뇌전증 환자를 위한 발작 예측 기술의 전망

김태준¹, 정기영²

¹아주대학교 의과대학 신경과학교실

²서울대학교 의과대학 신경과학교실

Prospects of Seizure Prediction Technology for Patients with Epilepsy

Tae-Joon Kim, MD¹, Ki-Young Jung, MD, PhD²

¹Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

²Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Received: August 31, 2020

Revised: September 14, 2020

Accepted: September 15, 2020

Corresponding author:

Ki-Young Jung, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Neuroscience Research Institute, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-4988

Fax: +82-2-2072-7424

E-mail: jungky@snu.ac.kr

Epilepsy, which is characterized by recurrent seizures, is a relatively common disorder. For patients with drug-refractory epilepsy, it is necessary to forecast and cope with seizures since they cause accidents and diminish quality of life. Seizure prediction is challenging, but numerous studies have investigated methods of detecting the physical changes preceding seizures. Attempts are being made to use wearable devices to deploy technologies that recognize limb movements or changes in the autonomic nervous system and associated heart rate variability. The most researched field is electroencephalography, with the goal of identifying electrical abnormalities before seizures with high sensitivity through deep learning models. If we overcome the limitations of practical applications, seizure prediction technology will change the paradigm of epilepsy treatment.

Keywords: Seizure; Epilepsy; Prediction

뇌전증의 특성

인간의 뇌는 수백억의 뇌세포들과 수백조의 시냅스 연결로 작동하는 매우 복잡한 기관이다. 뇌는 신체가 움직이고 느끼는 것을 관장할 뿐만 아니라 의식을 지배하고 감정과 언어, 기억과 같은 사고를 담당하는 중추이기도 하다. 또한 뇌는 신체의 여러 장기와 다양하게 연결되어 있어 심장, 폐, 위장관의 운동을 조절한다. 뇌세포는 전기 신호를 서로 전달하며 다양한 기능을 하는데, 간혹 일부 뇌세포들에서 비정상적인 발작파 또는 뇌전증모양방전(epileptiform discharge)이 발생하면 발작(seizure)이 일어나게 된다.

뇌전증은 반복적인 뇌전증 발작을 특징으로 하는 신경계 질환

이다. 뇌전증 발작의 양상은 환자에 따라 다양한데 크게 부분 발작과 전신 발작으로 나뉘며, 비정상적인 움직임이나 이상 감각부터 비현실적인 생각과 의식 소실까지 다양한 증상이 나타난다. 발작파가 발생하는 뇌의 부위가 원래 담당하고 있던 기능에 영향을 주어 발작이 다양한 형태로 나타나는 것이다.

뇌전증의 국내 유병률은 1,000명 중 3.84명으로, 비교적 흔한 질환이다.¹ 특히 혈관성 질환과 퇴행성 질환이 흔한 노인 인구에서 뇌전증의 발생률이 높다.² 빠른 속도로 고령화 사회에 진입하는 우리나라에서 뇌전증의 유병률은 계속 증가할 것으로 보이며 이에 따른 사회·경제적 손실도 증가할 것이다. 뇌전증 환자에서 약물로 발작이 잘 조절되는 경우 이와 같은 손실이 예방되지만 그렇지 않은 경우, 즉 항경련제를 복합적으로 투여해도 발작이

조절되지 않는 약물 난치성 뇌전증에서는 많은 사회적 비용이 든다.³ 따라서 뇌전증 발작에 대한 적극적인 대처가 필요하다.

뇌전증 발작의 특성과 예측 가능성

뇌전증 발작의 특징은 예측이 어렵다는 것(unpredictability)이다.⁴ 간헐적인 뇌전증 발작이 발생하기 전에 환자가 느끼는 전조 또는 단순 부분 발작은 불확실하며 모든 환자에서 발생하는 것도 아니다. 사전 징후가 짧거나 분명하지 않은 경우 또는 사전 징후 없이 발생하는 발작은 대처가 어려워 위험한 상황을 유발할 수 있으므로, 뇌전증 환자는 일상 생활에 큰 어려움이 겪고 만성적인 불안감에 시달리기도 한다. 뇌전증 환자가 발작으로 인해 일상 생활에서 주로 마주치는 위험은 단순히 낙상이나 골절, 요리 중 화상과 같은 부분적인 신체적 손상에서부터 교통사고나 익사와 같은 큰 사고로 이어지는 경우도 있다. 이러한 발작을 미리 알 수 있다면 위험한 상황이나 사고를 방지할 수 있을 것이다. 또한 발작 이후 정상적인 인지기능으로의 회복에는 수 시간에서 수일이 걸려 일상생활에 많은 지장을 준다. 따라서 발작을 예측(seizure prediction)하는 기술이 필요하며 이에 대한 연구가 중요하다 하겠다.

