The Korean Communications in Statistics
Vol. 13 No. 1, 2006, pp. 73-88

Development of Diagnostic System for FHR Monitering by Using Neural Networks[1)]

Kyung-Joon Cha[2)], Moon-Il Park[3)], Jae-Eung Oh[4)], Hyun-Ju Han[5)], Hae-Jin Lee[6)] and Young-Sun Park[7)]

Abstract

In this paper, we construct data-base for fetal heart rate (FHR) data and develop the FHR Monitering system to diagnose fetus, HYFM-Ⅲ. For diagnostic system, a few statistical decision making mechanism are adopted, such as approximate entropy, neural networks, and logistic discrimination. Since FHR data is very chaotic, we mostly adopt nonlinear statistical methods. On the basis of this system, we expect to develop expert system for early detection of abnormal fetus.

Keywords : Fetal heart rete (FHR); Approximate entropy; Neural networks.

1. 서론

생명체가 가지고 있는 수많은 데이터 중에서 보다 가치 있는 정보를 찾기 위해서는 효과적으로 자료를 수집하고 합리적인 방법으로 분석하여 그 결과를 토대로 정확한 결정을 내리는 과정을 거쳐야하며, 이 과정에서 생물학에 대한 지식을 바탕으로 한 통계분석기법이 필요하다.

산과학(obstetrics)에서는 태아에게 치명적일 수 있는 고위험 임신진단에 중대한 관심이 있는데, 현재까지 태아의 상태를 진단하는 방법으로 직접 제대혈의 pH를 측정하거나 양수를 물리적으로 추출하여 그 상태를 분석하는 방법, 또한 초음파단층 촬영에 의한 산모의 자궁고를 관찰하여 태아의 체중을 추정하는 방법 등이 이용되고 있으나 (Neilson 등, 1984; Geirsson 과 Persson, 1984), 진단할 수 있는 기준이 불명확하여 많은 어려움이 수반되고 있다. 따라서 좀더 과학적이며 체계적인 비정상태아를 판별할 수 있는 활용 가능한 방법론이 요구되고 있다.

상기한 방법들은 대부분 침습적인 방법인데 반해, 비 침습적인 방법으로서 태아의

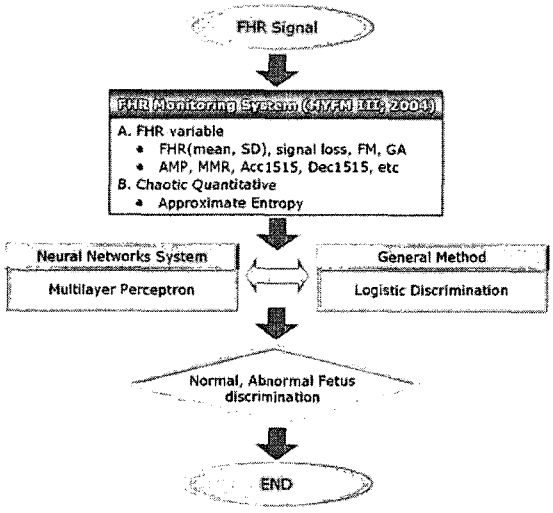
1) This work was supported by a grant No. R01-2005-000-10866-0 from KOSEF.
2) Professor, Dept. of Mathematics, Hanyang University, Seoul, 133-791, Korea.
3) Professor, Dept. of Obstetrics & Gynecology, Hanyang University, Seoul, 133-791, Korea.
4) Professor, Dept. of Mechanical Engineering, Hanyang University, Seoul, 133-791, Korea.
5) Professor, Dept. of Obstetrics & Gynecology, Hanyang University, Seoul, 133-791, Korea.
6) PhD student, Dept. of Mechanical Engineering, Hanyang University, Seoul, 133-791, Korea.
7) Professor Lecturer, Dept. of Mathematics, Hanyang University, Seoul, 133-791, Korea.
Correspondence : pppppys@hanyang.ac.kr

안녕상태를 예견하는 방법으로서 태아심박동(FHR) 분석이 Dawes 등(1985)에 의해 제안되어 최근까지 활발히 연구되고 있다 (Searle 등, 1988; Redman, 1993; Maeda 등, 1998; Lee 등, 1999; Park 등, 2001; Park 등, 2005; Siira 등, 2005). 이러한 분석은 최근에는 간질(epilepsy)이나 정신병(psychiatric disorder)과 같은 비심장질환(non cardiac disease)에서도 심박동을 이용한 많은 결과들이 보고되고 있다 (Haapaniemi 등, 2001; Ansakorpi 등, 2002).

태아에게 치명적일 수 있는 고위험의 한 예로서 태아발육제한증(intrauterine growth restriction; IUGR)을 들 수 있는데, IUGR이란 태아가 임신주수(gestational ages)에 비해 작은 체중을 뜻하며, 그 해당주수의 10 %이하인 경우로서 임신 마지막 달에 체중이 2.5 kg이하인 경우를 말한다. 일반적으로 태아성장에 미치는 요소로는 자궁 및 태반을 통한 혈류, 태아의 인슐린(insulin), 그리고 포도당 등이 알려져 있으며 (Vorherr, 1982), 자궁 및 태반의 순환장애에 기인한 태아의 저산소증이 IUGR의 주원인으로서 IUGR은 주산기 이환율 및 사망률이 높아 조기식별 및 치료방침의 설정이 산과영역의 중대한 과제가 되어왔다 (Harvey 등, 1982).

이에 본 연구에서는 산과학에서 중대한 관심을 갖는 IUGR과 같은 고위험임신 진단에 있어서 보다 체계적인 비정상 태아 판별시스템을 구축하기 위해서, <그림 1>과 같은 절차로 연구되었다.

정경미 등(1999)과 Park 등(2001)에 의해 기 개발된 태아심박동 분석시스템 (Hanyang Fetal Monitering System, HYFM I & II)을 기초로 하여 수집된 FHR신호로부터 FHR 관련한 선형지표와 Pincus (1991)가 제안한 비선형적인 카오스 정량화방법인 근사엔트로피(approximate entropy)를 이용하여 태아감시장치 시스템을 개발하고 (HYFM-III, 2004), 최종적인 정상 및 비정상태아판별은 뉴럴네트워크에서 대표적인 다층퍼셉트론(MLP) 기법을 이용하였다. 또한, 실증분석에서는 로지스틱 판별모형과 비교하여 최적모형을 선택하였다.



