

객관적 이명검사 연구를 위한 청성 후기 반응 측정 시스템의 구현

Implementation of an Auditory Late Latency Response Measurement System for Researching Objective Tinnitus Detection Method

박일용*

I. Y. Park

요 약

최근, 동물에 대한 객관적 이명 유무 검사인 GPIAS (gap prepulse inhibition of acoustic startling) 방법이 보고된바 있으나 동물과 달리 큰 자극음에 의한 놀람 반응 (startling response)을 사람에게서 측정하는 것은 어렵기 때문에, 청성 유발 반응과 같은 뇌파 신호를 측정하는 것이 사람 이명 검사법 연구에 보다 적합하다. 본 연구에서는 GPIAS 방법에서 사용하는 gap prepulse 기반의 소리 자극법을 자유롭게 적용할 수 있으며, 청각 심리학적 현상인 이명과 연관된 대뇌 피질 활동을 반영하는 청성 후기 반응 (auditory late latency response, ALLR) 뇌파를 간편하게 측정할 수 있는 청성 후기 반응 측정 시스템을 구현하였다. 또한, 구현된 시스템을 정상 청력을 가진 8인의 피험자에게 적용하는 실험을 통해 gap prepulse 기반의 소리 자극에 의한 청성 후기 반응의 N1-P2 침두치 크기를 측정하였고, gap prepulse에 의한 N1-P2 억제율 현상을 확인 및 평가하였다. 이를 통해, 구현된 청성 후기 반응 측정 시스템이 향후 gap prepulse 소리 자극법에 기반한 객관적 이명 검사법 연구 및 검증 도구로서 이용될 수 있음을 확인하였다.

ABSTRACT

Recently, a method for detecting animal tinnitus objectively, gap prepulse inhibition of acoustic startling (GPIAS) were reported. However, the GPIAS method is difficult to be directly applied to human tinnitus research because measuring repeatedly startling responses evoked by more than 110 dB SPL acoustic stimuli for human is not easy. In this paper, the auditory late latency response (ALLR) measurement system which can measure conveniently evoked potentials involving the information about the brain cortical activity related with auditory psychologic phenomena such as a tinnitus has been implemented. By using the implemented system, 8 persons with normal hearing sense have been experimented to measure N1-P2 amplitudes of ALLRs evoked by gap prepulse based acoustic stimuli. Through the experimental results, the prepulse inhibitions of all the participants' N1-P2 responses have been observed and their characteristics were evaluated. And it is verified that our implemented system can be utilized as a device for researching and evaluating the objective tinnitus detection method in the future study.

Keyword : tinnitus, objective tinnitus detection, gap prepulse inhibition, auditory late latency response

1. 서론

이명은 현재까지 발생 원인과 기전이 완전히 밝혀지지 않은 상태이며, 진단 방법도 이명 환자의 증상 표현에 의존하는 주관적 이명 검사 (subjective tinnitus test) 방법만 존재하기에 이를 대신할 수 있는 객관적 이명 검사 방법 연구에 대한 관심이 높아지고 있다. 특히, 사람이 아닌 동물에 대해 Turner 등은 객관적 이명 유무 검사인 GPIAS (gap prepulse inhibition of acoustic startling) 방법을 발

접 수 일 : 2013.05.25

심사완료일 : 2013.06.19

게재확정일 : 2013.06.24

* 박일용 : 단국대학교 의예과 의공학교실 교수

piyong@dankook.ac.kr (주저자, 교신저자)

※ 이 연구는 2008학년도 단국대학교 대학연구비 지원으로 연구되었음.

