리아프노프 지수를 이용한 알쯔하이머형 치매 환자 뇌파의 비선형 역동 분석을 위한 예비연구*

채정호**† · 김대진** · 최성빈** · 박원명** · 이정태** · 김광수** · 정재승*** · 김수용***

A Preliminary Study for Nonlinear Dynamic Analysis of EEG in Patients with Dementia of Alzheimer's Type Using Lyapunov Exponent*

Jeong-Ho Chae, M.D.,† Dai-Jin Kim, M.D.,** Sung-Bin Choi, M.D.,** Won-Myong Bahk, M.D.,** Chung Tai Lee, M.D.,** Kwang-Soo Kim, M.D.,** Jaeseung Jeong, M.S.,*** Soo-Yong Kim, Ph.D.***

ABSTRACT

The changes of electroencephalogram(EEG) in patients with dementia of Alzheimer's type are most commonly studied by analyzing power or magnitude in traditionally defined frequency bands. However because of the absence of an identified metric which quantifies the complex amount of information, there are many limitations in using such a linear method. According to the chaos theory, irregular signals of EEG can be also resulted from low dimensional deterministic chaos. Chaotic nonlinear dynamics in the EEG can be studied by calculating the largest Lyapunov exponent(L_1).

The authors have analyzed EEG epochs from three patients with dementia of Alzheimer's type and three matched control subjects. The largest L_1 is calculated from EEG epochs consisting of 16,384 data points per channel in 15 channels. The results showed that patients with dementia of Alzheimer's type had significantly lower L_1 than non-demented controls on 8 channels. Topographic analysis showed that the L_1 were significantly lower in patients with Alzheimer's disease on all the frontal, temporal, central, and occipital head regions.

These results show that brains of patients with dementia of Alzheimer's type have a decreased chaotic quality of electrophysiological behavior. We conclude that the nonlinear analysis such as calculating the L_1 can be a promising tool for detecting relative changes in the complexity of brain dynamics.

KEY WORDS : Dementia of Alzheimer's type · Chaos · Nonlinear · Dynamic · EEG · Lyapunov exponent.

서 론

노인에서 가장 흔한 치매인 알쯔하이머형 치매는 뇌세포의 신경 연접 파괴와 신경 변성이 점진적으로 진행되며, 기억력 상실과 전반적인 고위 인지기능의 장애가 나타나는 질환이다(Kaplan 등 1994). 이 병은 부검을 통하여 대뇌에서 특징적인 병리소견인 노인반(老人斑 : senile plaque)과 신경원섬유 농축체(neurofibrillary tangle)를 기준치 이상 발견하여야만 확진할 수 있으므로(Khachaturian 1985), 통상적으로는 여타 특이 질환을 배제하여 그 가능성을 추정하는 방식으로 진단하고 있다(McKhann 등 1984).

알쯔하이머형 치매의 두뇌 이상을 알아보기 위한 여러 시도들의 일환으로 많은 연구자들이 뇌파를 이용한 연구를 시행하여 왔다(Soininen 등 1982). 그러나 전통적인 시각 분석이나 주파수

*본 논문은 1997년 9월 대한생물정신의학회, 대한정신약물학회 합동 추계학술대회에서 포스터 발표되었으며 우수 논문상을 수상하였음.
**가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea
***한국과학기술원 물리학과
Department of Physics, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Taejon, Korea
†교신저자 : 채정호, 150 - 713 서울 영등포구 여의도동 62
전화) (02) 3779 - 1250, 전송) (02) 780 - 6577

대역 스펙트럼 분석을 이용한 뇌파 검사는 심한 환자를 구분하는 데에만 비교적 효과적이었을 뿐, 경증 치매의 경우에는 민감도와 특이도가 떨어져 별 유용성이 없었다(Brenner 등 1988 ; Coben 등 1990 ; Markand 1984 ; Signorino 등 1995).

Babloyantz 등(1985)은 이러한 한계를 극복하고자 뇌파를 주파수 측면이 아닌 새로운 패러다임인 카오스 이론에 근거한 비선형 역동으로 인식하여 분석하는 방법을 제안하였다. 이는 복잡한 자연 현상의 시간적인 변화를 기술하는 운동 방정식은 대부분 비선형항을 포함하고 있어, 이러한 비선형 효과가 우세해지는 상황에서는 더 이상 근사적인 선형 모형으로는 현상을 설명하는 것이 불가능하며, 비선형 역동 모형에 따라 접근해야 한다는 학설에 기저를 둔 접근 방법이다(Gleick 1987). 외형적으로는 완전히 불규칙하고 무질서해 보이는 복잡한 신호이지만, 잡음이나 무작위 운동과 같이 계의 자유도가 크고 수학적인 운동 방정식으로 정확히 기술될 수 없는 높은 차원의 운동과는 명백히 구별되는 신호가 있으며, 비록 무질서해 보이는 복잡한 운동양상을 나타낼지라도 그 운동이 비선형항을 포함한 운동 방정식에 의해 결정되는 결정론적 비선형계를 카오스계라고 한다(정재승 1996). 비록 이 체계의 운동 방정식은 간단할지라도 그 조절변수 값에 따라 매우 복잡한 운동 양상이 나타날 수 있고, 뇌파로 표현되는 뇌 전위도 이러한 성상을 가지고 있다는 것이다(김수용 등 1995). 최근 컴퓨터의 발달에 힘입어 그 동안 계산이 곤란하던 비선형 운동계 분석이 용이해지면서 여러 분야에서 다양한 연구들이 행해지고 있다(Mandell과 Selz 1992 ; Pradhan과 Dutt 1993).