<그림 1> 시스템 구성 및 비정상태아 판별 절차

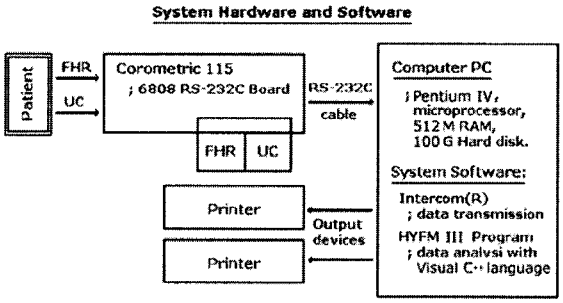
2. 태아 심박동 분석시스템과 뉴럴네트워크 알고리즘

본 절에서는 비정상태아의 판별모형개발을 위해, 태아심박동 분석시스템(FHR Monitering system, HYFM-III, 2004)과 비선형 지표인 근사엔트로피, 그리고 뉴럴네트워크 중 다층 퍼셉트론(MLP) 모형과 연결강도 변경 알고리즘인 오류역전파(back-propagation)에 대한 소개와 최종적인 정상 및 비정상 판별시스템 구조를 설명한다.

2.1 태아 심박동 분석시스템

그동안 분만 전에 태아의 건강상태를 판독하기위해 '전자태아심박동-자궁수축 감시법'이 연구되어 왔으며, 외국에서는 이미 태아심박동(FHR)의 제 변수값의 추출에서 새로운 알고리즘을 적용한 상용화된 소프트웨어의 개발과 함께, 비정상태아 판별을 위한 다양한 연구들이 있었다 (Dawes 등, 1985; Searle 등, 1988; Redman, 1993).

국내에서도 <그림 2> 구조를 갖는 태아심박동 분석시스템 (HYFM I & II; 정경미 등, 1999; Park 등, 2001)을 개발하여 사용 중이며. 이번에 개발된 HYFM-III 에서 사용되는 전자태아 심박 자궁수축 장치는 HYFM I & II과 동일한 Corometric 115 model(USA)에 기초한 것이다.



<그림 2> HYFM-III 의 하드웨어와 소프트웨어 구조

이 프로그램 내에서 FHR 관련한 선형지표들의 기본개념을 약술하여 설명하면 다음과 같다.

자궁수축자료는 1초에 8번 수신, 태아심박동자료는 박동 대 박동(beat by beat)의 개념으로 1분당 약 140번(1초에 2.3회) 수신된다. 태동(fetal movement) 및 음향자극 등의 기타 자료는 발생 시마다 수신된다. 모든 자료는 다시 일정한 단위로 나누어 컴퓨터로 송신되는데, 그 간격은 평균 100 millisecond(msec) 마다 이루어져서, Dawes 등(1985)이 주장하였던, 자료 분석에 타당한 수신간격에 접근하였다.

태아심박동의 각 변수의 컴퓨터 내에서의 계산방법을 요약하면 다음과 같다.

1) 기록손실도(loss of signal, %); 다음에 해당될 때 각각 FHR 수치는 '0'으로 처리되며 이후 모든 변수의 계산에서 이러한 손실된 자료는 제외 된다 (Searle 등, 1988).

- FHR의 분당박동수(beat per minute, bpm)가 20 이상 차이

- FHR의 절대값이 40bpm 이하이거나 200bpm 이상

2) 기본태아심박동수(baseline FHR, bpm)의 계산; 기록손실로 처리된 자료는 제외한 후 나머지 수신된 모든 FHR 값의 관찰시간내의 총 평균을 계산하도록 하였다(Jung, 1979).

3) 태동 수(no. of fetal movements); 태동의 표시는 임신부자신이 신호발생기를 누르게 하여 기록하였는데 이러한 신호는 Corometic 115에서 송신될 때마다 수시로 컴퓨터에서 수신된다. 단 10초 이내에 여러 번 수신된 신호는 1번으로 제한하였다(Searle 등, 1988 : DeVoe 등, 1986).

4) 태아심박동증가시의 각 조합; 태아심박동증가의 분석기준은 태아심박동의 증가가 지속된 시간(10sec 또는 15sec)과 증가폭(10bpm 또는 15bpm)의 4가지 조합, 즉 10bpm-10sec, 10bpm-15 sec, 15bpm-10sec, 15bpm-15sec으로 설정한 후 비교하였다. 즉, 1회의 10bpm/10sec 증가의 정의는 어느 기준시점부터 태아심박동이 증가할 경우,

- 우선 증가시간동안 심박동증가의 최대치가 그 기준시점보다 10 bpm이상이며,
- 증가시간동안의 평균태아심박동수치가 선행평균태아심박동수보다 각 기준 bpm의 1/2, 즉 5bpm 이상 증가되어야 하고 또한,
- 증가지속시간이 10초 이상의 3조건을 모두 만족시켜야한다 (정경미 등, 1999).

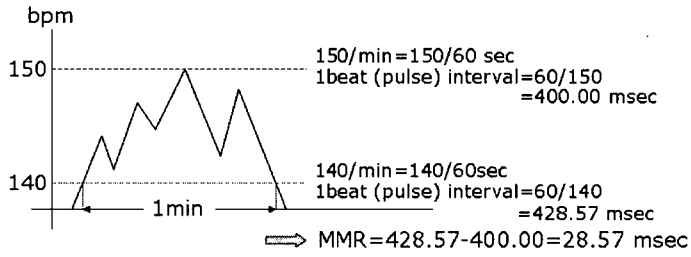
5) 태아심박동감소시의 조합; 증가시와 동일한 개념 하에 4가지 조합을 계산한다.

6) 변이도의 계산; HYFM-III 에서 변이도의 계산은 4가지 변수로 측정하였는데,

- 각 점을 박동간격(pulse interval, msec)으로 표시한 표준편차와
- Dawes 등(1985)이 제안한 간격 변이도(mean minute range; MMR, msec)와
- 진동폭(amplitude, bpm) 그리고
- 변동계수(coefficient of variation, %) 등을 선택하여 시스템에 포함시켰다.

여기서 간격 변이도(MMR)는 Dawes 등(1985)은 1/16분마다 평균치를 구하여 관측시간의 MMR을 구하였으나, 본 시스템에서는 보다 단순화하기 위하여 각 1분내의 FHR의 최대값과 최소값의 차이(msec)를 계산한 후 20분간의 평균치로 구한 것이며, 진동폭(amplitude)은 간격 변이도(MMR, msec)를 bpm 단위로 변환시킨 것이다.

예를 들어, <그림 3>에서와 같이 1분간 FHR(bpm)의 변화가 최저 140에서 최고 150까지 변화되었다면 간격 변이도(MMR)는 28.57msec가 되며, 본 시스템에서는 20분간 FHR을 변화를 모니터하였기 때문에 이러한 값들은 20개가 계산되며 이에 대한 평균값이 최종 출력된다.



<그림 3> 변이도(MMR)의 계산 방식

2.2 근사엔트로피

HYFM-III에서는 FHR과 관련한 선형지표와 더불어 비선형지표인 근사엔트로피(approximate entropy; ApEn)가 계산되어 출력되는데, 이는 카오스 정량화 방법 중에 하나로 알려져 있다.