표한 바 있다[1]. 이들은 이독성 (ototoxicity) 약물에 의해 이명이 유발된 동물에 대해 그 이명 발생 유무를 소리 자극에 의한 놀람 반응 (startle response)을 통해 객관적으로 판단할 수 있음을 확인하였다[2-3]. 즉, gap prepulse에 의한 놀람 반응의 억제 현상이 정상 동물과는 달리 이명 동물에서는 일어나지 않거나 줄어드는 특징을 이용하였다. 그러나 이러한 방식은 놀람 반응을 얻기 위해 110~120 dB SPL 이상의 큰 음압을 사용해야하며, 소동물의 놀람 반응 움직임 측정하는 것이므로 사람에게 그대로 적용하여 놀람 반응을 측정하기에는 어려움이 있다. 최근에는 이명 환자의 대뇌에서 발생하는 피질전도 (electrocorticography, ECoG), 뇌전도(electroencephalography, EEG), 또는 뇌자도(magneto-electrography, MEG) 측정을 통한 이명 인지 현상 검출 연구들이 시도되었다[4-8]. 하지만, 현재까지 동물에 대한 객관적 이명 검사방법으로 평가받는 GPIAS 측정에서 사용하는 gap prepulse 기반의 소리 자극법을 사람에게 적용하여 청성 유발 전위 반응 (auditory evoked potential response)를 측정한 연구는 아직 보고된바 없다. 특히, gap prepulse에 의한 동물 놀람 반응 억제 현상과 유사하게, 청각 피질 활동을 반영하는 청성 후기 반응 (auditory late latency response, ALLR)에서 gap prepulse가 어떤 영향을 미치는지에 대한 심도 깊은 연구가 필요하다. 하지만, 현재 임상에서 쓰이고 있는 기존 상용의 청성 유발 전위 반응 측정 시스템은 제한된 몇 가지의 소리 자극 패턴 생성 및 측정 알고리즘 방법으로 되어 있어서 객관적 이명 검사 연구에 사용되는 GPIAS용 소리 자극 방법을 적용하는데 어려움이 있다. 또한, 다수의 전극을 사용할 경우, 번거로운 전극의 탈부착과 복잡한 전극 선 연결 등으로 인해 측정에 참여하는 피험자 및 측정자에게 불편함을 주기도 한다.

본 연구에서는 GPIAS 방법에서 사용하는 gap prepulse 기반의 소리 자극법을 포함한 다양한 자극법을 적용할 수 있고, 이명과 같은 청각 심리학적 특성과 연관되는 대뇌피질의 활동을 반영하는 청성 후기 반응을 복잡한 전극선 없이 편리하게 측정할 수 있는 무선 EEG 측정 헤드셋 기반의 청성 후기 반응 측정 시스템을 구현하였다. 또한, 구현된 시스템을 정상 청력을 가진 8인의 피험자에게 적용하는 실험을 통해 gap prepulse에 의한 청성 후기 반응을 획득하였으며, 청각 피질에서 발생하는 대표적 외인성 (exogenous) 반응인 N1-P2 침두치 크기를 대상으로 gap prepulse에 의한 억제율 (inhibition)을 측정하였다. 이를 통해, 구현된 청성 후기 반응 측정

시스템이 이명 환자에 대한 객관적 이명 검사법 연구 및 개발 도구로서 이용될 수 있음을 평가 및 확인하고자 하였다.

2. Gap prepulse 소리 자극법 기반의 청성 후기 반응 측정 시스템의 설계 및 구현

전체 시스템은 그림 1과 같이 PC 기반으로 동작하는 gap prepulse 기반의 소리 자극 생성 및 DAQ (data acquisition) 제어 소프트웨어, EEG 증폭부 및 기록 (logging) 소프트웨어, 소리 자극과의 동기화된 EEG 측정을 위한 전기 절연 분리된 트리거 (trigger) 회로 및 획득된 EEG에 대한 후처리 및 청성 후기 반응 신호 추출 소프트웨어로 구성된다. 생성된 소리 자극 신호는 DAC 포트, 오디오 앰프 및 insert earphone을 통해 피측정자에게 음향 신호로서 인가된다. 또한, 이러한 소리 자극과 청성 후기 반응 측정 신호와의 동기화와 gap 삽입 유무 식별을 위해 서로 다른 펄스 폭을 가지는 측정 trigger 신호를 별도의 DAC 포트 및 전기적 절연 분리 회로를 통해 EEG 측정 장치에 전달되도록 하였다. 측정된 EEG는 무선으로 PC로 전송되어 전극 와이어 없이 편리하게 실시간 저장되며, 저장된 EEG 데이터는 오프라인으로 EEG 후처리 및 청성 후기 반응 신호 추출 과정을 통해, 객관적 이명 검사의 연구 대상이 될 수 있는 gap prepulse에 의한 N1-P2 침두치 크기 억제율을 측정 및 평가 확인하게 된다. 시스템 구현에 사용된 DAQ 장치는 NI사의 PXI-6251이며, EEG 측정을 위해 사용된 장치 및 기록 소프트웨어는 Emotiv사의 EEG neuroheadset과 TestBench이다. 또한, 소리 인가를 위해 사용된 이어폰은 Auditory system사의 3A insert earphone이다.