그러나 과연 뇌파가 카오스적 신호인가, 혹은 무작위 잡음 신호인가 하는 문제는 아직 논란이 있는 부분이다. 뇌파가 비선형적 요소를 가지고 있을지라도 저차원적이 아니고 상당히 높은 차원으로 결정되므로 카오스 신호가 아니라는 주장도 대두되고 있으며(Pritchard 등 1995), 비록 완전히 전파장의 신호를 무작위로 내는 백색 잡파는 아닐지라도 일정한 범주내의 잡파인 유색 잡파일 가능성도 완전히 배제되지는 않고 있다(Rıschke 등 1995b).

비록 이렇게 뇌파의 비선형분석에 관하여는 아직 많은 논란이 있을 지라도, 뇌파라는 시계열 신호에서 상관차원 값과 같은 카오스적 변수를 산출할 수 있다는 것은 의미있는 것으로 그 의미를 명확히 하기 위한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 그간 국내에서도 카오스 이론을 적용하여 뇌파 신호를 분석하려는 시도들(박해정 등 1995 ; 신철진 1995 ; 최성구와 김용식 1994)이 있었으며, 최근 보다 다양한 상황에서의 뇌파의 비선형 분석이 활발히 진행되고 있다(김대진 등 1997a, b, c, d, e, f ; 김대진과 채정호 1996 ; 이재훈 등 1996 ; 채정호 등 1997a, b, c, d, e). 알쯔하이머형 치매 환자의 뇌파도 가장 일반적인 비선형 역동 지표인 상관차원을 이용하여 분석된 바 있다(채정호 등 1997e). 그러나 알쯔하이머형 치매에서 상관차원 이외의 비선형 분석법을 이용하여 뇌파를 분석한 연구는 아직 시행되지 않고 있다. 만일 상관차원 이외의 다양한 비선형 분석 방법으로 뇌파 신호를 조사할 수 있다면 두뇌 체계의 속성을 규명하는 데에 더욱 유용할 것인 바, 이러한 카오스계의 성상을 측정하는 다른 지표로 리아프노프 지수를 들 수 있다. 이 지수는 위상 공간내에 서로 인접한 궤적이 상호 멀어져가는 경향을 나타내는 지수로 초기 조건에의 민감한 의존성을 조사하여 예측 불가능성을 측정하기 위한 매개변수이다(Wolf 등 1985).

이에 따라 본 연구는 알쯔하이머형 치매 환자의 다전극 뇌파 신호를 상관차원 분석법 이외에 비선형 역동을 평가하는 다른 방법인 리아프노프 지수를 이용하여 분석하는 것이 가능한지를 조사하고, 그 결과가 대조군과 차이가 있는지 알아보기 위한 예비적 시도로 시행되었다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

가톨릭대학교 대전성모병원 신경정신과에 내원한 65세 이상의 노인 환자들을 대상으로 하여 내과 및 신경정신과적 질환과 뇌외상 혹은 약물사용장애의 병력을 조사하였으며 일반혈액검사, 요검사, 혈청화학검사, 비타민 B_{12} 및 엽산 검사, 갑상선 기능검사, 뇌파검사, 흉부 방사선 검사 및 뇌 전산화 단층촬영 혹은 뇌 자기 공명 영상술을 포함한 임상적 검사를 시행하여 대상자를 선별하였다.

알쯔하이머형 치매군은 1) 미국 국립신경질환 및 뇌졸중/알쯔하이머병 관련장애협회 연구소(National Institute of Neurological Disease and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association : McKhann 등 1984) 진단 기준의 알쯔하이머병 예측 환자에 해당되며, 2) 한국어판 간이정신상태검사(권용철과 박종한 1989) 점수가 15점 미만이며, 3) 뇌 전산화 단층 촬영 혹은 뇌 자기 공명 영상 상 두뇌 위축이나 경도의 뇌실 주위 연화 이외에는 두뇌 병변이 없으며, 4) Hachinski 허혈 척도(Rosen 등 1980)상 4점 미만으로 뇌 혈관성 장애 및 허혈성 병변을 배제할 수 있었던 경우 중 협조적으로 뇌파 검사를 시행할 수 있었던 3명을 최종 대상으로 하였다.

정상 노인 대조군은 대전광역시 소재 한 지역 사회 노인회 회원 중 65세 이상이며 정신과 전문의가 간단한 면담을 통하여 치매의 임상 진단을 배제할 수 있었고 한국어판 간이정신상태검사 점수가 25점 이상인 건강한 노인 3명이었다.

양 군에서 1) 기타 심각한 신경학적 질환이나 내과적 질환에 이환 중인 사람, 2) 두뇌 발달에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각되

는 발달 이상이 있는 사람, 3) 정신질환이나 약물 남용의 과거력이 있는 사람 및 4) 의식 소실이 동반되었던 뇌손상을 받았던 사람, 5) 뇌파 측정에 영향을 줄 수 있는 약물을 최근 4주 이내에 복용하였던 사람 등은 배제하였다.