카오스 정량화 기법은 먼저, 불확정성 및 정보이론에 입각한 확률 과정적 엔트로피인 근사엔트로피(ApEn)가 있으며 (Pincus, 1991 & 1992; Davidson 등, 1992), 시간지연(time delay) 방법을 이용하여 매립 공간(embedding space)에서 시스템의 자취를 재구성하는 상관차원(correlation dimension; Packard 등, 1980; Takens, 1980) 등이 있다. 본 연구에서는 비정상 태아신호의 판별을 위해 카오스 정량화 방법 중에서 일차적으로 근사엔트로피(ApEn)만을 시스템 내에 장착하였다.

근사 엔트로피 알고리즘은 Kolmogorov-Sinai (K-S) 엔트로피나 상관차원 알고리즘과 비슷하지만, K-S 엔트로피와 상관차원은 잡음의 영향이 있거나 길이가 짧은 데이터에 대해 좋지 않는 결과를 줄 수 있는 반면, 근사엔트로피는 기준거리 내에 있는 데이터 개수의 정보를 이용하기 때문에 기준 이내의 잡음 크기에 대해서는 결과에 영향을 받지 않고, 적은 양의 데이터에 대해서도 유용한 결과를 줄 수 있다 (Pincus, 1991; Wolf 등, 1985).

근사엔트로피(ApEn) 알고리즘을 요약하면 다음과 같다.

먼저, 태아심박으로부터 얻은 N개의 시계열 $s_1, s_2, \cdots, s_N$ 에 대해, 식 (2.1)과 같이 지연시간(delay time) τ, 매립차원(embedding dimension) m으로 매립시킬 수 있다.

$$\vec{S}_i = (s_i, s_{i+\tau}, \cdots, s_{i+(m-1)\tau}) \tag{2.1}$$

상태공간에 매립된 임의의 벡터 점들 $\vec{S}_i$와 $\vec{S}_j$사이의 'maximum norm'을 정의하여 식 (2.2) 와 같이 두 점사이의 거리를 계산한다.

$$d[\vec{S}_i, \vec{S}_j] = \max_{k=1,2,\cdots,m} [|s_{i+(k-1)\tau} - s_{j+(k-1)\tau}|] \tag{2.2}$$

여기서 데이터 개수는 $N \geq i+(m-1)\tau$ 이기 때문에 i의 범위는 $i \leq N-(m-1)\tau$가 된다. 기준 반경 r을 상태공간의 반경을 0에서 1사이로 규격화했을 때 $1/r$ 등분하는 크기로 정의하면 기준점 i 각각에 대해 반경 r 내에 있는 매립된 점의 밀도는 다음의 식 (2.3)으로 나타낼 수 있다.

$$C_i^m(r) = \frac{(number\ of\ s_j\ such\ that\ d[\vec{S}_i, \vec{S}_j] \leq r)}{N-m+1} \tag{2.3}$$

또한 $\Phi^m(r)$을 식 (2.4) 와 같이 C_i^m 의 log값 평균으로 정의하면

$$\Phi^m(r) = \frac{1}{N-(m-1)\tau} \sum_{i=1}^{N-(m-1)\tau} \log C_i^m(r) \tag{2.4}$$

로 나타낼 수 있고, 근사엔트로피는 m과 r이 고정된 경우 식 (2.5) 와 같이 정의될 수 있다.

$$\mathrm{ApEn}(m, r) = \lim_{N\to\infty} [\Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r)] \tag{2.5}$$

만일 자료수가 N개로 고정되는 경우는 근사엔트로피는 다음의 식 (2.6)과 같이 나타낼 수 있다.

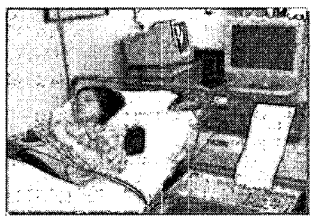
$$\mathrm{ApEn}(m, r, N) = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r) \tag{2.6}$$

식 (2.6)에서 나타나는 것처럼 근사엔트로피는 m차원 매립된 상태 벡터 점들이 $m+1$차원에서 얼마만큼 벗어나는 정도를 로그값으로 나타낸 양으로 그 시계열이 규칙적이고 결정론적이면 근사엔트로피는 작은 값을 가지고, 불규칙적일수록 큰 값을 가진다. 따라서 근사 엔트로피는 끌개분포의 규칙성과 불규칙성을 측정하는 양이며, 시계열의 기저선(baseline) 평균에서 얼마나 퍼져있는지를 평가하는 양은 아니다. 또한, $\mathrm{ApEn}(m, r, N)$의 평균값은 N이 증가할수록 커지고, 두 데이터 사이를 비교하기 위해서는 N은 반드시 고정되어야 일관된 결과를 얻을 수 있다 (Pincus 와 Goldberger, 1994).

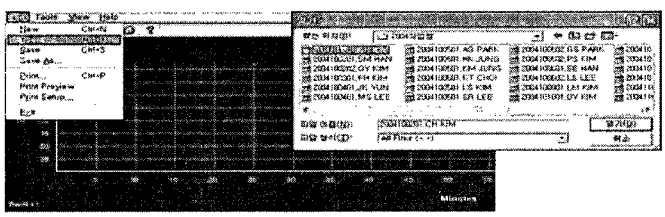
근사엔트로피 계산 시 가장 중요한 매개변수는 기준반경 r이다. 원칙적으로 무한한 양의 데이터에 대해서는 r이 0에 접근하지만, 유한한 양의 데이터나 측정 잡음이 개입된 경우는 가장 적당한 값을 선택하는 명확한 기준이 없다. Pincus (1991)는 기존의 심장박동 변이에 적용할 때는 시계열의 표준편차(SD)의 약 10-20% 크기로 설정되어야 함을 제안하였다. 본 연구에서는 근사 엔트로피를 계산할 때 $N = 1{,}000$에 대하여, 매립차원 $m = 2$, $r = 0.15 \times SD$ 로 하였다.

2.3 태아 심박동 분석시스템의 실행

먼저, 산부인과 외래에 내원하거나 분만을 위하여 입원한 산모가 비수축성검사(nonstress test; NST)를 받게 되면(Dawes 등, 1985), 태아 심박동 분석시스템(HYFM-III)에 그 자료가 저장된다. 저장된 자료는 보통 40-50분에 5,520-6,900개의 태아심박(FHR) 자료를 얻게 되는데, 그 과정은 먼저, <그림 4>와 같이 NST시행 산모

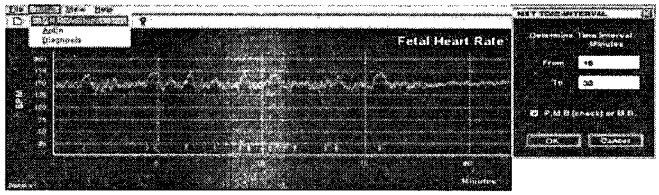


<그림 4> NST시행 산모와 전자태아 심박 자궁수축 장치(Corometric 115).