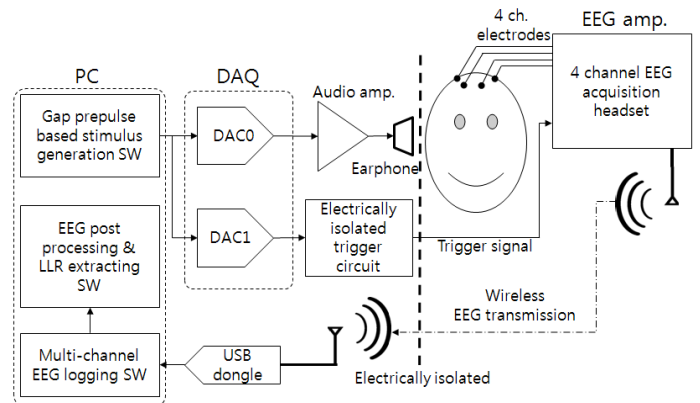


그림 1. 객관적 이명 검사 연구를 위한 청성 후기 반응 측정 시스템의 전체 블록도

2.1 Gap prepulse 기반의 소리 자극 생성 및 DAQ 제어 소프트웨어 구현

동물에 대한 객관적 이명 검사 방법으로 평가되고 있는 GPIAS 측정법은 그림 2에서처럼 2가지의 패턴의 gap prepulse 기반의 소리 자극을 이용한다. 즉, GPIAS 소리 자극은 놀람 반응을 일으키기 위한 주자극 펄스와 이명 신호에 해당하는 배경 잡음, 그리고 주자극 펄스 앞에 위치하는 무음 간격(gap)으로 구성된다. gap은 자극 반복 시 피측정 대상의 학습에 의해 반응이 줄어들 수 있으므로, 무작위적으로 배경 잡음에 첨가되는 것이 특징이다. 또한, 주자극 펄스의 반복 주기도 무작위로 선택되어 주자극 인가 시점을 예측하지 못하도록 한다. 본 연구에서는 이러한 동물에 대한 객관적 이명 유무 검사 방법에서 사용하는 gap prepulse 기반의 소리 자극을 사람에게도 적용할 수 있는 소리 자극 생성 및 DAQ 제어 소프트웨어를 설계 및 구현하였다. 그림 3.(a)와 (b)는 각각 LabVIEW로 구현된 소리 자극 생성 소프트웨어에서 간편하고 자유도가 높은 자극 패턴 조작부 및 생성된 소리 자극 디스플레이 GUI를 보여준다. 구현된 소리 자극 조작부를 통해, 우선 gap prepulse 기반의 다양한 소리 자극 설정이 가능하도록 연구 설계자가 gap과 주자극의 위치, 반복 주기, gap의 무작위 삽입 여부를 결정할 수 있으며, 주자극 및 배경잡음으로는 tone noise, narrow band noise, white noise를 이용할 수 있도록 하였다. 특히, 그림 2와 같은 2가지 종류의 gap prepulse 기반의 소리 자극을 무작위 반복할 경우에도 배경잡음이 일시적으로 끊어지지 않고 연속 출력되도록 하였다. 이는 배경 잡음의 시작 부분이 gap prepulse와 다른 새로운 prepulse로서 작용하여 주자극에 의한 청성 후기 반응에 영향을 줄 가능성을 배제하기 위함이다.