2. 뇌파의 측정과 디지털화

뇌파는 국제 10 20 뇌파 측정 체계에 따른 F_3, F_4, F_7, F_8, F_{p1}, F_{p2}, T_3, T_4, T_6, C_3, C_4, P_3, P_4, O_1, O_2의 15개 두피 전극을 사용하여 Nihon Kohden사(Japan)의 모델 EEG - 4421K로 측정하였다. T_5 전극의 신호는 기기 자체의 문제로 인하여 측정하지 못하였다. 시상수는 0.1초, 민감도는 7㎶/㎜, 고주파 여과는 35Hz로 설정하였고 출력 단자는 A_1/A_2의 기준 전위를 사용하였다. 편안하게 누운 채로 눈을 가볍게 감았지만 잠이 들지 못하게 한 채로, 뇌파를 측정하면서 눈으로 관찰하여 비교적 인위파나 잡음이 적고 안정된 상태에서의 뇌파 아날로그 신호를 출력 단자에 연결된 개인용 컴퓨터에 설치한 아날로그 - 디지털 전환기를 통하여 32.678초 동안 500Hz의 표본 추출 속도로 연속적으로 디지털화시키는 프로그램을 이용하여 자료를 수집하였다.

3. 리아프노프 지수(Lyapunov exponent) 계산과 비교

전체 16,384(500Hz×32.678초) 시점의 자료를 가지고 분석하였다. 비선형적 결정론적 역동계는 상호간 비선형적으로 영향을 주는 요인들로 구성된 체계로 이 체계는 그 상태가 시간에 따라 계속 변하므로 역동계라고 일컫는다. 일정 시간 시점에서 이 역동계의 상태가 M 변수에 의해 기술될 수 있다면 이 상태는 M 차원의 " 위상 공간 "에서의 한 시점(벡터)에 의해 표현된다고 할 수 있다. 이러한 시점의 시계열이 위상 공간에 궤적을 형성하는데, 무한 시간 동안에 이 궤적이 그 체계의 위상 공간 중의 어느 일부만을 채운다면 이 일부공간을 " 끌개(attractor) "라고 한다. 이 끌개는 그 체계의 장기간 역동의 지형학적 표출이라고 할 수 있다(McKenna 등 1994).

리아프노프 지수는 끌개 궤적의 평균 발산 혹은 수렴을 예측하는 지수로, 위상 공간에서 다른 초기 위치 사이의 작은 거리가 시간이 지남에 따라 얼마나 지수 함수적으로 멀어지면서 발산하는지를 정량적으로 나타낸 것이다. 즉, 끌개 상에 가까이 있는 두 점 사이의 거리를 구한 후 단위시간이 지난 후에 그러한 두 점 사이의 멀어진 거리와의 적당한 관련비를 계산하는 작업을 궤적 위의 모든 점에서 반복하여 평균치를 구해 리아프노프 지수를 산출한다. 이는 최대치인 최대 리아프노프 지수(이하 L_1)부터 최저치인 L_n까지 구해지며 n은 그 위상 공간의 지형학적 차원과 일치한다. 발산하는 역동계에서는 모든 리아프노프 지수의 합은 0보다 작으며, 적어도 하나 이상의 양수인 리아프노프 지수를 갖는다면 그 체계는 초기 조건에 민감하게 의존적이므로 카오스계라고 할 수 있다. 본 연구에서는 L_1을 두 인접점간의 초기 벡터 거리와 일정 확장 시간 경과 후에 진행된 거리를 측정하는 Wolf 알고리듬을 약간 변형하여 한국과학기술원 물리학과 센서공학 연구실에서 제작한 소프트웨어를 이용하여 계산하였다. 이상의 알고리듬의 기본 개념과 계산 과정에 대하여는 저자들의 다른 연구(Jeong과 Kim 1997)에 잘 기술되어 있다.

알쯔하이머형 치매군과 대조군 사이의 L_1 비교를 각 전극마다 시행하였고, 각 전극을 Kahn 등(1993)의 해부학적 위치 분류에 따라 전두부(F_{p1}, F_{p2}, F_3, F_4), 측두부(F_7, F_8, T_3, T_4, T_6), 중앙부(C_3, C_4) 및 후두부(P_3, P_4, O_1, O_2)의 네 부위로 나누어 각 부위의 L_1 값의 합 사이에 차이가 있는가를 조사하였다. 전체 전극을 좌측과 우측으로 나누어 두 군 사이에 차이가 있는지도 알아보았다.

통계 분석은 SPSS를 이용하여 전산 처리하였으며 모든 비교는 대상 수가 적어 비모수방법인 Mann - Whitney U - Wilcoxon rank sum W 검정을 시행하였고 유의수준은 $p<0.05$로 설정하였다.

결　　과

알쯔하이머형 치매군의 평균 연령은 66.7±4.1세, 대조군의 평균 연령은 69.3±3.1세이었으며 양 군 모두 남자 1명, 여자 2명씩이었다. 본 대상의 임상적 자료는 저자들의 다른 연구(채정호 등 1997e)에 자세히 기술되어 있다.