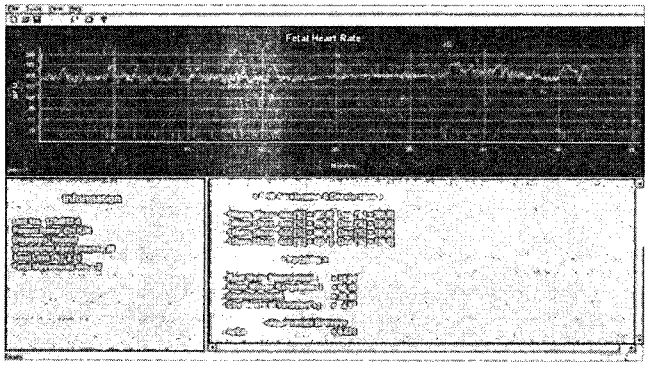


<그림 5> 초기화면에서 파일 불러오기

로부터 초음파 도플러신호를 받아 태아 심박자료로 변환한 후, 이를 다시 디지털 신호처리장치(digital signal process, DSP)의 메모리에 저장하고 인터럽트(interrupt) 처리장치에 의해 PC에 파일을 전송한다(Corometric 115 model, USA).
그리고 <그림 5>와 같이 활성화된 초기화면에서 저장된 하나의 파일을 불러오면 (예: 2004100201. CH KIM), <그림 6>의 왼쪽그림과 같이 FHR 시계열 그림(*Left*) 그리고 시스템 내 FHR 관련 변수를 계산하기 위해 시간 영역(TIME-INTERVAL)을 지정한다(*Right*).

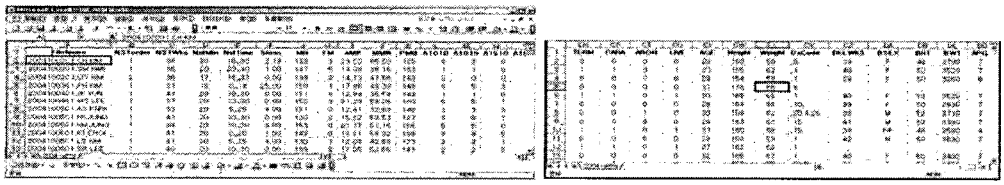


<그림 6> FHR 시계열 그림과(*Left*) 시간영역(TIME-INTERVAL)의 지정(*Right*).



<그림 7> FHR 관련 변수 계산 결과 (HYFM-III)

본 예에서는 10-30분(NST시간=20분)으로 설정하게 되면, 최종적으로 계산된 FHR 관련 변수가 <그림 7>의 하단부와 같이 출력된다. 또한, HYFM-III 에서 출력된 자료는 <그림 8>과 같이 저장된 '.txt' 파일을 '.xls' 파일로 변환하여 저장할 수 있다. 이것은 HYFM-III의 DB로 따로 관리되며, 정상 및 비정상태아판별 모형에 활용된다.
<그림 8>에 포함된 변수는 먼저, Filename에 따른 FHR 관련 변수(*Left*)로서 NST



<그림 8> 분석결과의 Attach 파일(.xls)
Filename에 따른 FHR 관련 변수(*Left*)와 산모의 이력 및 신생아 정보(*Right*)

검사 횟수(NSTorder), NST검사 시 임신주수(NSTWks), NST검사시점(NstMin), NST검사시간(NstTime), NST검사 동안의 기록손실도(Sloss), 평균태아심박동수(MB), 태동수(FM), FHR 진동폭 변이도(AMP), FHR 간격 변이도(MMR), NST검사 전 심박동수(PMB), 태아심박동 증가시의 각 조합(A1010, A1015, A1510, A1515) 등과 산모의 이력으로서 정상 분만 경험 여부(TERM), 분만횟수(PARA), 유산(abortion) 경험 여부(ABOR), 사산 경험여부(LIVE), 산모의 나이(AGE), 산모의 키(Height), 체중(Weight), 산모와 태아와 관련한 진단명 코드(DxCode) 등으로 이루어져있으며, 또한, 태아 난 신생아 정보로서 분만주수(DELWKS), 신생아 성별(BSEX), 키(BHT), 체중(BWT), 1분 Apgar 점수(APG1), 5분 Apgar 점수(APG5) 등으로 이루어져 있다(*Right*).

2.4 뉴럴네트워크 알고리즘

뉴럴네트워크는 학습방법에 따라 지도학습(supervised learning)과 자율학습(unsupervised learning)으로 나눌 수 있는데, 지도학습은 양적변수뿐만 아니라 질적변수까지도 추정할 수 있다.

기본적인 구조는 예측벡터 X_i 와 목표벡터 Y_i 로 구성된 데이터 i 번째 패턴에 대하여 X_i 를 뉴럴네트워크로 프로세싱하여 목표벡터 Y_i 와 동일한 형태인 출력값 y_i 를 산출하고 패턴 i 에 대한오차의 제곱 $E=\sum_i (y_i - Y_i)^2/2$ 을 최소화함으로써 출력값과 목표값 사이에서의 매칭을 최적화하는 모수인 연결강도 w 를 수정한다(Simon, 1999).

뉴럴네트워크는 회귀분석과 판별분석분야에서 유용하게 적용될 수 있고, 퍼셉트론(perceptron), 다층 퍼셉트론(multilayer perceptron; MLP) 그리고 RBF(radial basis function) 등이 대표적이다. 여기서 다층 퍼셉트론(MLP)은 입력층(input nodes)과 출력층(output nodes) 사이에 하나 이상의 중간층이 존재하는 뉴럴네트워크로 이 중간층을 은닉층(hidden layer)이라 부른다. 뉴럴네트워크는 입력층, 은닉층, 출력층 방향으로 연결되어 있으며, 다층 퍼셉트론은 중간층과 각 노드의 입출력 특성을 비선형으로 함으로써 뉴럴네트워크의 능력을 향상시켜 퍼셉트론이 형성하는 결정 구역의 특성을 고급화였다. 즉, 단층일 경우 패턴공간을 두 구역으로 나누어주고, 2층인 경우 오목한(convex) 개구역 또는 폐구역을 형성하며, 3층인 경우에는 이론상 어떠한 형태의 구역도 형성할 수 있다(Michie 등 1994).

한편, Rumelhart 와 McClelland (1986)은 다층 퍼셉트론에서 일반화 델타규칙(generalized delta rule)이라고 불리는 오류역전파(backpropagation) 알고리즘을 고안하여, MLP를 훈련시키는데 계산상 효과적인 방법을 제공하였다.