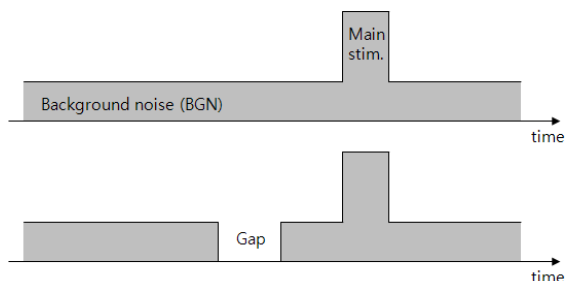
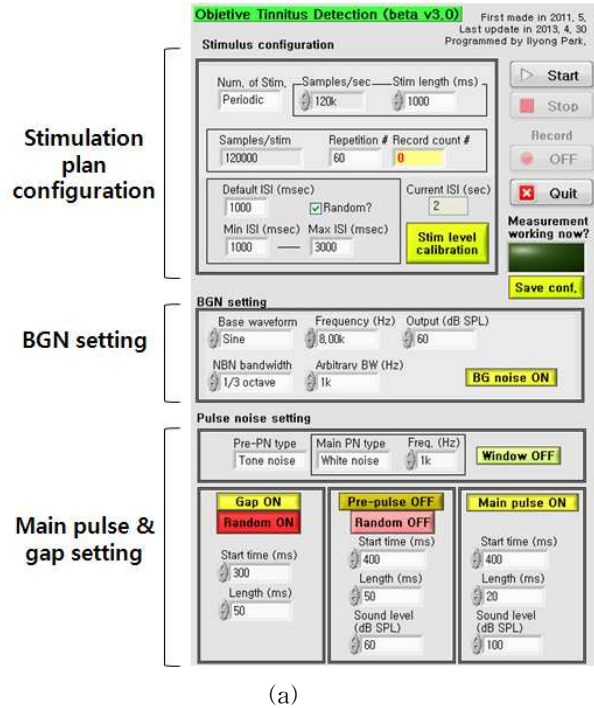
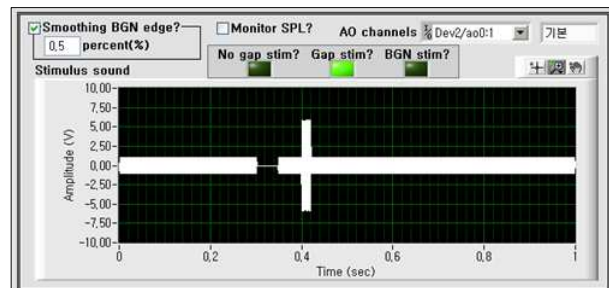


그림 2. 본 구현된 청성 후기 반응 측정 시스템에 적용된 gap prepulse 기반의 소리 자극



(a)



(b)

그림 3. LabVIEW로 구현된 gap prepulse 기반의 소리 자극 생성 및 DAQ 제어 소프트웨어의 (a) 자극 패턴 조작부 및 (b) 생성된 소리 자극 디스플레이 GUI 모습

2.2 EEG 신호 측정 및 청성 후기 반응 신호 추출 소프트웨어의 구현

구현된 본 시스템에 적용된 gap prepulse 기반의 소리 자극에 대한 청성 후기 반응 신호를 획득하는 과정을 그림 4에 나타내었다. 그림 4에서 보듯이, Gap prepulse 기반의 소리 자극 시퀀스가 피험자에게 인가될 때 동시에 각 자극의 시작 시점과 어떤 종류의 자극이 인가되는지를 펄스의 폭으로 알려주는 trigger 신호를 EEG 측정 장치에 입력한다. 이때 단순히 배경 잡음만 인가되는 경우, gap이 없는 자극의 경우, gap prepulse 자극의 경우의 순서로 점차 넓은 폭을 가지게 설계하였다. 이렇게 다른 펄스

