지만 필터로 신호가 2 μV 이하로 줄어들기 때문에 실제로는 파워스펙트럼에 영향을 줄 수 없다. 그러므로 200 Hz 샘플링속도는 뇌파의 50 Hz이하의 파워스펙트럼을 계산하는데 적절하다고 생각된다.

다중 채널을 통하여 뇌파를 기록하고 이 신호를 A/D 변환할 때 A/D 변환기가 채널 순서에 따라 순차적으로 신호를 변환시킨다. 그러므로 채널 순서에 따라 샘플링 시간이 일정하게 지연되게 되어 차후의 채널간 신호 분석의 변형을 초래하게 된다. 이러한 신호의 상지연(phase-shift)은 하드웨어적 sample-and-hold 방법 또는 소프트웨어적 numerical interpolation 방법으로 처리할 수 있다. 이러한 채널간 샘플링시간의 차이는 스펙트럼 분석결과 계산된 파워 값에는 큰 영향을 주지 않는다.

데이터 손질(Preparation of data)

획득(디지털화)된 뇌파 데이터에서 불필요한 주파수 구성을 제거하기 위한 소프트웨어적 디지털 필터(digital filter)를 사용한다. 예로, 60 Hz 잡음을 제거하는 노치필터(notch filter)하거나, 아나로그 필터를 통한 신호가 필터 범위 밖의 주파수 신호를 점진적으로 제거되기 때문에 실제 디지털화 된 신호는 아나로그 필터의 최고 주파수 보다 훨씬 높은 주파수 신호를 필터하는 데 디지털 필터를 이용한다. 이렇게 해서 필요한 주파수 범위의 신호 데이터는 정확하게 보존하면서 데이터의 양을 감소시킬수 있다.

잡음에 오염된 데이터는 다음 단계의 데이터 분석에 중대한 영향을 미칠 수 있으므로 반드시 제거되어야 한다. 특히 스펙트럼 분석은 극파성 잡음에 큰 영향을 받기 때문에 잡음에 오염된 데이터를 미리 제거하는 것은 대단히 중요하다. 일반적으로 뇌파 기록자가 기록시 잡음이 오염된 부분을 체크하고 그 부분을 분석전에 미리 제거시킬 수 있다. 또한 관독자가 뇌파 기록을 검토하여 잡음에 오염되었다고 간주되는 부분을 제거한다.

스펙트럼 분석(Spectral analysis)

뇌파를 진폭이 정규 분포하는 random process로 가정할 때 뇌파는 서로 다른 진폭과 주파수를 가지는 정현파들의 합으로 표현될 수 있다. 즉, 시간변역(time domain)에서 기록된 뇌파를 Fourier transform하여 주파수변역(frequency domain)에서 표현하는 것이다. Fourier transform은 임의의

파형을 여러개의 서로 다른 주파수와 진폭을 가지는 정현파동(sinusoidal wave)으로 구분해 준다.

이러한 파워 스펙트럼을 만들어 내는 과정을 스펙트럼 분석이라고 말한다. 이 분석 방법이 [배경]뇌파의 분석에 가장 널리 사용되고 짧은 데이터 절편간의 차이를 비교하는데 가장 적합한 방법이다. 약물-뇌파학에서 보통 1-10 초 길이의 파형 절편을 한개의 에폭(epoch: discrete Fourier transform을 계산하기 위한 단위 파형의 길이)으로 정한다. 에폭의 크기가 클수록 데이터의 수가 많아져서 FFT 계산 시간이 증가하며 스펙트럼의 주파수 해상도의 증가를 가져온다. 실제 대역별 파워값으로 데이터를 정리하는 경우 주파수 해상도의 증가는 대역별 파워값에는 별 영향을 주지 않는다. 에폭의 크기는 계산된 파워값의 최소 주파수에 영향을 준다. 2 초 에폭을 사용하는 경우 1 Hz이하 주파수의 파워는 계산되지 않는다. 뇌파 기록시 0.5 Hz 이상 주파수를 필터하므로 적어도 2 Hz 크기의 에폭을 사용해야 한다. 에폭 길이를 결정하는 다른 조건으로 Fourier transform의 계산시간이 고려되어야 한다. 데이터의 수 N일 경우 FFT 계산시간은 $N\log_2 N$ 에 비례한다. 2초 길이 에폭 2개를 분석하는 경우 $2 \times 400\log_2(400)$ 이 걸리고 4초 길이의 에폭 한 개를 사용하는 경우 $800\log_2(800)$ 이 걸린다. 그러므로 2배 긴 에폭을 사용하는 경우 분석시간이 약 1.115배 걸린다. 긴 뇌파 신호를 많은 수의 짧은 에폭으로 나누어서 분석한 다음 평균하는 것이 긴 뇌파 신호를 전체로 분석하는 것 보다 통계적인 분산을 줄일수 있다. 이것의 장점은 긴 뇌파 신호의 일관성(stationarity)를 평가할 수 있고 그 기간 동안 변이정도를 평가할 수 있다는 것이고 단점은 leakage의 증가가 있을 수 있다는 것이다. 그러나 윈도우의 적절한 선택으로 leakage를 제거할 수 있다. 이러한 통계적 고려(Dumermuth & Molinary, 1987)에 더하여 짧은 에폭을 분석한 후 평균하는 것은 컴퓨터의 기억 버퍼 크기의 제약을 덜 받게 한다. 이것은 특히 다중채널의 동시적 분석에서 매우 중요하다. 그러므로 본 연구에서 정한 2초 길이의 에폭은 적당하다.

