

# 뇌파(EEG)의 비선형 분석을 통한 癡呆症의 조기진단에 관한 연구(2) - A Study on the Early Diagnosis of Dementia by

## Nonlinear Analysis of EEG(2) -

이 재 훈\* · 이 동 형\*\* · 김 수 용\*\*\* · 정 재 승\*\*\*\*

### ABSTRACT

The early diagnosis has an very important role in curing dementia. But there was not an effective method to diagnose it until now. In this paper we analyzed the EEG in Alzheimer's disease and normal control groups to compare by nonlinear parameter such as the largest Lyapunov exponent  $L_1$ . We found that patients with Alzheimer's disease have significantly lower  $L_1$  than normal groups. And we propose the nonlinear analysis of EEG as a useful tool for the early diagnosis of Alzheimer's disease.

### 제 1 장 서 론

치매란 後發性·회복불능성인 지능저하를 말한다. 단적으로 기억력, 언어능력, 계산능력, 시·공간능력 등이 전반적으로 골고루 상실되어 결국은 정신적으로 황폐화되어버리는 질환이다.[1]

癡呆症은 대부분의 경우 아직 원인적 치료가 불가능하고 만성 진행성 경과를 취하기 때문에 환자 본인 및 가족은 심각한 고통을 겪게 된다. 현재 우리 나라의 치매환자 수는 노인인구의 증가와 더불어 점차 증가하는 추세에 있다.

본연구에서 다루는 알쯔하이머 병은 원인불명의 뇌의 전반적 위축과 특유한 조직학적 소견을 나타내는 질환으로 치매환자 전체의 55%를 차지하고 있다. 알쯔하이머 병의 증상은 정서적 불안정, 주의 및 이해력 장애, 관계망상·의심·일시적인 피해망상, 기억력 및 지남력장애(disorientation) 등으로 일상생활을 수행하는데 큰 지장을 초래케 한다. 이러한 癡呆症은 원인적 치료는 물론 진단에 도움이 될만한 생물학적 지표가 없는 것이 특징이지만 조기에 발견한다면 반복학습이나 기타 의학적인 치료를 통해 치매의 발병을 지연시키거나 어느정도의 치료가 가능하다. 지금까지 치매진단을 위한 여러가지 진단도구들이 개발되어오고 있지만 치매진단은 대부분 임상적 관찰을 통해 이루어져질 수 밖에 없었다.

즉, 치매진단은 BDRS(Blessed Dementia Rating Scale), MMSE(Mini Mental Status Examination) 등의 인지기능에 대한 객관적 검사와 뇌기능 이상 유무를 알아보기 위한 Brain CT, SPECT, MRI, EEG검사 등을 통한 임상의사의 주관적인 판단에 크게 의존하고 있는 실정이다.

그러나 여러 가지 검사중 EEG검사는 구조적인 손상이나 변화가 일어나기전의 기능장애를 미리 발견하여 영구적인 인지기능 손상이나 신경학적 손상을 예방할 수 있는 기회를 제공해 줄 수 있다는 점에서 유용한 것으로 나타났다.[2] 또한 정신병적인 문제가 기질적인 원인과 중복되어 있는 경우나 정신병적인 상태가 기질적인 원인에 의해 나타나는 경우를 감별하는데 있어서 EEG검사가 중요한 역할을 한다.[3] 따라서 EEG검사는 노인 정신과 영역에 있어 진단 및 질병경과에 유용한 검사로서 사용되어질

\* 가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원, 대전산업대학교 산업대학원

\*\* 대전산업대학교 산업대학원

\*\*\* 한국과학기술원 물리학과

\*\*\*\* 한국과학기술원 물리학과

수 있다.

본연구에서는 선행연구(1)에 이어 카오스적 signal인 EEG의 비선형분석법을 통하여 *Alzheimer's type*의 치매증을 조기에 발견할 수 있는 객관적인 진단도구로 활용할 수 있는 가능성을 밝히고자 한다. 선행연구(1)에서는 Correlation Dimensions의 결과를 활용하였으나 본연구에서는 Lyapunov exponent의 분석을 통해 입증하고자 한다.

## 제 2 장 뇌전위의 카오스계 분석

### 2.1 腦波(EEG; electroencephalogram)

뇌파는 생체의 뇌세포의 활동에 의해 생기는 생체전기 현상으로서 대뇌피질이 나타나는 자발적이고, 또한 율동적인 活動電位의 총화를 가리키며, 의식수준에 따라 특유의 패턴을 나타낸다.