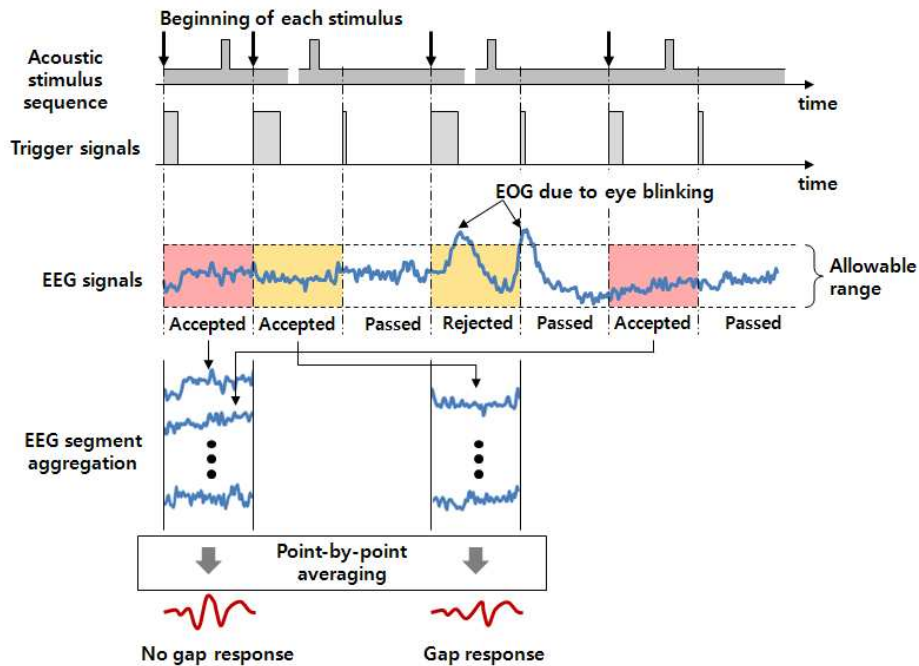


그림 4. Gap prepulse 기반의 소리 자극에 따른 EEG 세그먼트 분류 및 청성후기반응신호 획득 과정

폭을 가진 trigger 신호는 EEG 측정 장치 및 기록 소프트웨어에 의해 별도의 채널 신호로 기록되어 청성 후기 반응 신호 추출 과정에서 gap prepulse 자극과 no gap prepulse 자극에 의한 EEG 세그먼트들을 각각 분리할 수 있는 기준 신호의 역할을 하게 된다. 일단 PC에 기록된 EEG 신호는 그림 5와 같이 본 연구에서 구현된 EEG 신호 후처리 및 청성 후기 반응 추출 소프트웨어에 의해 오프라인으로 처리된다. 먼저, 1Hz부터 30Hz까지의 통과대역을 가지는 6차 버터워스 BPF의 후처리 과정을 통해 EEG 신호의 baseline drift와 high frequency noise를 제거한다. 그 다음, trigger 신호를 이용하여

EEG 신호 세그먼트를 분리할 때, 그림 4에서와 같이 눈감임에 의한 안전도 신호 (EOG)가 실려 허용 크기 범위를 벗어나는 EEG 신호 세그먼트의 경우는 청성 후기 반응 신호 추출 과정에서 제거하게 된다. 최종 분리된 gap prepulse 자극과 no gap prepulse 자극에 의한 EEG 세그먼트들을 샘플 포인트 단위로 평균하여 각각의 대표 파형을 얻어내게 된다.