뇌전증 환자에서 발생하는 발작을 예측하는 것은 겉으로 드러나는 분명한 발작 직전의 변화를 확인하는 것이다. 또는 발작 초기의 상태 변화를 감지하여 전신적 발작으로 진행하기 전에 경고하는 것도 넓은 범주에 포함할 수 있다. 따라서 발작을 예측하기 위해서는 뇌전증 발작의 형태와 특성을 주의 깊게 살펴보는 것이 도움이 된다. 뇌전증 발작에서 발생하는 신체의 변화에서 감지 가능한 것으로는 (1) 겉으로 보이는 신체의 변화는 근육의 변화에 기인하는데, 근육이 뻣뻣해지거나 떨리는 경우가 전형적이며 근력이 오히려 소실되거나 또는 자동증이라고 부르는 이상 행동도 흔하고, (2) 겉으로 보이지 않는 신체 장기의 변화로는 자율신경계의 변화로 맥박과 혈압의 변동이 가능하며, (3) 발작의 원인인 뇌의 전기적인 이상 방전과 그에 따른 뇌 혈류 변화 또는 전기화학적 변화가 발생한다. 이러한 변화를 감지하는 기술을 이용하여 뇌전증 발작을 예측할 수 있다.

발작 예측 기술의 현황

발작에서 겉으로 드러나는 신체의 움직임으로는 주로 사지의 움직임을 감지하여 발작을 초기에 경고하는 방법을 이용한다. 피부 근전도(surface electromyography)를 삼각근에 부착했을 때, 민감도 100%와 24시간 내 오탐지율(false detection rate, FDR) 1 번으로 발작을 잘 감지하였다.⁵ 핸드폰이나 스마트 밴드에 주로 이용하는 가속계(accelerometry)를 이용하였을 때, 간대 발작은 잘 구분되었으나 강직 발작이나 움직임의 변화 없이 의식 변화

만 있는 발작은 감지하기 어려웠다.⁶ 이러한 움직임 감지 기술은 보통 발작이 발생하고도 10초 이상 경과한 후 발작을 감지하기 때문에 진정한 의미의 발작 예측으로 보기는 어렵다.

발작 발생 전에 신체 장기의 변화로 발작을 예측하는 데에는 자율신경계 변화와 그에 따른 맥박의 변동을 감지하는 기술이 주로 쓰인다. 이는 뇌전증 발작 전에 뇌의 변화가 심장 박동을 조절하는 자율신경계에 영향을 주기 때문이다. 15명의 환자에서 38개의 다양한 종류의 발작 이전 15분 동안의 심전도에서 계산한 심박 변이(heart rate variability, HRV)를 기계학습(machine learning) 방법 중 서포트 벡터 머신(support vector machine, SVM)으로 분석한 결과 발작 예측 민감도가 89%였으며 FDR은 시간당 0.41였다.⁷ 심전도를 측정하는 착용 가능한 장치(wearable device)를 이용해 HRV의 이상을 파악하는 연구도 비슷한 정도의 정확도를 보였다.⁸ 맥박 외에 자율신경계의 변화를 이용하는 방법으로 피부 전기활동(electrodermal activity)을 측정하는 착용 가능 장치도 출시되었으나 아직 발작의 예측보다는 감지에 머무르고 있다.⁹