신경세포들간의 자극전달은 시냅스에서 신경전달물질이 수용체에 결합하면 전기가 발생하여 자극이 전달된다. 뇌는 수많은 신경세포로 구성되어 있으며, 이 신경세포의 연락은 신경전달물질이 담당하며, 노화가되면 점점 아세틸콜린과 같은 신경전달물질의 분비가 적어지며 아세틸콜린 수용체가 감소된다.

EEG wave의 종류에는  $\alpha$  wave (8 -13 Hz),  $\beta$  wave(14-30 Hz),  $\theta$  wave(4 - 7 Hz),  $\delta$  wave(3 Hz 까지) 등이 있는데 의식 수준에 따라 각성시 눈을 떴을때  $\beta$  wave가 우세, 몽롱한 상태는  $\alpha$  wave가 증대하고, 좀더 무의식적인 상태에서는  $\alpha$  wave가 감소  $\theta$  wave가 출현, 아주 낮은 수면에서는  $\alpha$  wave가 감소하고 진폭도 낮아진다.

뇌전위의 측정은 대뇌피질의 활동전위를 두피상에 장착된 전극을 International 10-20 Electrode Placement 법에 의해 전극을 부착하여 고감도의 저주파 증폭기(시정수 0.3초 또는 0.1초)로 증폭하여 기록한다.

### 2.2 뇌파의 카오스계 분석

카오스란 외관상으로는 무질서하고 불규칙적으로 보이지만 내적인 질서와 규칙성을 갖고 있는 현상을 의미하며, 결정론적인 비선형계에서 나타나는 불규칙하고 예측불가능한 현상을 말한다.

최근 비선형효과가 우세해질 때 발생하는 여러 현상을 연구한 결과, 비록 운동변수의 갯수는 적으나 비선형항을 포함한 미분방정식의 풀로 계의 운동(dynamics)이 기술되어지는 낮은 차원의 결정론계(deterministic system)에서 비록 그 계의 운동 방정식이 간단하다 할지라도 그 계의 상태를 조절하는 조절변수 -운동 방정식에서 항의 계수- 값에 따라 매우 복잡한 운동양상이 나타날 수 있음을 알아 내었다.

무질서해 보이는 복잡한 이러한 운동은, 잡음(noise)이나 무작위(random) 운동과 같이 계의 자유도가 크고 수학적인 운동 방정식으로 정확히 기술될 수 없는 높은 차원의 비결정계에서의 운동과는 명백히 구별된다. 이처럼 무질서해 보이는 복잡한 운동양상을 나타내고 있지만 그러한 운동이 비선형항을 포함한 운동 방정식에 의해 결정될 때, 이를 카오스계라 일컫는다. 즉 카오스계(chaos system)는 결정론적인 비선형계(nonlinear deterministic system)에 해당한다.[8]

#### 1) 뇌전위의 카오스계 가능성

chaotic signal은 deterministic nonlinear system에 의해 만들어져야 한다. 그 동안 과학자들이 EEG를 모델링할 수 없다고 생각한 이유는 EEG같은 복잡한 signal은 복잡한 시스템에 의해 만들어진다고 생각을 해 왔기 때문이다. 그러나 만약 시스템이 비선형적이라면 설령 매우 간단한 시스템이라 하더라도 복잡한 signal을 만들 수 있다는 것이 chaos 이론이다.

만약 어떤 시스템이 비선형적이라면 그 시스템이 만들어 내는 signal은 주기적인 신호성분(limit cycles)을 포함하고 있으면서 bursting behaviour를 가지기도 한다. 또 대개 진폭이 주파수에 따라 변하는 성질(amplitude dependent frequency behaviour)을 가지게 되며, 주파수들의 조합들을 포함하게 된다(frequency multiplication (harmonics)). 그리고 무엇보다 중요한 기준으로 시스템이 비선형적인 소자들로 구성되어야 한다.

무엇보다 중요한 증거로 뇌가 비선형적인 소자의 대표적인 것이 Neuron들로 이루어져 있다는 점이다. 그리고 이러한 수많은 비선형소자인 Neuron들이 서로 무수히 연결되어 있으며, EEG는 이러한 pyramidal cells의 post-synaptic potentials로 이루어져 있다는 점이다.

위의 이러한 증거들에 의해 EEG는 비선형적인 시스템에 의해 만들어진 신호라는 것을 알 수 있으며, chaotic signal이기 위한 필요조건을 만족하고 있음을 알 수 있다.

