

동반이환 정신장애 환자의 정확한 진단을 위한 뇌파 기반의 새로운 생체지표 개발

심미선¹, 이승환², 황한정^{1,3}

¹전자및정보공학과, 고려대학교

²정신건강의학과, 일산백병원, 인제대학교

³인공지능 스마트융합기술 융합전공, 고려대학교

Development of a novel EEG-based biomarker to assist accurate diagnosis for two psychiatric disorders with comorbidities

Miseon Shim¹, Seung-Hwan Lee², and Han-Jeong Hwang^{1,3}

¹Department of Electronics and Information Engineering, Korea University

²Department of Psychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University

³Interdisciplinary Graduate Program for Artificial Intelligence Smart Convergence Technology, Korea University

Hwanghj@korea.ac.kr

Abstract

Post-traumatic stress disorder (PTSD) and major depressive disorder (MDD) share similar clinical symptoms, hindering accurate diagnosis of two mental diseases. To assist accurate diagnosis of two diseases, in this study, we propose a novel feature by extracting mean amplitude of event-related potential (ERP) to improve the performance of an electroencephalography (EEG)-based computer-aided diagnosis (CAD) system for the two psychiatric disorders with comorbidities. The best classification accuracy of 73.33 % was obtained when using one mean amplitude-based feature. Moreover, the used features would reflect the altered cognitive-related traits in PTSD patients compared to MDD patients.

1. 연구 배경

외상 후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder, PTSD)와 주요우울장애(major depressive disorder, MDD)는 각각 심각한 정신질환 중 하나로, 각각의 정신질환은 독특한 임상적 증상을 보인다[1]. PTSD는 충격적인 외상적 사건을 직접적으로 경험하거나 목격한 후 발생하는 정신질환으로, 외상 사건에 대한 원치 않는 재경험(re-experience) 및 플래시백(flashback) 증상으로 고통 받는 정신질환이다[2]. 반면, MDD는 지속적인 우울한 기분 및 의욕저하와 같은 증상을 호소하며, 심할 경우 자살에 이르게 된다[1]. 이와 같이 각각의 질환은 뚜렷이 구분되는 증상을 보이는 한편, 정서적 무감각, 불쾌감, 과민성 등과 같은 임상 증상을 공유하고 있는데, 이러한 공병인자들은 두 정신질환의 정확한 진단에 방해요소가 된다. 따라서, 공병증상으로 인한 혼란을 최소화하여 두 질환의 진단의 오류를 줄이기 위하여 객관적 진단 기준 및 시스템 개발이 시급하다.

최근, 공병률이 높은 두 정신질환의 진단 오류를 줄여 정확한 진단을 도울 수 있는 생체데이터를 활용한 컴퓨터 보조진단 시스템(computer-aided diagnosis, CAD)의 개발 연구가 진행되고 있다. 특히, 다양한 신경영상(neuroimaging) 도구들 중, 각각 정신 질환환자들의 독특한 뇌 기능을 잘 드러낼 수 있는 뇌파(electroencephalography, EEG) 데이터를 활용한 생체지표 추출 및 CAD 시스템 개발 연구가 활발히 진행되고 있다[3]. 예를 들어, PTSD 환자의 경우 MDD 환자들에 비해 심각한 인지기능 저하를 보이는데, 이러한 환자의 독특한 뇌의 기능적 특성을 잘 반영하는 P300 사건유발전위(event-related potential, ERP)를 활용한 생체지표 추출 및 CAD 시스템 개발 연구가 진행된 바 있다. 실제로, PTSD 환자들은 주의집중과 같은 인지기능을 수행할 때, MDD 환자들과 비교하여 P300 최고점 진폭(peak amplitude)가 통계적으로 유의미하게 감소되는 현상을

보였다. 하지만, 단순히 P300 최고점 진폭을 이용하여 기계학습 알고리즘을 기반으로 PTSD 환자와 MDD 환자를 분류했을 때, 66.10 %의 비교적 낮은 성능을 보여 실제 진단에 사용하기에는 미흡하였다 [4].