3. 실험 및 고찰

본 연구에서 구현된 시스템의 성능을 확인하기 위하여, gap prepulse 기반의 소리 자극에 대한 청성 후기 반응 측정 실험을 하였다. 그림 6은 최종 구현된 gap prepulse 기반의 소리 자극에 의한 청성 후기 반응 측정 시스템을 이용한 실제 측정 모습을 보여 준다. 실험에 사용된 gap prepulse 기반의 소리 자극 시퀀스에서 배경 잡음은 1 sec의 폭과 8 kHz, 40 dB SPL의 음압을 가지는 tone noise를 사용하였고, 주자극음 (main pulse)은 배경 잡음 시작 후 400 msec 시점에 시작되고 20 msec 폭과 100 dB SPL의 음압을 가지는 white noise로 구성하였다. gap은 50 msec의 폭을 가지며 주자극음이 시작하기 전 100 msec 위치에 50%의 확률로 삽입되었다.

구현된 시스템을 이용하여 정상 청력을 가진 총 8명의 피험자에 대해 각성 상태를 유지한 상태에서

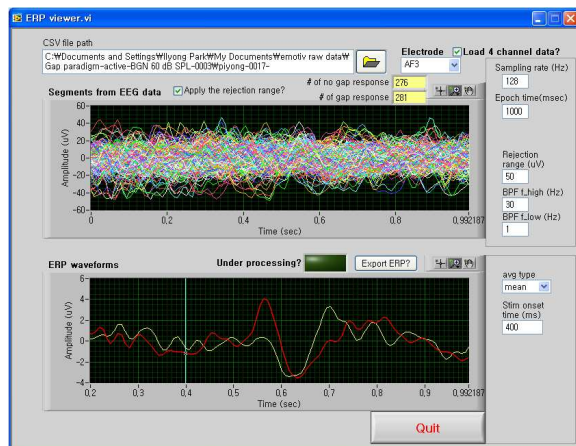


그림 5. LabVIEW로 구현된 EEG 후처리 및 청성 후기 반응 추출 소프트웨어의 GUI.



그림 6. 구현된 gap prepulse 기반의 소리 자극에 의한 청성 후기 반응 측정 시스템을 이용한 실제 측정 모습

각각 약 5분씩의 측정 과정을 총 3회씩 반복 시행하였다. 소리 인가는 왼쪽 귀에 실시하였고, 반대편 귀는 ear plug를 이용하여 외부 소음을 차폐하였다. EEG 측정은 AF3, AF4, F3, F4의 4개 채널을 통해 획득 및 저장되었고, 구현된 후처리 및 청성 후기 반응 추출 소프트웨어에 의해 그림 7과 같이 no gap response와 gap response를 획득하였다. 그림 7의 결과에서 보듯이 모든 실험 참가자들에서 N1-P2 침두치가 확연하게 측정이 되었으며, 공통적으로 no gap response의 N1-P2 침두치가 gap response의 그것보다 크게 측정되었다. 임상적으로 약 100msec 전후에서부터 발생이 시작되는 청성 후기 반응 중 N1-P2 파는 청각 피질에서 발생하는 외인성 (exogenous) 반응으로서 소리 자극의 세기, 속도 등의 물리적 특성에 영향을 받는 것으로 알려져 있다[7]. 그러므로 동일한 주 자극임에도 청성 후기 반응의 N1-P2 파가 서로 다르게 나오는 것은, GPIAS 발생 기전 가설[1-3]과 유사하게, gap prepulse가 청각 피질에서의 주 자극 신호 처리에 영향을 끼치는 것으로 판단되며 이에 대한 추가적 검증 연구가 필요하다. Gap prepulse에 의한 청성 후기 반응의 N1-P2 침두치 억제율 (gap prepulse inhibition, gPPI)을

$$gPPI = \frac{N1P2_{no\ gap} - N1P2_{gap}}{N1P2_{no\ gap}} \times 100 (\%) \quad (1)$$

와 같이 정의하였다. 여기서, $N1P2_{no\ gap}$ 및 $N1P2_{gap}$ 은 각각 no gap 자극 및 gap 자극에 의한 N1-P2 침두치를 나타낸다. 그림 8의 결과에서처럼, 각성 상태가 유지된 상태의 모든 피험자들에게서 평균 $43 \pm 8.7\%$ 의 억제율을 보였다. 서 등은 이명 환자의 경우 이명 소리와 유사한 배경 잡음에 삽입된 200 msec의 gap prepulse 인식율이 정상인에 비해 유의