그 동안 물리학자들은 power spectrum, state-space reconstruction technique, dimension of attractors, Lyapunov exponent 등을 통해 EEG가 chaotic signal이라는 것을 밝혀 내었다.

그리고 Takens' embedding Theorem[4]을 이용하여 EEG를 state-space에서 벡터로 재구성하여 chaotic attractor를 가지고 있음을 확인하였다. 또한 chaotic attractor의 correlation dimension이 소수의 값이 나오는 것을 확인할 수 있었다. 무한대의 값이 나오지 않고 유한한 값이 나왔다는 것은 EEG가 random signal이 아니라 chaotic signal임을 의미한다.[7]

그 외에도 chaotic attractor인 경우 초기조건이 조금만 달라져도 전혀 다른 궤도를 가지게 되는데 그것을 측정하는 지수인 Lyapunov exponent를 구하여 보면 양수의 값을 얻어 EEG가 chaotic signal임을 알 수 있다.[5]

## 2) 리아프노프 지수값(Lyapunov exponent)

리아프노프 지수는 초기조건에의 민감한 의존성, 곧 위상공간에서 인접한 궤적이 상호 멀어져 가려는 경향을 나타낸 지수로서, 예측 불가능성 자체를 측정하기 위한 매개변수이다. 한 계에서의 리아프노프 지수는 어트랙터의 위상공간에서 늘어나고, 수축되고, 접혀지는 가운데서의 상충되는 효과를 측정하는 하나의 방법이다. 또한 리아프노프 지수는 안정이나 불안정을 낳게 하는 계의 모든 성질을 그림으로 보여준다. 0보다 큰 지수는 늘어남을, 즉 인접한 점들이 분리되어감을 의미하며 0보다 작은 지수는 수축되는 상태를 의미한다.

고정점 어트랙터에 대한 모든 리아프노프 지수들은 음수인데, 이는 잡아당기는 방향이 마지막 안정 상태를 향하여 안쪽으로 향하기 때문이다. 주기적 궤도 형태 의 어트랙터는 하나의 지수가 정확히 0이며 다른 지수들은 음수값을 갖는다. 밝혀진 바에 따르면 스트레인즈 어트랙트는 적어도 하나의 리아프노프 지수가 양수값 을 가져야만 한다.

리아프노프 지수값은 Wolf[6]의 방법으로 식(1)에 의해 실험결과를 사용하여 얻을 수 있다.

$$L_1 = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \frac{\ln \frac{df_i}{di_i}}{EVOLV \cdot dt \cdot \ln 2} \quad (bits/sec) \quad \text{----- (1)}$$

여기서 m은 계산횟수,

dt는 샘플링 시간,

di는 위상공간에서 기준궤도의 초기 두 상태의 간격,

df는 일정 시간후의 두 상태 사이의 거리,

EVOLV는 진행시킨 일정시간.

## 제 3 장 임상실험 및 결과분석

### 3.1 실험계획 및 방법

3 patients and 3 normal healthy controls were studied. Patients were diagnosed according to DSM-III as probable Alzheimer's disease and were free of psychotropic medication for at least one week before EEG recording. Additionally, Mini-Mental State Examination(MMSE) were carried out.

The sample characteristics were (mean  $\pm$  S.D.) :

**patients** : n = 3 age =  $66.67 \pm 4.11$  years,  
 (Alzheimer's disease) MMSE =  $11.3 \pm 2.49$  (maximum : 28 = non - demented)  
 age at onset =  $61.67 \pm 4.11$  years  
 month of illness = about 60 months

**controls** : n =3, age =  $69.33 \pm 3.09$  years,  
 MMSE =  $27.3 \pm 0.57$

사용된 장비와 측정방법은 일본 NIHON KONDEN 회사의 모델 EEG-4421K 뇌파기의 output 단자로부터 검출된 EEG analogue signal을 KAIST 물리학과 센서공학연구실에서 제작한 뇌전위 Analysis System을 Personal Computer로 Interface시켜 digital signal로 바꾸어 data를 수집하였다. 측정장소는 가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 뇌파검사실에서 측정을 하였으며 측정결과 분석은 한국과학기술원 (KAIST) 물리학과 센서공학연구실에서 분석하였으며, 실험에 사용된 측정조건들은 <Table 3.1>과 같다.