알쯔하이머형 치매군은 전체 15개의 전극 중 C_3(z=1.96, p

Table 1. Comparison of the largest Lyapunov exponents in patients with dementia of Alzheimer's type and control subjects(Mann-Whitney U-Wilcoxon rank sum W test)

Subjects / Lead position	Dementia of Alzheimer's type (N=3)		Control (N=3)		Z	Significance (p)
	Mean	SD	Mean	SD		
Fp_1	8.16	0.18	8.34	0.06	1.53	NS
Fp_2	7.37	0.23	9.47	0.22	1.96	<0.05
F_3	7.85	0.68	8.52	0.32	1.53	NS
F_4	7.55	0.23	9.25	0.44	1.96	<0.05
F_7	7.33	0.09	8.74	0.43	1.96	<0.05
F_8	7.88	0.27	8.34	0.56	1.09	NS
T_3	7.91	0.02	8.43	0.22	1.96	<0.05
T_4	7.42	0.47	8.04	0.24	1.09	NS
T_6	7.46	0.32	7.97	0.01	1.99	<0.05
C_3	8.09	0.19	8.86	0.23	1.96	<0.05
C_4	7.35	0.25	8.62	0.08	1.96	<0.05
P_3	8.35	0.49	8.68	0.54	0.65	NS
P_4	7.56	0.66	8.11	0.02	0.65	NS
O_1	6.57	1.14	8.15	0.55	1.96	<0.05
O_2	7.21	0.79	7.86	0.38	0.89	NS

NS : Not significant

<0.05), C_4(z=1.96, p<0.05), F_4(z=1.96, p<0.05), F_7(z=1.96, p<0.05), Fp_2(z=1.96, p<0.05), O_1(z=1.96, p<0.05), T_3(z=1.96, p<0.05), T_6(z=1.99, p<0.05) 등 8 부위에서 L_1이 대조군보다 유의하게 낮았다(표 1). 두뇌 영역별로는 전두부(z=1.96, p<0.05), 측두부(z=1.96, p<0.05), 중앙부(z=1.96, p<0.05) 및 후두부(z=1.96, p<0.05) 모두 유의하게 알쯔하이머형 치매 환자에서 L_1의 합이 낮았다(표 2, 그림. 1). 좌반구(z=1.96, p<0.05), 우반구(z=1.96, p<0.05) 전극의 합과 전체 전극의 합(z=1.96, p<0.05)의 L_1도 알쯔하이머형 치매군에서 유의하게 낮았다(표 3).

Table 2. Comparison of summation of the largest Lyapunov exp-onents in patients with dementia of Alzheimer's type and control subjects by topographic distribution (Mann-Whi-tney U-Wilcoxon rank sum W test)

Subjects / position	Dementia of Alzheimer's type (N=3)		Control (N=3)		Z	Significance (p)
	Mean	SD	Mean	SD		
Frontal	30.93	0.97	35.59	0.57	1.96	<0.05
Temporal	38.01	0.72	41.42	1.09	1.96	<0.05
Central	15.44	0.39	17.48	0.16	1.96	<0.05
Occipital	29.69	2.24	32.80	1.32	1.96	<0.05

NS : Not significant

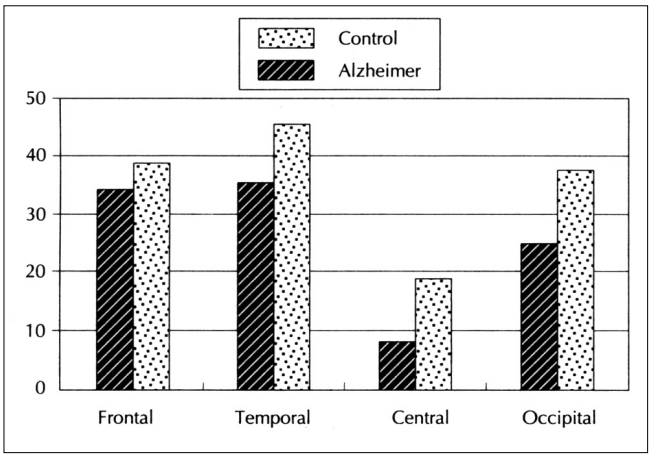

Fig. 1. Summation of the largest Lyapunov exponents in patients with dementia of Alzheimer's type and control subjects by topographic distribution. The largest Lyapunov exponents in the patients with dementia of Alzheimer's type were lower than those of normal elderly controls in all head regions (*p<0.05).

Table 3. Comparison of summation of the largest Lyapunov exponents in patients with dementia of Alzheimer's type and control subjects by hemispheres (Mann-Whitney U-Wilcoxon rank sum W test)

Hemisphere	Dementia of Alzheimer's type (N=3)		Control (N=3)		Z	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Left	54.26	2.42	59.74	1.52	1.96	<0.05
Right	59.81	1.68	67.65	1.19	1.96	<0.05
Total	114.07	3.90	127.39	2.63	1.96	<0.05

고 찰

알쯔하이머형 치매 환자의 뇌파에 대한 연구는 주로 주파수 분석과 지형화 분석을 이용하여 정량화하는 것을 위주로 진행되어 왔다(Dierks 등 1991 ; Signorino 등 1995). 이들 연구에 따르면 이 환자들의 뇌파는 알파파가 느려지며, 미만성의 비교적 낮은 진폭의 불규칙한 세타파 혹은 델타파가 산발적으로 나타나는 특징을 보인다고 한다(Brenner 등 1986 ; Markand 1984 ; Soininen 등 1991). 지형학적으로는 전두부에 델타나 세타 대역의 병적 파장이 출현하고, 후두부에서 정상적인 알파파가 사라지며(Isse 등 1990), 베타파의 빈도가 측두-두정엽에서 감소하는 특징이 있다고 하였다(Mody 등 1991 ; Schreiter-Gasser 등 1993). 치매의 심도에 따라서도 다른 양상을 나타내어 진행된 알쯔하이머형 치매에서는 우세 후두부 주파수가 느려지며 미만성 불규칙 서파가 강화되고 각성도의 변화가 심해진다고 하는 등(Coben 등 1985 ; Penttila 등 1985) 다양한 보고들이 있었다. 그러나 이런 방식의 뇌파분석법으로는 심한 치매는 어느 정도 구별할 수 있었으나, 초기 단계의 치매를 알아내는 민감도가 낮았으며 여타 치매와 구분해내는 특이성도 낮아 크게 유용하지는 못하였다(Soininen 등 1982 ; Soininen 등 1989).