일반화 델타규칙(generalized delta rule)은 은닉 노드가 존재하는 것으로, p 번째의 입력/목표출력 패턴이 제시되는 경우에 노드 i 에서 노드 j 로의 연결강도를 변화 Δw_{ij} 에 대하여 다음과 같이 정의한다.

$$\Delta_p w_{ij}(n+1) = \eta \cdot (d_{pj} - o_{pj}) \cdot o_{pj} + \alpha \cdot \Delta_p w_{ij}(n) = \eta \cdot \delta_{pj} \cdot o_{pj} + \alpha \cdot \Delta_p w_{ij}(n)$$

여기서 n 은 학습의 횟수, d_{pj} 는 p 번째 목표출력 패턴의 j 성분, o_{pj} 는 p 번째 입력패

턴으로부터 뉴럴네트워크가 계산한 출력의 j 성분, $\delta_{pj} = d_{pj} - o_{pj}$ 는 목표출력과 실제 출력의 오차, $\Delta_p w_{ij}$는 입력층 i 노드로부터 출력층 j 노드에의 연결강도의 변화량이며, α는 상수이고 $\alpha \cdot \Delta_p w_{ij}(n)$은 오차진동을 작게 하여 수렴속도를 빨리 하기 위하여 첨가한 모멘텀 항이다.

연결강도 조절 알고리즘인 오류역전파는 학습이 수렴까지 많은 양의 데이터가 필요하고 기억된 패턴의 수정, 추가학습 등이 불가능함에도 불구하고, MLP의 구현이 쉽고 학습이 어느 정도 가능하다는 이유로 가장 널리 사용되고 있다.

최근에 Lee 등(2005)은 신체질량지수(body mass index; BMI)를 근거로 하여 비만판별에 이를 적용하였으며, 외국에서는 일찍이 Lee 등(1999)과 Maeda 등(1998)이 태아심박동(fetal heart rete; FHR)의 비정상패턴에 응용한 바 있다. 본 연구에서는 오류역전파 알고리즘을 이용한 MLP모형을 C-언어로 구현하여 비정상태아진단에 적용하였다.

이상에서 FHR을 이용한 정상 및 비정상태아판별 시스템 시행절차를 정리하면 다음과 같다.

Step. 1. 산모로부터 NST검사 시행:

전체 NST검사는 보통 40-50분 정도를 하며, 실제 신호분석은 20분 전·후의 자료만을 이용하여 분석한다.

Step. 2. 태아심박동(FHR) 자료 추출 및 저장:

초음파 도플러신호를 심박자료로 변환하여 HYFM-III에 파일을 전송하여 저장한다.

Step. 3. FHR 관련 변수 계산 및 DB 저장:

저장된 파일로부터 FHR 관련 변수를 계산하기 위해 분석 시간영역을 지정한다. 이때, 분석지표는 NST 검사 시 임신주수(gestational age), 태동 수(no. of fetal movements), 기록 손실도(loss of signal) 그리고 평균 태아심박동수(mean FHR), FHR 변이도(amplitude), 변동계수(coefficient of variation), 태아심박동 증가와 감소시의 각 조합 그리고 근사엔트로피(ApEn) 등이다.

계산된 분석지표는 해당산모의 기본정보와 더불어 HYFM-III의 DB에 텍스트나 엑셀파일로 따로 저장한다.

Step. 4. 뉴럴네트워크 MLP 적합모형의 설정:

- 프로그램의 실행은 먼저, 저장된 DB에서 정상과 비정상 태아가 확인된 여러 파일을 불러와 각각 훈련(training) 및 검증 데이터셋(test dataset)으로 나눈다.
- 입력변수는 Step. 3에서 계산된 지표를 이용하며 목표변수는 비정상은 0, 정상은 1인 명목형으로 구성된다. 그리고 C-언어로 구성된 오류역전파 알고리즘을 이용하여 적합 다층 퍼셉트론 모형(MLP, 오차한계=0.1, 반복=100,000)을 결정한다. 이때, 입력과 은닉노드, 출력노드의 개수 정보가 저장된다.
- 저장된 훈련 데이터셋 정보를 이용하여 검증 셋으로 MLP모형을 검토한다.

Step. 5. MLP적합 모형과 로지스틱 판별모형을 비교하여 최적모형 선정한다.

Step. 6. 최적모형을 활용하여 새로운 태아의 정상성 여부를 판단한다.

이상의 절차에 대해 실제자료를 통하여 실험한 결과는 다음 장에서 다룬다.

3. 실증분석

3.1 연구대상

2000년 2월부터 2005년 1월까지 5년 동안 한양대학병원 산부인과 외래에 내원하거나 분만을 위해 입원한 산모 중, 진통이 없는 환자를 대상으로 비수축성검사(NST)를 실시하였는데, 이중 '컴퓨터 분석(HYFM-III)'을 실시할 수 있었던 경우에 대해 분만시 생존한 3,899명의 태아(신생아)를 대상으로 하였다.

임신부를 'semi-Fowler'의 위치로 하여 10분간 안정케 한 후, 이어서 약 20분간의 1차 NST를 시행하였으며, 무반응성인 경우는 다시 2차 NST를 20분간 시행하였다. 본 시스템에서는 모든 태아심박동(FHR; bpm)의 제 변수의 분석시간을 첫 NST 검사시간인 20분간으로 하였는데, 검사도중 진통이 발견된 경우는 물론 연구대상에서 제외하였다.

전체 대상 3,899명 중에서 임신 30-38주에 해당되는 쌍태임신과 태아곤란증(fetal distress), 기형(fetal anomaly) 그리고 태아 빈맥(fetal tachycardia) 등을 제외하였고, 고령산모 및 임신성고혈압(PIH) 등 기타 산모의 비정상 요소(사산, 유산 경험여부 등)를 제외한 정상태아 남녀 각각 100명과 발육제한(intrauterine growth restriction; IUGR)이 있는 태아 165명 중에서 남녀 태아 각각 50명을 단순 임의표본추출(simple random sampling)방식으로 최종 연구대상을 선정하였다(정상=200, IUGR=100명). 그리고 설명변수로는 기본태아심박동(baseline FHR), 기록손실도(signal loss; Sloss), FHR 변이도인 진동폭(amplitude; AMP), 임신주수(gestational age) 그리고 근사엔트로피(ApEn) 등을 사용하였다.

통계처리는 SAS(statistical analysis system, version 9.1, USA)를 이용하였으며, 군간 유의성 검정은 Student's t-test를 적용하였다.

3.2 결과

전체 연구대상의 산모의 평균 년령은 29.12세(Normal=29.34±2.53 vs. IUGR=28.68±2.64; $p>0.05$) 이었으며, 산과력(parity)은 0.36명(Normal=0.37±0.58 vs. IUGR=0.35±0.52; $p>0.05$)이었다.