<Table 3.1> 실험에 사용된 측정조건

뇌파기의 측정조건	뇌전위 측정장비의 측정조건
Time Constant : 0.1 sec (1.6 HZ)	샘플링 시간 : 2 msec (500Hz , 32.678 sec)
Sensitivity : $7\mu V/mm$	Data 수 : 16384 (500 $\times$ 32.678)
Hi Freq Filter : 35 Hz	총측정 횟수 : 1회(피검자 1인당)
EEG channels : ( $F_7, T_3, Fp_1, F_3, C_3, P_3, O_1, F_8, T_4, T_6, Fp_2, F_4, C_4, P_4, O_2$ )	EEG montage : A1 / A2 의 Referential (International 10-20 Electrode Placement)

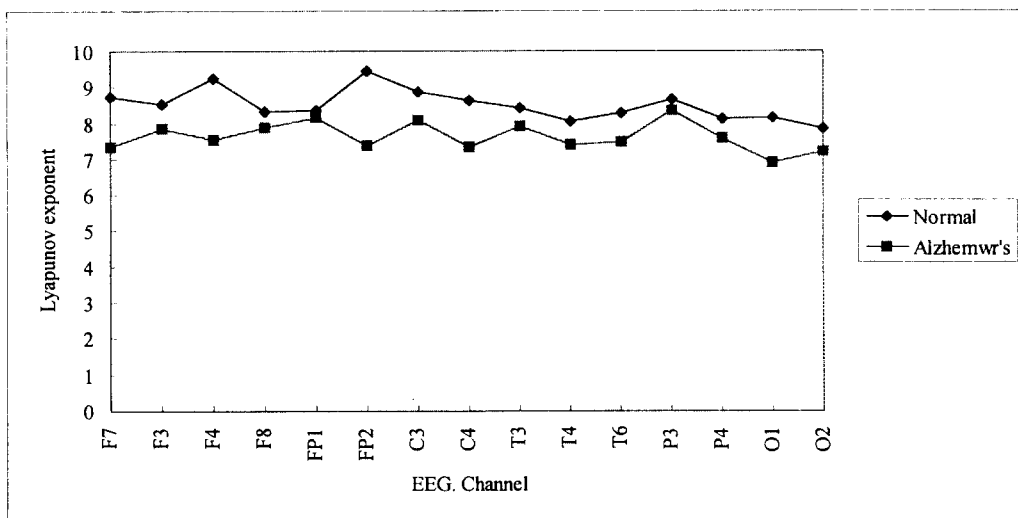
3.2 실험결과

<Table 3.2> The largest Lyapunov exponent of EEGs in for all subjects in all lead positions.  
(the unit is bits/sec. A: A patient with *Alzheimer's* disease. N: Normal control)

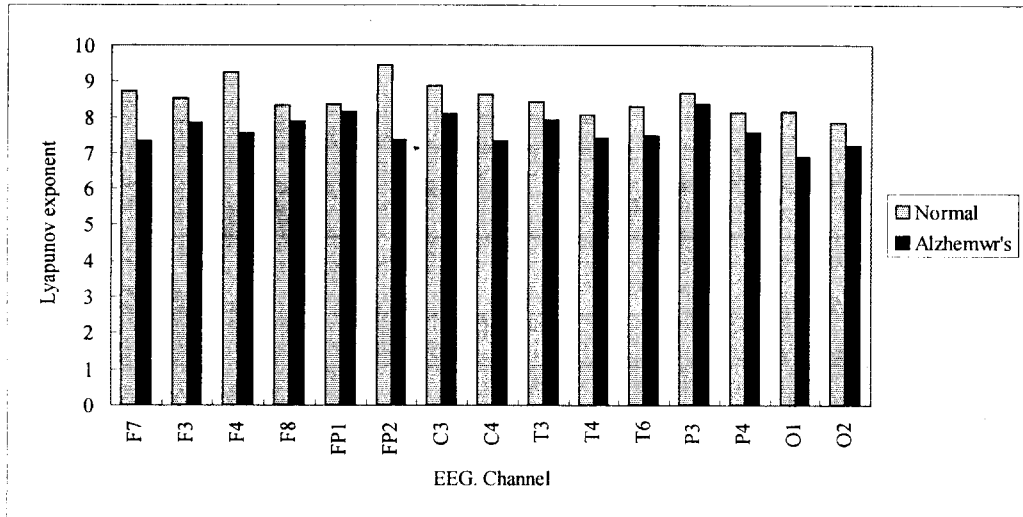
Lead Position \ Subjects	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>
<i>F</i> <sub>7</sub>	7.23	7.36	7.41	8.64	9.21	8.38
<i>F</i> <sub>3</sub>	7.32	8.62	7.62	8.16	8.69	8.72
<i>F</i> <sub>4</sub>	7.42	7.41	7.82	9.12	8.89	9.74
<i>F</i> <sub>8</sub>	7.87	8.15	7.62	7.92	8.98	8.12
<i>Fp</i> <sub>1</sub>	7.96	8.31	8.21	8.37	8.39	8.28
<i>Fp</i> <sub>2</sub>	7.33	7.62	7.16	9.32	9.72	9.36
<i>C</i> <sub>3</sub>	8.10	8.27	7.89	8.78	8.68	9.12
<i>C</i> <sub>4</sub>	7.12	7.62	7.32	8.63	8.69	8.54
<i>T</i> <sub>3</sub>	7.89	7.92	7.93	8.32	8.29	8.69
<i>T</i> <sub>4</sub>	7.10	7.21	7.96	7.89	8.32	7.91
<i>T</i> <sub>6</sub>	7.21	7.36	7.82	8.96	7.96	7.98
<i>P</i> <sub>3</sub>	8.02	8.91	8.12	8.10	9.16	8.78
<i>P</i> <sub>4</sub>	7.13	8.32	7.23	8.13	8.09	8.10
<i>O</i> <sub>1</sub>	5.25	7.21	7.24	7.62	8.12	8.72
<i>O</i> <sub>2</sub>	6.72	6.79	8.12	7.43	8.12	8.03