한 수준으로 떨어짐을 보고하였다[8]. 따라서 이명으로 인해 gap prepulse를 잘 인식하지 못하여 no gap 자극과 gap 자극이 혼동되거나 구별되지 못하는 이명환자들에게 있어서는 gap prepulse가 청각 중추에서의 주 자극 (main pulse) 신호 처리에 끼치는 영향이 줄어들 것으로 추측된다. 향후, gap prepulse 소리 자극법에 기반한 객관적 이명 검사법의 검증을 위해서는 임상 실험을 통해 gap prepulse에 의한 N1-P2 침두치 억제율을 조사하여 이명환자와 정상인 간의 차이를 비교하는 연구가 필요하다.

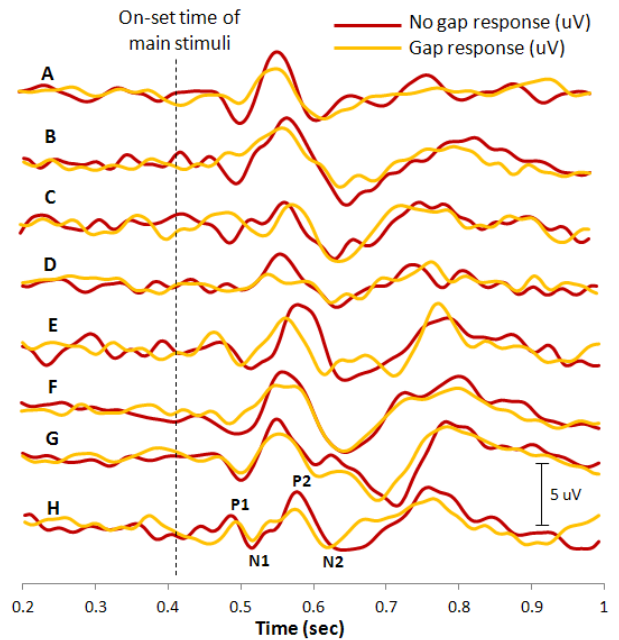


그림 7. 구현된 시스템을 이용하여 획득한 gap prepulse 기반 소리 자극에 따른 청성 후기 반응 파형 결과 (A~H: 8명의 정상 청력 실험 참가자)