<표 1>은 실험대상 전체의 정상태아군(N=200)과 태아발육제한군(N=100)의 통계량을 비교 한 결과이다. 그 결과를 살펴보면, 평균태아심박동수(mean FHR; bpm), 기록손실도(Sloss; %), 변이도(AMP; bpm) 그리고 임신주수(weeks) 등은 두 군간 유의한 차이는 없었다($p>0.05$).

그러나 비선형적 지표인 근사엔트로피(ApEn)의 경우는 각각 1.00±1.12, 0.64±0.12로

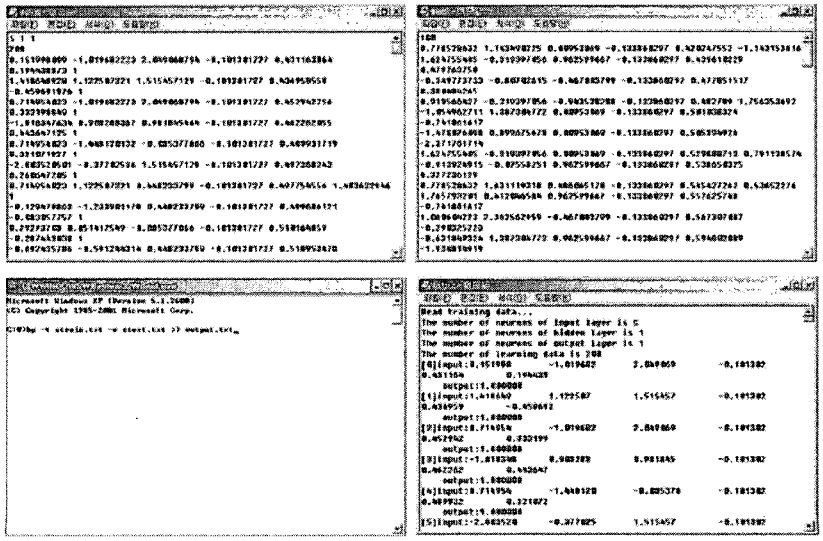
<표 1> 정상 및 비정상(IUGR) 태아의 FHR 제 변수와 근사엔트로피의 비교.

	Normal (N=200)	IUGR (N=100)	p-value
Mean FHR(bpm)	145.35 ± 6.87	144.62 ± 7.53	NS
Sloss(%)	4.80 ± 5.92	4.11 ± 6.02	NS
AMP(bpm)	16.91 ± 4.34	16.01 ± 1.24	NS
Gestational age(weeks)	39.20 ± 1.88	38.91 ± 2.08	NS
ApEn	1.00 ± 1.12	0.64 ± 0.12	< 0.0001

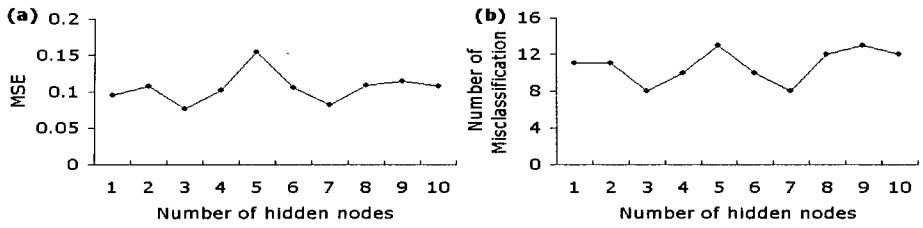
서 정상태아에 비해 IUGR 태아군이 유의하게 낮게 나타났다 (p<0.0001).

다음으로 HYFM-III(DB)에서 가져온 실험대상 전체자료(N=300)를 훈련데이터셋 200명(정상=133, IUGR=67) 검증데이터셋 100명(정상=67, IUGR=33)으로 나누어 뉴럴네트워크 프로그램을 실행하였다. <그림 9>는 FHR 자료를 이용한 뉴럴네트워크 모형 형성 및 적용 과정을 나타낸 것이다. 먼저, 입력 및 은닉노드의 개수 그리고 출력노드의 개수를 정의하고 각 훈련 데이터를 저장한다(*Top & left*). 다음으로 검증데이터의 개수와 각 검증데이터를 저장하고(*Top & right*), 뉴럴네트워크 프로그램을 실행하여 판별모형을 구축한다(*Bottom & left*). 그리고 검증자료를 이용하여 구축된 모형을 검토한다(*Bottom & right*).

이러한 과정을 거쳐 최적의 뉴럴네트워크 모형을 선택하기 위하여, 하나의 은닉계층(hidden layer)에서 1~10개의 노드에 대하여 오차한계는 0.1(반복수=100,000)로 하여 뉴럴네트워크를 훈련시킨 후 검증데이터로 실제값과 예측값 사이의 평균제곱오차(mean square error; MSE)를 구하여 오분류의 개수를 비교한 결과는 <그림 10>과 같다.



<그림 9> 훈련자료 셋(*Top & left*)과 검증 자료셋(*Top & right*), 진단프로그램(*Bottom & left*)과 결과 창(*Bottom & right*)



<그림 10> (a) 은닉노드의 개수에 따른 검증 데이터의 관측값과 예측값의 MSE
(b) 은닉노드의 개수에 따른 검증 데이터의 오분류 개수

그 결과, 은닉노드가 3개일 경우에 가장 낮은 MSE와 오분류를 보였기 때문에 우리는 5개의 입력 노드와 3개의 은닉노드, 1개의 출력 노드를 갖는 다층 퍼셉트론을 가장 적합한 모형으로 선택하였다.

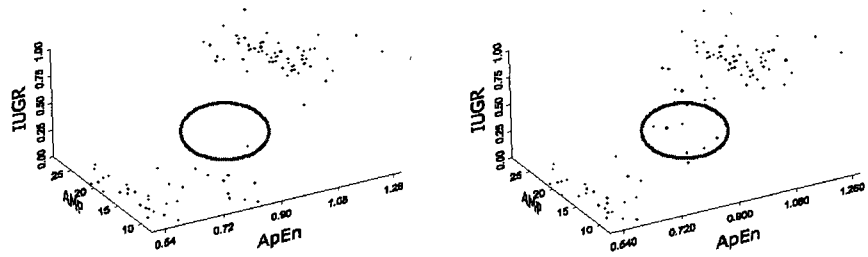
뉴럴네트워크와 전통적인 통계적 모형을 비교하기 위하여 집단의 수가 두 개인 경우 일반적으로 사용되는 로지스틱 판별 모형을 동일하게 적용하여 비교하였다.

<표 2>는 검증 자료 100명(정상=67, IUGR=33)을 은닉 노드가 3개로 훈련되어진 다층 퍼셉트론과 로지스틱 판별모형에 의해 실행되어진 분류 결과이다. 관측치는 정상태아와 IUGR태아가 각각 67, 33명이었는데, 이 중에서 MLP 모형에서는 정상태아군 67명 중 61명을 정상태아로, IUGR군에 서는 33명 중 31명을 IUGR로 예측하였다. 이에 비해 로지스틱 판별모형에서는 정상태아군 67명 중 63명을 정상태아로, IUGR에서는 33명 중 27명을 정확하게 예측하였다 (각각 오분류율= 8.00, 9.00 %).