한편 기존의 주파수를 이용하는 선형적 분석과는 다른 새로운 패러다임에 의하여 뇌파를 비선형적으로 분석하려는 다양한 노력이 시도되어, 정상인에서 뿐만 아니라 간질, 치매, 정신분열증 등 다양한 임상 증례에서 뇌파를 비선형 분석한 연구들이 계속되고 있다(Frank 등 1990 ; Koukkou 등 1995 ; Lutzenberger 등 1992 ; Pijn 등 1991 ; Stam 등 1995). 이들 연구에서는 주로 뇌파 신호의 차원성을 조사하였는데(Mayer-Kress와 Layne 1987), 뇌파 신호에서 이렇게 상관차원이 계산되고 일정한 비정수 값이 나온다는 것은 뇌파가 카오스적 신호라는 증거가 될 수 있다고 주장하였다(Gallez와 Babloyantz 1991). 이외에도 뇌파는 주기적인 신호성분이 있으면서 돌발파가 출현하는 성질이 있고 진폭이 주파수에 따라 변하며 신경세포라는 비선형적인 소자들로 구성되어 있으므로, 카오스적 신호이기 위한 필요조건을 만족하고 있다고 한다(이재훈 1996). 깊은 수면 상태나 간질 극파가 출현할 때는 차원값이 현저히 떨어지며(Babloyantz와 Destexhe 1986 ; Gallez와 Babloyantz 1991 ; RIschke와 Aldenhoff 1991 ; RIschke와 Aldenhoff 1992), 두뇌 활동 수준이 증가할수록 상관차원이 증가하고(Jansen 1991), 지능 지수가 높은 경우에 차원 복잡성이 증가한다는 연구(Lutzenberger 등 1992) 등을 토대로 하여 높은 차원 상태를 보이는 경우는 그 체계가 복잡한 역동과 높은 자유도를 가지고 있으므로, 보다 많은 정보를

함축하고 있다는 의미라고 해석하여 왔다. 치매 환자군이 파킨슨씨병 환자군과 정상 대조군보다 상관차원값이 낮았다는 보고(Stam 등 1994)와 부검으로 확인된 알쯔하이머 치매 환자들이 대조군이나 알쯔하이머 치매 추정 환자들에 비하여 후두부에서 측정한 프랙탈 차원값이 가장 낮았다는 연구 결과(Woyshville과 Calabrese 1994 ; Woyshville 등 1987)는 뇌파 신호의 차원성이 두뇌의 카오스적 복합성을 설명하는 지수가 되며 이것이 치매 환자에서 저하되어 있다는 것을 의미한다고 하겠다. 본 저자들도 상관차원을 이용하여 알쯔하이머형 치매 환자 뇌파를 비선형 역동 분석하여 이들 두뇌의 카오스적 성상이 저하되어 있다는 것을 확인한 바 있었다(채정호 등 1997e).

한편 정신분열증 환자 뇌파 연구에서 상관차원은 감소하였으나(RIschke와 Aldenhoff 1993), 리아프노프 지수는 증가하였다는 보고(RIschke 등 1995b)가 있었던 것처럼 같은 비선형 분석 척도라 하더라도 이들은 서로 다른 측면을 평가하는 것이어서, 상관차원은 수학적으로 신호의 복잡성을 나타내며, 리아프노프 지수는 궤적의 위상공간 내에서의 발산도를 측정하여 그 계의 유연성을 알 수 있는 척도라는 주장도 있었다(RIschke 등 1995a, b). 따라서 상관차원만 산출하는 것보다는 다양한 카오스적 지표를 산출하여 비교하는 것이 필요할 것이다.

본 연구 결과 알쯔하이머형 치매 환자의 뇌파 신호를 카오스 이론을 응용한 비선형 분석하여 측정한 L_1 값이 8곳의 전극 부위에서 대조군에 비하여 유의하게 낮은 결과를 나타내었다. 그 외의 7부위도 통계적으로 유의하지 않았을 뿐이지 절대수치는 대조군에 비하여 현저히 낮았으며, 각 두뇌 부위별로 합산하여 비교한 결과 모든 두뇌 영역에서 알쯔하이머 치매군이 대조군에 비하여 유의하게 낮은 L_1을 보였다. 이는 알쯔하이머형 치매 환자의 두뇌 역동계의 발산성이 대조군에 비하여 저하되어 있다는 의미로 해석할 수 있다. 즉 이들 뇌파의 상관차원(채정호 등 1997e)과 L_1 모두 대조군보다 낮아 두뇌 비선형 역동의 복잡성과 유연성 모두가 알쯔하이머형 치매군이 대조군에 비하여 저하되어 있다고 할 수 있겠다.