따라서, 본 연구에서는 P300 기반 CAD 시스템의 성능을 향상 시키기 위해, 기존에 사용했던 P300 최고점 진폭 특징 대신 P300의 평균 진폭(mean amplitude)을 특징으로 사용할 것을 제한한다. 이를 위하여, 자극 제시 시점 이후의 P300 ERP를 평균하여 특징을 추출, 이를 활용하여 PTSD 환자와 MDD 환자의 분류 성능을 계산하였다. 또한, 가장 높은 분류정확도를 도출하였을 때 사용한 특징의 시간적 특성(temporal distribution)을 확인하여, 두 정신질환의 신경 생리학적 차이점을 확인 해 보았다.

2. 연구 방법

본 연구를 위하여 30명의 PTSD 환자와 나이 및 교육 연한에 차이가 없는 30명의 MDD 환자가 모집되었다. 두 정신질환의 우울 및 불안증상을 확인하기 위하여 Back 우울 및 불안평가 척도(Back's Depression Inventory (BDI) and Back's Anxiety Inventory (BAI))가 각각 평가되었다. 또한, PTSD 환자가 경험한 외상 사건으로부터 야기되는 정신적 충격 정도를 측정하기 위하여 사건충격척도(Impact of Event Scale-Revised, IES-R)를 평가하였다. 본 연구는 인제대학교 일산 백병원의 생명윤리위원회 심의를 받아 진행되었다[2015-07-025].

본 연구에서는 청각양자극방안(auditory oddball task)을 수행하는 동안 유발되는 ERP 데이터를 획득하여 생체지표 기반의 컴퓨터 보조 진단시스템 개발에 사용하였다. 청각양자극방안은 서로 다른 두 주파수영역의 소리 자극(target-1,500 Hz; standard-1,000 Hz)으로 구성되어 있으며, target과 standard 자극의 제시 비율은 각각 15% 와

85%이다. 총 400번의 소리 자극이 제시되었으며, 환자들은 오직 target 자극이 제시될 때 버튼을 누르게 요구 받았다. 청각양자극방안을 수행하는 동안 발생하는 EEG 데이터는 국제 10-20 전극 시스템 기반의 64채널 시스템을 이용하여 측정되었다(sampling rate: 1,000 Hz; 기준 채널: M1 및 M2). 실제 분석에는 기준 채널인 M1 / M2를 제외한 62개 채널만 사용되었다. 눈 깜빡임 및 움직임과 같은 잡음을 제거한 후, 1-30 Hz 주파수 밴드로 필터링 하였다. 잡음이 제거된 뇌파 데이터는 target 자극 제시 시간을 기준으로, 자극 제시 이전 100 ms부터 자극 제시 이후 900 ms까지 1초 단위로 분할하였고, 만약 분할된 뇌파 데이터에 $\pm 75 \mu V$ 가 넘는 잡음이 포함되어 있을 경우 추후 분석에서 제외되었다. 이후, 각 피험자마다 잡음이 모두 제거된 분할된 뇌파데이터를 모두 평균하여 P300 ERP 파형을 계산해 내었다.

P300 ERP를 사용하여 기계학습 기반의 분류를 할 때, 기존 많은 연구들은 P300 진폭의 최고점을 분류 특징으로 활용하였다. 하지만, 이 경우 정보의 손실이 생길 수 있으므로, 본 연구에서는 평균 진폭 기반의 특징을 분류에 사용할 것을 제안한다. 이를 위하여 인지기능을 의미하는 P300뿐만 아니라, 자극을 받아들일 때 발생하는 P100 및 N200 등을 포함하는 시간 구간인 0 에서 600 ms 구간의 ERP 파형을 각 채널마다 평균하여 특징을 추출하여, 분류에 사용된 특징 개수는 총 62개이다.