<표 2> 3개의 은닉노드를 갖는 MLP모형과 로지스틱 판별모형의 분류표

	MLP 모형			로지스틱 판별모형		
관측치 / 예측치	정상태아	IUGR	계	정상태아	IUGR	계
정상태아	61	2	63	63	5	68
IUGR	6	31	37	4	28	32
계	67	33	100	67	33	100

<그림 11>은 검증데이터 100명에 대해서 두개의 설명변수(AMP, ApEn)를 이용한 MLP모형(은닉노드=3)과 로지스틱 판별모형에 의한 분류결과이다. 그림을 살펴보면 먼저, 예측값은 정상태아군에 속할 확률값으로 출력되는데, 정상태아일 경우에는 1에 가까운 값으로 IUGR태아일 경우는 0에 가까운 값으로 나타내고 있다. 또한 두 산점도(분포)를 비교해 보면, MLP모형의 경우(*Left*)는 예측확률값이 정상태아군과 IUGR군간 구분이 뚜렷하게 나타난 반면 즉, 정상태아의 예측확률은 1에 가깝게 분포하고, IUGR의 예측확률은 0에 가깝게 분포한다. 그러나 로지스틱 모형의 경우(*Right*)는 판단 기준이 불확실한 영역에서 다수의 사례가 있음을 확인 해볼 수 있다.



<그림 11> 정상태아군과 IUGR태아군의 각 모형 예측값의 산점도:
MLP모형(*Left*)의 MSE=0.07584, 로지스틱 모형(*Right*)의 MSE=0.08023.

이러한 결과는 향후에 다른 자료를 대상으로 분석함에 있어 오분류의 발생 위험율이 MLP모형보다 로지스틱 모형에서 더 높을 수도 있다고 판단하였으며 더욱이, IUGR 태아는 비정상적인 요소가 비교적 확실한 편이나, 다소 분류기준이 불명확한 질병진단에서는 이러한 문제가 두드러질 수 있다고 추측된다.

4. 고찰 및 결론

뉴럴네트워크 중 다층퍼셉트론(multilayer perceptron; MLP)을 이용하여 비정상태아를 판별하기 위해 태아심박동(fetal heart rate; FHR)과 관련한 평균심박동수(mean FHR), 기록손실도(Sloss), FHR 변이도인 진동폭(AMP), 임신주수(gestational age), 그리고 근사 엔트로피(ApEn) 등이 포함된 태아감시장치(Hanyang Fetal Monitering System, HYFM-III)를 개발하였다.

본 연구에서는 비정상태아의 대표적인 예로서 태아발육제한증(intrauterine growth restriction; IUGR)에 적용하였다. 그 결과, FHR 관련한 기존 선형적 변인들은 IUGR을 진단하는데 한계를 갖고 있으나($p>0.05$), 비선형적 카오스 방법인 근사엔트로피(ApEn)에서는 <표 1>에서와 같이 정상태아는 높았고 상대적으로 IUGR태아에서는 의미 있게 낮았다(<0.0001). 이는 ApEn이 생체의 복잡성, 비패턴성 그리고 비예측성 등을 나타내는 측도로서 그 값이 클수록 심혈관계의 활성도가 크고 건강하다는 내재된 의미가 그대로 반영되어 나타났다고 할 수 있다(Pincus, 1991). 즉, FHR의 변화패턴은 교감신경계(sympathetic nervous system)와 부교감신경계(parasympathetic nervous system)로 이루어진 자율신경계(autonomic nervous system)에 의해 조절되는데, 실제로 정상태아의 FHR의 증감현상은 이 두 신경계의 조화에 의해 나타나기 때문에 심박동 변화는 비패턴적이고 비예측적인 현상을 보이며, 비정상 FHR 신호는 교감신경계의 부조화로 인하여 상대적으로 이러한 변화패턴이 덜 복잡하고 비예측적인 현상의 감소로 귀결된 것으로 분석 된다(Pincus, 1991; Park 등, 2005). 따라서 건강한 태아의 FHR신호는 이러한 현상이 두드러져 ApEn 값이 크고, 이와 반대로 비정상적인 IUGR의 심박 패턴은 이 조절계의 손상으로 인하여 생체의 복잡성, 비패턴성 그리고 비예측성의 감소로 ApEn 값이 작아진다는 현상이 설명될 수 있겠다.

그러나 <그림 9; 진단프로그램과 결과 창(*Bottom & right*)>에 나타난 태아와 같이 ApEn이 0.714954인 태아는 IUGR과 Normal태아 범주 어느 한곳에 명확히 속한다고 볼 수 없는 경우도 발생한다. 즉, 정상태아의 평균값 1.00과 IUGR의 평균값 0.64 사이에 위치한 경우는 ApEn값에만 의존하여 정상 및 비정상성을 판별 할 수 없는 경우가 발생되며 결국, 이러한 경우에 분류와 그에 따른 오분류 확률을 계산 할 수 있는 통계적인 방법론이 요구된다.

본 연구에서는 뉴럴네트워크 중 다층퍼셉트론(multilayer perceptron; MLP) 과 로지스틱 판별모형을 각각 적용하여 분석하였는데, 먼저, 뉴럴네트워크 MLP모형에서는 은닉계층이 하나인 5개의 입력노드, 3개의 은닉노드 그리고 1개의 출력노드가 선택되었다. 또한, 로지스틱 판별모형에서는 단지 오분류율(MLP=0.08 vs. 로지스틱=0.09)에서는 큰 차이는 없었으나, <그림 11>에서 보는 바와 같이 예측확률에 대한 분포에 있어서 MLP모형의 예측확률은 뚜렷한 분류 형태를 보여준 반면, 로지스틱모형은 불명확한 값이 상대적으로 많았다. 이러한 결과는 향후에 또 다른 질병진단문제에서 오분류의 발생 위험율이 MLP모형보다 로지스틱 모형에서 더 높을 수 있음을 시사한다. 더욱이 뚜렷한 질병이 아닌 경우나 비정상적인 기전(機轉)이 숙성되기 이전상태 즉, 조기진단에 있어서는 이러한 현상이 두드러질 수 있다고 판단된다.

이상에서 본 연구의 결론을 요약하면 다음과 같다.