단, 본 연구 결과를 해석할 때에 여러 두뇌 영역에서 측정한 비선형적 지수인 L_1의 평균값을 산출하여 비교하는 방법론에 대한 검토가 있어야 할 것이다. 일반적으로 두피 뇌파는 한 전극에서 6cm^2가 넘는 비교적 넓은 영역의 피질 신호를 동시에 포함하여 측정하게 되므로(Fenton 1986), 상호 다른 의미를 내포한 신호가 상쇄되어 분석될 가능성이 충분히 있다. 그러나 현대의 기술로는, 단순히 측정 전극의 수를 늘리는 것 이외에 이러한 문제점을 극복할 수 있는 방법이 없다는 면에서 향후 새로운 분석 및 평가법이 개발되기까지는 이러한 방식의 분석이 불가피할 것으로 생각된다.

비록 본 연구는 3명씩만을 대상으로 한 예비적 연구였으나, 그간 빈번하게 시도된 차원 복합성을 조사하는 연구(Besthorn 등 1995) 이외에 새로운 비선형 분석법으로 알쯔하이머형 치매 환자의 뇌파를 분석할 수 있다는 가능성을 확인할 수 있었다. 이는 저자들이 사용한 알고리듬이 치매 환자의 뇌파를 비선형적으로 분석하는 데에 상당히 유용하다는 것을 시사하며 비선형적 방법으로 알쯔하이머병의 진단 분류 정확도를 높힐 수 있다는 연구(Pritchard 등 1994)에서와 같이 카오스 이론을 이용한 다양한 뇌파 분석이 실제 임상에서 응용될 가능성이 있다는 것을 의미한다. 또한 향후 알쯔하이머형 치매 이외의 퇴행성 치매와 혈관성 치매 등의 뇌파에서 다양한 비선형 분석을 시행하여 치매 형태에 따른 특징을 비교하는 것이 의미있을 것으로 생각되며 각 분석법이 뇌파 역동의 어떠한 측면을 표현하는 가에 대한 집중적인 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

요 약

치매에서의 뇌파 연구는 주로 주파수 분석과 지형화 분석을 이용하여 정량화하는 것을 위주로 진행되어 왔으나, 이러한 선형적 분석은 뇌파와 같이 복잡한 신호를 분석하는 것에는 한계가 있었다. 최근 새로운 패러다임인 카오스 이론에 근거를 두고 뇌파를 비선형적으로 측정하는 방법이 소개되고 있다.

본 연구는 알쯔하이머형 치매 환자의 뇌파 신호를 최대 양수 리아프노프 지수를 이용하여 비선형적으로 분석하는 것이 가능한 가를 알아보고 그 결과를 대조군과 비교해보기 위하여 시도되었다.

3명의 알쯔하이머형 치매 환자와 3명의 대조군에서 뇌파 신호를 받아 디지털화한 후에 비선형 분석법 중 하나인 최대 양수 리아프노프 지수를 산출하였다.

알쯔하이머형 치매군은 전체 15개의 전극 부위 중 8곳의 전극 부위에서 대조군에 비하여 유의하게 낮은 최대 양수 리아프노프 지수를 나타내었다. 각 두뇌 영역별 및 반구별 분석에서도 알쯔하이머형 치매군이 대조군에 비하여 전 두뇌 영역에서 최대 양수 리아프노프 지수가 유의하게 낮았다.

이에 따라 알쯔하이머형 치매 환자의 뇌파를 비선형적 분석하여 조사한 이들 두뇌의 카오스적 성상이 감소되어 있다는 것을 확인할 수 있었다. 이 결과는 향후 뇌파의 비선형적 분석인 리아프노프 지수 산출이 두뇌 기능을 조사하는 데에 유용한 새로운 방법이 될 가능성이 있다는 것을 시사한다.

중심 단어 : 알쯔하이머형 치매 · 카오스 · 비선형 · 역동 · 뇌파 · 리아프노프 지수.

참고문헌

권용철 · 박종한(1989) : 노인용 한국판 *Mini-Mental State Exam-*

*ination (MMSE-K)*의 표준화. 신경정신의학 *28 : 125-135*

김대진 · 채정호(1996) : 카오스적 분석의 수면 및 기타 신경정신과 영역에서의 응용. 한국수면학회 *1996*년도 추계학술대회 초록집, *pp24-29*

김대진 · 채정호 · 고효진 · 백인호 · 정재승(1997a) : *First positive Lyapunov exponent of the EEG in patients with schizophrenia.* 대한신경정신의학회 *1997*년도 추계학술대회 초록집, *pp118*

김대진 · 채정호 · 임우택 · 고효진 · 김수용(1997b) : 정신분열증 환자 뇌파의 비선형적 역동에 미치는 항정신병 약물의 영향. 대한신경정신의학회 *1997*년도 추계학술대회 초록집, *pp118*

김대진 · 채정호 · 정재승 · 김수용 · 백인호 · 이재훈(1997c) : *A Nonlinear analysis of the EEG in patients with schizophrenia.* 대한정신약물학회 *1997*년도 학술대회 초록집, 서울, 대한정신약물학회, *pp17*

김대진 · 채정호 · 조희수 · 고효진 · 김영인 · 정재승(1997d) : 전기충격요법이 흰쥐 뇌피질전도의 비선형적 역동에 미치는 영향. 대한신경정신의학회 *1997*년도 추계학술대회 초록집, *pp119*

김대진 · 채정호 · 최윤정 · 고효진 · 정재승(1997e) : *Estimation of correlation dimension of the EEG in patients with schizophrenia.* 대한신경정신의학회 *1997*년도 추계학술대회 초록집, *pp59*