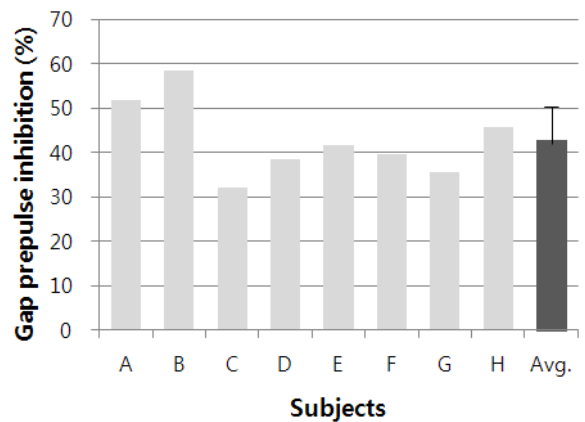


그림 8. Gap prepulse에 의한 청성 후기 반응의 N1P2 크기 억제율 (gap prepulse inhibition) 결과

4. 결론

본 연구에서는 동물에 대한 객관적 이명 존재 유무 검사인 동물 놀람 반응 측정법에서 사용하는 gap prepulse 기반의 소리 자극법을 적용하여 객관적 이명 검사법 연구 및 개발 도구로서의 청성 후기 반응 뇌파 측정 시스템을 구현하였다. 구현된 시스템은 기존의 청성 유발 측정 장치와는 달리 무선 EEG 헤드셋을 이용하여 간편하게 EEG를 측정할 수 있으며, 다양한 소리 자극 설계가 가능하도록 설계되었다. 구현된 본 시스템과 gap prepulse 기반의 소리 자극법을 이용하여, 8인의 정상 청력 피험자에 대한 청성 후기 반응 측정 실험을 실시하였으며, 전형적인 N1-P2 반응 신호를 획득할 수 있음을 확인하였다. 특히, 모든 피험자에게서 동물 놀람 반응 억제 현상과 유사하게 gap prepulse에 의해 N1-P2 첨두치가 억제됨을 확인 및 평가하였다. 이로써, 구현된 청성 후기 반응 측정 시스템이 이명 환자에 대한 gap prepulse 소리 자극법에 기반한 객관적 이명 검사법을 연구 및 검증하는 도구로서 이용될 수 있음을 확인하였다. 향후, 각성 정도, 배경 잡음의 크기, gap의 위치, 주 자극음의 종류 및 세기에 따른 N1-P2 첨두치 억제율의 변화 실험을 통해 최적 소리 자극 조건을 찾는 연구가 필요하며, 추가적인 임상시험으로 이명 환자에 대한 gap prepulse N1-P2 억제율을 측정하여 본 논문에서 구현된 시스템을 이용한 객관적 이명 검사의 가능성을 검증하는 것이 기대된다.

참 고 문 헌

[1] Turner J.G., Brozoski T.J., Bauer C.A., Parrish J.L., Myers K., Hughes L.F., and Caspary D.M., "Gap Detection Deficits in Rats With Tinnitus: A Potential Novel Screening Tool.", Behavioral Neuroscience, Vol. 120, No. 1, pp. 188-195, 2006.

[2] Turner J.G., Parrish J.L., "Gap Detection Methods for Assessing Salicylate Induced Tinnitus and Hyperacusis in Rats.", American Journal of Audiology, Vol. 17, pp. 185-192, 2008.

[3] Ralli M., Lobarinas E., Fetoni A.R., Stolzberg D., Paludetti G., Salvi R., "Comparison of Salicylate- and Quinine-Induced Tinnitus in Rats: Development, Time Course, and

Evaluation of Audiologic Correlates.", Journal of Otology and Neurotology, Vol. 31, no. 1, 823-831, 2010.

[4] D. De Ridder, E. van der Loo, S. Vanneste, S. Gais, M. Plazier, S. Kovacs, S. Sunaert, T. Menovsky, and P. van de Heyning, "Theta-gamma dysrhythmia and auditory phantom perception," Journal of Neurosurgery, vol. 114, no. 4, pp. 912-921, 2011.

[5] N. Weisz, S. Müller, W. Schlee, K. Dohrmann, T. Hartmann, and T. Elbert, "The neural code of auditory phantom perception," The Journal of Neuroscience, vol. 27, no. 6, pp. 1479-1484, 2007.

[6] R. R. Llinás, U. Ribary, D. Jeanmonod, E. Kronberg, and P. P. Mitra, "Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography," Proceedings of the National Academy of Sciences, vol. 96, no. 26, pp. 15222-15227, 1999.

[7] 대한청각학회 편, 청각검사지침, 학지사, pp. 189-211. 2008.

[8] 서명환, 이현주, 김준식, 박일용, 정재윤, 오승하, "펄스전 간격에 대한 이명 환자의 심리 음향학적 특성: 객관적인 이명 검사 개발을 위한 예비연구," Korean J. Otorhinolaryngol-Head Neck Surg., vol. 54, no. 1, pp. 48-54, 2011.



박 일 용

1998년 2월 경북대학교 전자공학과 졸업 (학사)

2000년 2월 경북대학교 대학원 전자공학과 졸업 (석사)

2004년 2월 경북대학교 대학원 전자공학과 졸업 (박사)

2004년 3월 - 2008년 2월 경북대학교 의과대학 연구교수

2008년 3월 - 2010년 2월 단국대학교 의과대학 의공학교실 전임강사

2010년 3월 - 현재 단국대학교 의과대학 의공학교실 조교수

관심분야 : 의용전자공학, 생체신호시스템, 이식형 보청기, 난청 및 이명 검사