첫째, 본 시스템은 태아나 산모에게 직접적인 손상가능성이 없는 태아의 심박신호(FHR)만을 이용한 비침습적적인 방법으로서 고위험임신의 한 예인 태아발육제한증(IUGR)진단에 적용함으로서 다른 질병진단으로의 활용 및 적용가능성을 보였다. 둘째, 태아심박동 감시장치(Hanyang Fetal Monitering System, HYFM-III) 개발의 의의는 질병진단에 있어서 좀 더 종합적이고도 체계적인 연구를 할 수 있는 틀을 세웠다는데 있다. 이는 향후에 정상 및 비정상태아 판독 전문가 시스템(expert system) 개발에 기초가 될 수 있을 것이다. 셋째, 기존 임상에는 전문의의 육안판독과 선형지표에만 의존하는 방법에 비선형적인 카오스방법인 근사엔트로피(approximate entropy; ApEn) 알고리즘과 뉴럴네트워크 중 다층퍼셉트론모형(MLP)을 적용하여 판단함으로서 좀 더 객관적인 질병 평가와 더불어, 태아가 자궁 내에서 치명적인 손상을 입기 이전상태에서도 진단할 수 있는 가능성을 보였다는데 있다.

향후에는 본 시스템을 좀 더 여러 질병에 적용해보고 질병판단에 있어 탐침(probe) 역할을 할 수 있는 새롭고 더 많은 FHR 관련 통계량을 찾아야 할 것이며 또한, 태아연령(gestational age)에 따른 좀 더 세밀한 실험이 요구된다고 하겠다.

참고문헌

[1] 정경미, 배종운, 박문일, 이재억, 김선일, 고승권 (1999). 음향자극후 태아심박동의 컴퓨터를 이용한 분석, 「대한산부인과학회지」, Vol. 42, 2684-2689.

[2] Ansakorpi, H., Korpelainen, J.T., Huikuri, H.V., Tolonen U, Myllyla V.V., Isojarvi J.I.. (2002). Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery,*

and psychiatry, Vol. 72, 26-30.

[3] Davidson S.R., Rankin J.H.G., Martin C.B.J., Reid D.L. (1992). Fetal heart rate variability and behavior state: analysis by power spectrum. *American journal of obstetrics and gynecology,* Vol. 167, 717-722.

[4] Dawes, G.S., Redman, C.W.G., and Smith, J.H. (1985). Improvements in the registration and analysis of fetal heart records at the bed side. *British journal of obstetrics and gynaecology,* Vol. 92, 317-325.

[5] Devoe L.D., Castillo R., Saad S., McKenzie J., Searle N., Davis H. (1986). Percent acceleration time: A new method of fetal assessment. *Obstetrics and gynecology,* Vol. 67, 191-196.

[6] Geirsson, R.T., Persson, P.H. (1984). Diagnosis of intrauterine growth retardation using ultrasound. *Clinical obstetrics and gynecology,* Vol. 11, 457-479.

[7] Haapaniemi T.H., Pursiainen V., Korpelainen J.T., Huikuri H.V., Sotaniemi K.A., Myllyla V.V. (2001). Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry,* Vol. 70, 305-310.

[8] Harvey D., Prince J., Bunton J., Parkinson C., Campbell S. (1982). Abilities of children who were small for gestational age babies. *Pediatrics,* Vol. 69, 296-300.

[9] Jung, H.D. (1979). Computer analysis of state related heart rate baseline and macrofluctuation patterns. *Journal of perinatal medicine,* Vol. 7, 134-148.

[10] Lee, A., Claudia Ulbricht, Dorffner, G. (1999). Application of artificial neural networks for detection of abnormal fetal heart rate pattern: a comparison with conventional algorithms. *Journal of obstetrics & gynecology,* Vol. 19, 482-485.

[11] Lee, J.Y., Lee, Y.W. (2005). Data Mining Model Approach for The Risk Factor of BMI By Medical Examination of Health Data. *The Korean Communications in Statistics,* Vol. 12, 217-227.

[12] Maeda K., Utsu M., Makio A., Serizawa M., Noguchi Y., Hamada T., Mariko K., Matsumoto F. (1998). Neural Network computer Analysis of Fetal Heart Rate. *Journal of maternal-fetal investigation,* Vol. 8, 163-171.

[13] Michie, D., Spiegelhalter, D.J., and Taylor, C.C. (1994). *Machine Learning, Neural and Statistical Classification.* Ellis Horwood.

[14] Neilson, J.P., Munjanja, S.P., Whitfield, C.R. (1984). Screening for small for dates fetuses: A controlled trial. *British medical journal,* Vol. 289, 1179-82.

[15] Packard, N.H., Crutchfield, J.P., Farmer, J.D., and Shaw, R.S. (1980). Geometry from a Time Series. *Physical review letters,* Vol. 45, 712-716.

[16] Park M.I., Hwang J.H., Cha K.J., Park Y.S., Koh S.K. (2001). Computerized analysis of fetal heart rate parameters by gestational age. *International journal of gynecology & obstetrics*. Vol. 74, 157-164.

[17] Park, Y.S., Choi, H.S., Cha, K.J., Park, M.I. (2005). Development of Discriminant Model of PIH Pregnant using Decision Tree. *Journal of the Korean Data & Information Science Society*, Vol. 16, 41-50.

[18] Pincus, S. (1991). Approximate Entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* Vol. 88, 297-301.

[19] Pincus, S. (1992). Approximating Markov chains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* Vol. 89, 4432-36.

[20] Pincus, S. and Goldberger, A. (1994). Physiological time-series analysis: What does regularity quantify? *The American journal of physiology,* Vol. 266, 1643-56.

[21] Redman, C.W.G. (1993). Communicating the significance of the fetal heart rate record to the user. *British journal of obstetrics and gynecology*, Vol. 100, 24-27.

[22] Rumelhart, D.E., McClelland, J.L., (1986). *Parallel distributed computing: exploration in the microstructure of cognition,* Cambridge, MA. MIT Press.

[23] Searle J.R., Devoe L.D., Phillips M.C., Searle N.S. (1988). Computerized analysis of resting fetal heart rate tracings. *Obstetrics and gynecology*, Vol. 71, 407-411.

[24] Siira S.M., Ojala T.H., Vahlberg T.J., Jalonen J.O., Valimaki I.A., Rosen K.G., Ekholm E.M. (2005). Marked fetal acidosis and specific changes in power spectrum analysis of fetal heart rate variability recorded during the last hour of labour. *British journal of obstetrics and gynecology*, Vol. 112, 418-423.

[25] Simon, H. (1999). *Neural networks: A Comprehensive Foundation (2nd Edition)*. Prentice Hall.

[26] Takens, F. (1980). *Detecting Strange Attractors in Turbulence, volume 898 of Lecture Notes in Mathematics (Dynamical Systems and Turbulance, Warwick)*. 366-381.

[27] Vorherr, H. (1982). Factors influencing fetal growth. *American journal of obstetrics and gynecology*, Vol. 142, 577-588.

[28] Wolf, A., Swift, J., Swinney, H. and Vastano, J. (1985). Determining Lyapunov Exponents from a Time Series. *Physica D. Nonlinear phenomena,* Vol. 16, 285-317.

[Received September 2005, Accepted March 2006]