김대진 · 채정호 · 황채연 · 고효진 · 백인호 · 김수용(1997f) : 정신분열증 환자 뇌파의 비선형 역동 분석－상호정보를 이용한 예비적 연구. 대한신경정신의학회 *1997*년도 추계학술대회 초록집, *pp117*

김수용 · 배병훈 · 최정미 · 정재승 · 김홍철(1995) : 뇌전위와 카오스. 대한신경정신의학회 제*38*차 추계학술대회 초록집, 서울, 대한신경정신의학회, *pp221-232*

박해정 · 박광석 · 권준수(1995) : 혼돈 이론을 이용한 뇌파 분석에 대한 기초 연구. 생물정신의학 *2 : 257-265*

신철진(1995) : 정신분열증 환자의 뇌파를 대상으로한 혼돈의 정량화. 용인정신의학보 *2 : 166-172*

이재훈(1996) : 뇌파의 비선형 분석을 통한 치매증의 조기진단에 관한 연구. 대전대학교 산업대학원 석사학위논문

이재훈 · 이동형 · 김수용 · 정재승 · 채정호(1996) : 알쯔하이머형 치매에서의 뇌파의 카오스 성질을 이용한 비선형 분석. －리아프노프 지수를 중심으로－ 대한신경정신의학회 제*39*차 추계학술대회 초록집, 서울, 대한신경정신의학회, *pp8*

정재승(1996) : 비선형 분석법을 통한 알쯔하이머 환자 뇌파의 카오스적 성질의 이해. 한국과학기술원 석사학위논문

채정호 · 김대진 · 고효진 · 김광수 · 유태열(1997a) : 정신분열증의 연성 신경학적 징후와 뇌파의 비선형 분석. 대한신경정신의학회 *1997*년도 추계학술대회 초록집, *pp59*

채정호 · 김대진 · 고효진 · 김진희 · 정재승(1997b) : 정신분열증의 양성 및 음성 정신병리와 카오스 이론을 이용한 뇌파의 비선형 분석의 상관성. 대한신경정신의학회 *1997*년도 추계학술대회 초록집, *pp94*

채정호 · 김대진 · 고효진 · 박수아 · 김수용(1997c) : 양성 및 음성 정신분열증 환자에서 리아프노프 지수를 이용한 뇌파 비선형 분석의 차이. 대한신경정신의학회 *1997*년도 추계학술대회 초록집, *pp116*

채정호 · 김대진 · 고효진 · 최성빈 · 정재승(1997d) : 뇌파의 비선형 분석 방법론의 비교. 대한신경정신의학회 *1997*년도 추계학술대회 초록집, *pp117*

채정호 · 김대진 · 정재승 · 김수용 · 고효진 · 백인호(1997e) : 알츠하이머형 치매 환자 뇌파의 비선형 역동 분석－상관차원을 이용한 예비적 연구－. 생물정신의학 *4(1) : 67-73*

최성구 · 김용식(1994) : 뇌파의 프랙탈 차원에 대한 예비연구. 신경정신의학 *33 : 1426-1431*

Babloyantz A, Destexhe A(1986) : *Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. Proc Natl Acad Sci USA 83 : 3513-3517*

Babloyantz A, Salazar JM, Nicolis C(1985) : *Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle. Phys Lett 111A : 152-156*

Besthorn C, Sattel H, Geiger-Kabisch C, Frstl H(1995) : *Parameters of EEG dimensional complexity in Alzheimer's disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 95 : 84-89*

Brenner RP, Reynolds CF III, Ulrich RF(1988) : *Diagnostic efficacy of computerized spectral versus visual EEG analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 69 : 110-117*

Brenner RP, Ulrich RF, Spiker DG, Sclabassi RJ, Reynolds CF III, Marin RS, Boller F(1986) : *Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 64 : 483-492*

Coben LA, Chi D, Snyder AZ, Storandt M(1990) : *Replication of a study of frequency analysis of the resting awake EEG in mild probable Alzheimer's disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 75 : 148-154*

Coben LA, Danziger W, Storandt M(1985) : *A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type : Changes at 1 year and at 2.5 years. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 61 : 101-112*

Dierks T, Perisic I, Frlich L, Ihl R, Maurer K(1991) : *Topography of the quantitative electroencephalogram in dementia of the Alzheimer type : Relation to severity of dementia. Psychiatry Res 40 : 181-194*

Fenton GW(1986) : *Electrophysiology of Alzheimer's disease. Brit Med Bull 42 : 29-33*

Frank GW, Lookman T, Nerenberg MAH, Essex C, Lemieux J, Blume W(1990) : *Chaotic time series analysis of epileptic seizures. Physica D 46 : 427-438*

Gallez D, Babloyantz A(1991) : *Predictability of human EEG : A dynamical approach. Biol Cybern 64 : 381-391*

Gleick J(1987) : *Chaos : making a new science.* 카오스 : 현대과학의 대혁명. *16*판, 박배식과 성하운 역, 서울, 동문사

Isse K, Uchiyama M, Tanaka K, Kuroda A, Kojima T(1990) : *A quantitative EEG study of Alzheimer type dementia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 75 : S65*

Jansen BH(1991) : *Quantitative analysis of electroencephalograms : is there chaos in the future? Int J Biomed Comput 27 : 95-123*

Jeong J, Kim SY(1997) : *Nonlinear analysis of chaotic dynamics underlying the electroencephalogram in patients with Alzheimer's disease. J Korean Physical Soc 30 : 320-327*