Fisher's score 특징 선택 방법을 이용하여 중요도에 따라 1개부터 20개까지 특징을 사용했을 때의 분류정확도를 각각 도출하였으며, 이때 분류기는 서포트 벡터 머신(support vector machine, SVM) 알고리즘이 사용되었다. 또한, 과적합(overfitting) 문제를 피하기 위해 leave-one-out 교차 검증을 수행하였다[5].

3. 연구 결과

표 1는 PTSD 환자와 MDD 환자를 분류할 때 가장 높게 도출된 분류 성능(정확도, 민감도, 정밀도) 및 이때 사용된 특징 정보를 나타낸다. CP4 채널 기반의 평균 진폭 특징을 사용하였을 때, 73.33 %의 분류정확도가 도출되었다.

표 1. 최고 분류 성능 및 특징 종류

Accuracy	Sensitivity	Specificity	N	Feature name
73.33	90.00	56.67	1	CP4

축약어: N – 분류 성능 도출 시 사용된 특징 개수

그림 1은 최고 분류성능을 도출했을 때 사용된 특징인 CP4 채널의 사건유발전위 파형을 나타낸 그림이다. PTSD 환자의 경우 MDD 환자들에 비해 통계적으로 유의미하게 감소된 평균 진폭 값을 보임을 확인할 수 있었다(평균 \pm 표준편차 – PTSD 환자: 0.63 ± 1.75 ; MDD 환자: 1.17 ± 2.44 , Bonferroni adjusted p -values < 0.05).

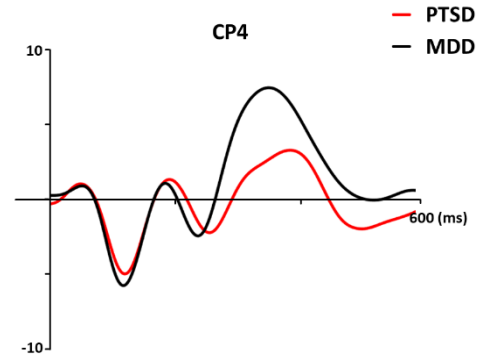


그림 1. 최고 분류정확도 도출 시 사용된 특징의 시간 공간상의 분포. 빨간색은 외상후 스트레스자에 환자의 ERP 파형을, 검은색은 주요우울장애 환자의 ERP 파형을 나타냄.

본 연구에서는 공병률이 높은 PTSD 환자와 MDD 환자의 정확한 진단에 도움을 줄 수 있는 평균 진폭 기반의 새로운 특징을 소개하였으며, 이를 이용하여 기계학습 기반의 컴퓨터 보조 진단시스템을 개발하여 73.33%의 진단 성능을 얻을 수 있었다. 하지만 기존 최고점 기반의 진단 시스템 대비 약 7%의 성능 향상에 그쳐, 이후 다양한 평균 구간을 적용하는 등의 진단 성능을 높일 수 있는 추가 연구가 필요하다.

4. Acknowledgements

이 연구는 한국연구재단(National Research Foundation of Korea, NRF) 창의도전 연구기반 지원사업의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2019R111A1A01063313)

5. 참고 문헌

[1] H.A. Whiteford, L. Degenhardt, J. Rehm. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, vol. 382, pp. 1575-1586, 2013.

[2] R. Yehuda, "Post-traumatic stress disorder," *New England Journal of Medicine*, vol. 346, pp. 108-114, 2002.

[3] J. Zhang, J. D. Richardson, and B. T. Dunkley, "Classifying post-traumatic stress disorder using the magnetoencephalographic connectome and machine learning," *Scientific Reports*, vol. 10, pp. 1-10, 2020.

[4] M. Shim, M.J. Jin, C.H. Im, and S.H. Lee, Machine-learning-based classification between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder using P300 features. *NeuroImage: Clinical*, 24, p.102001, 2019.

[5] M. Shim, H.J. Hwang, D.W. Kim, S.H. Lee, and C.H. Im "Machine-learning-based diagnosis of schizophrenia using combined sensor-level and source-level EEG features." *Schizophrenia research*, Vol 176 No.2-3, p.314-319, 2016