<Table 3.3> The average values of the largest Lyapunov exponent of EEGs for patients with *Alzheimer's* disease and for Normal controls in all lead positions, with standard deviations. (the unit is bits/sec)

Lead Position	Subjects	<i>Alzheimer's</i> disease	Normal controls
$F_7$		$7.33 \pm 0.08$	$8.74 \pm 0.34$
$F_3$		$7.85 \pm 0.56$	$8.52 \pm 0.26$
$F_4$		$7.55 \pm 0.19$	$9.25 \pm 0.36$
$F_8$		$7.88 \pm 0.22$	$8.34 \pm 0.46$
$Fp_1$		$8.16 \pm 0.15$	$8.35 \pm 0.05$
$Fp_2$		$7.37 \pm 0.19$	$9.47 \pm 0.17$
$C_3$		$8.09 \pm 0.16$	$8.86 \pm 0.19$
$C_4$		$7.35 \pm 0.21$	$8.62 \pm 0.06$
$T_3$		$7.91 \pm 0.02$	$8.43 \pm 0.18$
$T_4$		$7.42 \pm 0.38$	$8.04 \pm 0.20$
$T_6$		$7.46 \pm 0.26$	$8.30 \pm 0.46$
$P_3$		$8.35 \pm 0.40$	$8.68 \pm 0.44$
$P_4$		$7.56 \pm 0.54$	$8.11 \pm 0.02$
$O_1$		$6.90 \pm 0.46$	$8.15 \pm 0.45$
$O_2$		$7.21 \pm 0.64$	$7.86 \pm 0.31$



<Fig 3.1> Comparison the Lyapunov exponent of EEG in *Alzheimer's* disease with those in normal control groups



<Fig 3.2> Difference of the Lyapunov exponent of EEG in *Alzheimer's* disease from those in normal control groups

### 3.3 토 론

<Table 3.2, 3.3>에서의 실험결과를 보면 <Fig 3.2, 3.3>에서 나타나는 것과 같이 정상인에 비해 *Alzheimer's* disease 환자는 Lyapunov exponent 값들이 현저하게 낮음으로써 정상인과 이상이 있는 환자를 객관적으로 구별할 수 있게 한다.

알츠하이머 환자의 뇌파 분석 결과 리이프노프지수 값이 낮게 나온 것은 알츠하이머 병으로 손상된 뇌의 경우 뉴런들과 시냅스가 잘 흥분되지 못하도록 연결 부위에 손상을 입었기 때문이라고 생각되어진다. 그로 인해 알츠하이머 뇌의 카오스적 성질이 정상인에 비해 낮아졌다고 할 수 있다.

그렇지만 본 실험결과가 *Alzheimer's* disease의 특이 소견인지, 다른 종류의 치매 환자와의 비교를 통해서 확인을 할 필요가 있다고 사료되어진다.