Kahn EM, Weiner RD, Coppola R, Kudler HS, Schultz K(1993) : *Spectral and topographic analysis of EEG in schizophrenic patients. Biol Psychiatry 33 : 284-290*

Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA(1994) : *Synopsis of Psychiatry, 7th Ed., Baltimore, Williams and Wilkins*

Khachaturian ZS(1985) : *Diagnosis of Alzheimer's disease. Arch Neurol 42 : 1097-1105*

Koukkou M, Lehmann D, Federspiel A, Merlo MCG(1995) : *EEG*

reactivity and EEG activity in never-treated acute schizophrenics, measured with spectral parameters and dimensional complexity. J Neural Transm 99：89-102

Lutzenberger W, Birbaumer N, Flor H, Rockstroh B, Elbert T (1992)： *Dimensional analysis of the human EEG and intelligence. Neurosci Lett 143：10-14*

Mandell AJ, Selz KA(1992)： *Dynamical systems in psychiatry：Now what? Biol Psychiaty 32：299-301*

Markand ON(1984)： *Electroencephalography in diffuse encephalopathies. J Clin Neurophysiol 1：357-407*

Mayer-Kress G, Layne S(1987)： *Dimensionality of the human electroencephalogram. Ann NY Acad Sci 504：62-87*

McKenna TM, McMullen TA, Shlesinger MF(1994)： *The brain as a dynamic physical system. Neurosci 3：587-605*

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM(1984)： *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease：Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 34：939-944*

Mody CK, McIntyre HB, Miller BL, Altman K, Read S(1991)： *Computerized EEG frequency analysis and topographic brain mapping in Alzheimer's disease. Ann NY Acad Sci 620：45-56*

Penttila M, Partanen JV, Soininen H, Riekkinen PJ(1985)： *Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 60：1-6*

Pijn JP, Van Neerven J, Noest A, Leopes da Silva FH(1991)： *Chaos or noise in EEG signals；Dependence on state and brain site. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 79：371-381*

Pradhan N, Dutt DN(1993)： *A nonlinear perspective in understanding the neurodynamics of EEG. Comput Biol Med 23：425-442*

Pritchard WS, Duke DW, Coburn KL, Moore NC, Tucker KA, Jann MW, Hostetler RM(1994)： *EEG-based, neural-net predictive classification of Alzheimer's disease versus control subjects is augmented by non-linear EEG measures. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 91：118-130*

Pritchard WS, Duke DW, Krieble KK(1995)： *Dimensional analysis of resting human EEG II：Surrogate-data testing indicates nonlinearity but not low-dimensionl chaos. Psychophysiol 32：486-491*

R|schke J, Aldenhoff J(1991)： *The dimensionality of human's electroencephalogram during sleep. Biol Cybern 64：307-313*

R|schke J, Aldenhoff J(1992)： *A nonlinear approach to brain function：Deterministic chaos and sleep EEG. Sleep 15：95-101*

R|schke J, Aldenhoff J(1993)： *Estimation of the dimensionality of sleep-EEG data in schizophrenics. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 242：191-196*

R|schke J, Fell J, Beckmann P(1995a)： *Nonlinear analysis of sleep EEG in depression：Calculation of the largest Lyapunov exponent. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 245：27-35*

R|schke J, Fell J, Beckmann P(1995b)： *Nonlinear analysis of sleep EEG data in schizophrenia：Calculation of the principal Lyapunov exponent. Psychiatry Res 56：257-269*

Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A(1980)： *Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementia. Ann Neurol 7：486-488*

Schreiter-Gasser U, Gasser T, Ziegler P(1993)： *Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease：A controlled study. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 86：15-22*

Signorino M, Pucci E, Belardinelli N, Nolfe G, Angeleri F(1995)： *EEG spectral analysis in vascular and Alzheimer dementia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 94：313-325*

Soininen H, Partanen VJ, Helkala EL, Riekkinen PJ(1982)： *EEG findings in senile dementia and normal aging. Acta Neurol Scand 65：59-70*

Soininen H, Partanen VJ, Laulumaa V, Helkala EL, Laakso M, Riekkinen PJ(1989)： *Longitudinal EEG spectral analysis in early stage of Alzheimer's disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 72：290-297*

Soininen H, Partanen J, Pkknen A, Koivisto E, Riekkinen PJ (1991)： *Changes in absolute power values of EEG spectra in the follow-up of Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand 83：133-136*

Stam CJ, Jelles B, Achtereekte HAM, Rombouts SARB, Slaets JPJ, Keunen RWM(1995)： *Investigation of EEG nonlinearity in dementia and Parkinson's disease. Electroenceph Clin Neurophysiol 95：309-317*

Stam CJ, Tavy DLJ, Jelles B, Achtereekte HAM, Slaets JPJ, Keunen RWM(1994)： *Non-linear dynamical analysis of multichannel EEG：Clinical applications in dementia and Parkinson's disease. Brain Topogr 7：141-150*

Wolf A, Swift JB, Swinney HL, Vastano JA(1985)： *Deterministic Lyapunov exponents from a time series. Physica D 16：25-317*

Woyshville MJ, Calabrese JR(1994)： *Quantification of occipital EEG changes in Alzheimer's disease utilizing a new metric：The fractal dimension. Biol Psychiatry 35：381-387*

Woyshville MJ, Zemlan F, Koelliker D(1987)： *The fractal dimension as a quantifier of occipital EEG change in Alzheimer's dementia. Clin Res 5：824A*