윈도우 처리는 일정 길이의 에폭의 분석에서 나타나는 leakage의 처리를 위해서 필요하다. 윈도우 처리를 하지 않는 경우, 즉, rectangular window를 사용하는 경우, 실제 신호에 포함된 주파수 이외의 주파수 구성요소가 포함되는 것처럼 나타난다. 본 연구에서는 hanning window를 사용하였다. 윈도우의 장단점에 관해서는 Harris(1978)에서 다루어졌다.

데이터 정리 및 인자 추출(Data reduction and parameter extraction)

스펙트럼 분석은 원래 신호의 모든 정보를 포함하고 있다. 데이터 정리의 첫 단계는 평활한 스펙트럼(smoothed spectrum)을 계산하는 것이다. 대개 0.25~1 Hz 범위의

windowing을 사용하여 스펙트럼을 매끈하게 만든다. 여전히 다루기 힘들만큼 많은 양의 정보를 포함하고 있으므로 인자 추출이 필요하다. 여러가지 전반적인 인자 추출 방법이 고려되어 있다(Yamaguchi & Fujisawa, 1981). 그렇지만 본 연구에서는 대역별 파워값을 이용하였다. 전통적으로 시각적 뇌파 평가에서 뇌파 기록중 주된 주파수 성분에 대한 관독이 있었고 그것의 정량적인 평가로써 대역별 파워값이 이용될 수 있다. 본 연구에서는 delta: 1~4 Hz; theta: 4~8.0 Hz; alpha: 8~13 Hz; betaL: 13~21 Hz; betaH: 21~30 Hz; gamma: 30~50 Hz의 대역으로 나누어 파워를 계산하였다. 어떤 경우에 경계 주파수에서 변화가 있을 수 있어서 대역별 파워를 인자로 이용하는데 문제가 있을 수 있지만 일반적으로는 대역의 경계 부분에서 파워의 변화가 작다고 보고되어있다(Herrmann, 1982).

데이터 정리 및 인자 추출에 의해 얻어진 많은 양의 주파수 정보와 그것들의 시간적 변화의 추이를 동시에 시각적으로 드러나게 보여주기 위한 compressed spectral array(Bickford et al., 1973), contour plot(Walter et al., 1966), chronospectrogram(temporal profiles of spectral band power)(Dumermuth et al., 1983) 등 여러 가지 표현 방법이 고안되었다. 또한 다중채널 기록에서 나온 신호를 표현하기 위해서 주파수 정보와 그것들의 시간적 변화에 대하여 공간적 정보를 동시에 표현할 필요가 있다. 이를 위하여 chronotopogram(Gevins, 1987; Walter et al., 1984)이 고안되었고 최근에는 topogram의 시간적 변화를 동영상화하는 방법이 이용되기도 한다. 본 연구에서는 thiopental 및 ketamine 투여시 기록된 뇌파를 스펙트럼 분석하여 chronospectrogram 및 chronotopogram을 나타내었다.

감사의 말씀

본 연구는 한국과학재단 지정 경북대학교 생체분자공학 실용화연구센터 지원으로 이루어졌습니다.

참고문헌

- Berger, H. (1929). Uber das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* **87**, 527-570.
- Bickford, R.G., Brimmer, J. and Berger, L. (1973). Application of compressed spectral array in clinical EEG. In *Automation of Clinical Electroencephalography* (P. Kellaway, I. Petersen, Eds.), Raven Press, New York, pp.55-64.
- Caton, R. (1875). The electrical currents of the brain. *British Med. J.* **2**, 278.
- Cooley, W.J. and Tukey, J.W. (1965). An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math. Comput.* **19**, 297-301.
- Dumermuth, G., Lange, B., Lehmann, D., Meier, C.A., Dinkelmann, R. and Molinari, L. (1983). Spectral analysis of all-night sleep EEG in healthy adults. *Eur. Neurol.* **22**, 322-339.
- Dumermuth, G. and Molinary, L. (1987). Spectral analysis of EEG background activity. In: *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. (Revised series) Vol 1. Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals* (A.S. Gevins, A. Remond, Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp.85-130.
- Fink, M. (1984). Pharmacoelectroencephalography: a note on its history. *Neuropsychobiology* **12**, 173-178.
- Gevins, A.S. (1987). Overviews of computer analysis. In: *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. (Revised series) Vol. 1. Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals* (A.S. Gevins, A. Remond, Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp.31-83.
- Harris, F.J. (1978). On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier Transform. *Proc. I.E.E.E.* **66**, 51-58.
- Herrmann, W.M. (1982). Developemtn and critical evaluation of an objective procedure for the electroencephalographic classification of psychotropic drugs. In *EEG in Drug Research* (W.M. Herrmann, Ed.), Gustav Fischer, Stuttgart, New York, pp.249-351.
- Van Riezen, H., Glatt, A.F. (1993). Introduction and history of the use of electroencephalography in animal drug studies. *Neuropsychobiology* **28**, 118-121.
- Versavel, M., Leonard, J.P., Herrmann, W.M. (1995). Standard operating procedure for the registration and computer-supported evaluation of pharmaco-EEG data. *Neuropsychobiology* **32**, 166-170.
- Walter, D.O., Etevenon, P., Pidoux, B., Tortrat, D., Guillou, S. (1984). Computerized topo-EEG spectral maps: difficulties and perspectives. *Neuropsychobiology* **11**, 264-278.
- Walter, D.O., Rhodes, J.M., Brown, D., Adey, W.R. (1966). Comprehensive spectral analysis of human EEG. Generators in posterior cerebral regions. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **20**, 224-237.