## 제 4 장 결 론

만성 치매나 정도가 심한 치매증은 치료가 거의 불가능하나 초로치매의 경우는 반복학습이나 기타 의학적인 치료에 의해 치매의 발병을 지연시키거나 어느정도의 치료가 가능하기 때문에 치매의 조기진단은 매우 중요하다.

지금까지 치매진단을 위한 여러가지 진단도구들이 개발되어오고 있지만 치매진단은 대부분 임상적 관찰을 통해 이루어져질 수 밖에 없었다. 즉, 치매진단은 BDRS(Blessed Dementia Rating Scale), MMSE(Mini Mental Status Examination) 등의 인지기능에 대한 객관적 검사와 뇌기능 이상 유무를 알아보기 위한 Brain CT, SPECT, MRI, EEG검사 등을 통한 임상 의사의 주관적인 판단에 크게 의존하고 있는 실정이다.

치매성을 판단하는데 있어서 EEG의 Chaotic Dynamics를 검사하는 비선형분석법이 치매증을 조기에 발견할 수 있는 객관적인 진단도구로 활용 가능하다는 것을 논문[1]에서 이미 제시하였다.

기하학적으로 복잡성을 나타내는 Correlation Dimensions의 값들이 논문[1]에서 제시된 것처럼 정상인에 비하여 치매환자들(*Alzheimer's* disease)은 전체적으로 낮게 나타났다.

그래서 본 연구에서는 신뢰성을 구축하기 위하여 또하나의 비선형 변수로서, 초기조건에 민감성을 나타내는 Lyapunov exponent를 사용하였다.

정상인과 치매환자들(*Alzheimer's disease*)의 Lyapunov exponent를 계산해 보면, 정상인에 비해 *Alzheimer's disease*의 환자의 Lyapunov exponent 값들이 더 낮게 나타나는 것을 알 수 있게 되었다.

그것은 *Alzheimer's disease* 환자의 뇌가 카오스적 성질이 적으며, 뇌가 활동을 하거나 어떤 정보를 처리하는데 있어 카오스가 중요한 역할을 하고 있다는 것을 의미한다.

본 연구에서는 EEG의 비선형분석법이 뇌의 카오스적 성질을 이해하는데 유용하며 특히 *Alzheimer's type*의 치매증을 조기에 발견할 수 있는 객관적인 진단도구로 활용할 수 있는 가능성을 Correlation Dimensions의 결과에 이어 Lyapunov exponent의 결과로 입증하였다. 비록 본 실험결과가 많은 환자의 실험 Data에 의해 구축된 것은 아니지만 EEG의 비선형분석을 통한 EEG검사는 *Alzheimer's disease*의 보다 객관적인 조기진단 방법으로 유용하다고 할 수 있다.

앞으로는 많은 환자의 Sample Data를 지속적으로 연구 분석함으로써 정상인과 치매환자를 구별할 수 있는 Correlation Dimensions 및 Lyapunov exponents 값의 범위를 설정하는 연구와 다른 종류에 따른 치매 환자의 비교 분석이 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. 精神醫學, 일조각, 이정균, pp.430-431, 1981.
2. Torres, F., *Vascular and Multi-Infarct Dementia*, (Eds. Meyer J.S., Lechner H, Marshall J, Toole J.F., Mount Kisco) NY, Future Publishing Co, 157-165, 1988.
3. Kiloh, L.G., *Clinical Encephalography*, London, Butterworths, p272-280, 1981.
4. Francis C. Moon, *Chaotic and Fractal Dynamics : An introduction for applied scientists and engineers*, John Wiley & Sons, Inc, 1992.
5. William Deering, Bruce J. West, "Fractal, Physiology", *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, pp.40-46, June, 1992.
6. Alan Wolf, Jack B. Swift, Harry L. Swinney, John A. Vastano, "Determining Lyapunov exponents from a time series", *Physica D*, vol 16, pp.285-317, 1985.
7. Ary L. Goldberger, "Fractal Mechanisms in the Electrophysiology of the Heart", *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, pp.47-52, June, 1992.
8. Martin Casdagli, Stephen Eubank, *Nonlinear Modeling and Forecasting*, A Proceedings Volume In The Santa Fe Institute Studies In The Sciences Of Complexity, pp. 361-378, 1991.
9. Ary L. Goldberger, "Fractal Mechanisms in the Electrophysiology of the Heart", *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, pp.47-52, June, 1992.