발작 예측과 관련하여 가장 활발하게 연구가 이루어지는 검사 방법은 뇌파로, 발작의 원인인 뇌의 전기적인 이상을 감지하는 검사법이다. 일반적인 뇌파 검사인 두피 뇌파 검사뿐만 아니라 두개 내 뇌 표면 또는 뇌 삽입 전극을 이용한 뇌파 검사도 발작 예측에 활용된다. 두개 내 검사는 미세 전류도 측정이 가능하며 잡음이 적기 때문에 발작 전 상태의 뇌파 변화를 감지하는 데에 더욱 민감하다. 두피 뇌파와 두개 내 뇌파로 공개되어 널리 활용되고 있는 자료가 각각 보스턴 어린이병원 데이터 세트(dataset)와 독일의 프라이부르크 대학병원(University Hospital of Freiburg) 데이터 세트다.^{10,11} 뇌파는 시간에 따른 반복적인 변화로 나타나기 때문에 뇌파 데이터는 시간-주파수 대역의 특징을 추출하며(time-frequency feature extraction), 2010년대 들어 사용되는 분석 방법은 딥러닝(deep learning)을 포함한 기계학습이 대부분이다. SVM뿐만 아니라 딥러닝 방법인 합성곱 신경망(convolutional neural network, CNN)이나 장단기 메모리(long short-term memory)를 이용한 발작 예측 방법은 80%-100%의 민감도와 0.03-0.20/hour 정도의 FDR을 보였고, 정확도는 두피 검사보다 두개 내 검사가 월등하게 높았다.¹²⁻¹⁴ 데이터 세트가 아닌 일상생활을 하는 실제 환경에서 뇌파를 이용한 발작 예측 시험은 아직까지 한 개의 연구 밖에 없었다.¹⁵ 2013년 호주 멜버른의 임상시험에서 두개 내 전극을 이용한 휴대용 뇌파 검사 장치에서 수개월간 발작 예측을 시도하였는데, 15명 중 11명의 환자에서는 65%-100%의 발작 예측이 가능했지만, 발작 예측 알고리즘이 제대로 작동하지 않는 경우가 3명이었고 임상적인 효과가 크지 않아 연구가 조기 종료되었다. 이는 아직 뇌파를 이용한 발작 예측의 임상 적용에 한계가 있음을 보여주는 것으로 해석할 수 있겠다. 이러한 발작 예측 기술의 현황을 Table 1로 정리하였다.^{5-7,9,12-17}

Table 1. Modalities and representative studies for seizure prediction

Preictal change	Modality	Advantage or disadvantage	Study (year)	Sensitivity (%)	FDR (/hr)
Movement	Surface EMG	Restricted to seizures with a motor component	Conradsen et al. ⁵ (2012)	100	0.04
	Accelerometer	Detection of seizure after onset	Nijssen et al. ⁶ (2005) Beniczky et al. ¹⁶ (2013)	48 89.7	NA 0.008
Autonomic nerve system	Heart rate: HRV	Muscle artifacts	Billeci et al. ⁷ (2018)	89.1	0.41
	Electrodermal activity	Detection of seizure after onset	Regalia et al. ⁹ (2019)	92–100	0.01–0.04
Brain electrical activity	Scalp EEG	Muscle or eye artifacts	Zhang and Parhi ¹² (2016)	98.7	0.046
			Truong et al. ¹³ (2018)	81.2	0.16
			Tsiouris et al. ¹⁷ (2018)	100	0.02–0.11
			Daoud et al. ¹⁴ (2019)	99.6	0.004
	Intracranial EEG	High sensitivity due to reduced artifacts	Zhang and Parhi ¹² (2016)	100	0.032
			Truong et al. ¹³ (2018)	81.4	0.06
	Intracranial EEG, prospective study	Insertion-related adverse events	Cook et al. ¹⁵ (2013)	65–100	NA

FDR, false detection rate; EMG, electromyography; HRV, heart rate variability; EEG, electroencephalography; NA, not applicable.

마지막으로 뇌전증 발작이 주기성을 갖는다는 임상적 특성을 참고하여 발작 예측 기술의 정확도를 높일 수 있다. 주로 수면 중 발생하는 형태 등, 발작이 일정 시간에 발생하는 경우가 있다. 기존의 발작 예측에 이러한 주기적인 특성을 함께 고려하면 간단한 분석만 추가해도 정확도를 높일 수 있음이 알려졌다.¹⁸ 발작 간기의 발작과도 주기성을 갖고 변동하며 이러한 발작파의 주기성을 이용하여 발작을 예측할 수도 있다.¹⁹ 여성의 경우 호르몬 변화나 생리 주기에 맞추어 발작이 발생하는 경우도 있고, 한 번 발생한 발작은 연속적으로 발생하는 점도 함께 활용 가능하다.⁴

뇌전증 발작 예측의 국내 연구

기존의 데이터 세트만으로는 결과 해석에 한계가 있으며 이를 극복하기 위해 발작 예측 알고리즘을 정제되지 않은 뇌파 데이터 세트에 적용하는 것이 중요하다. 따라서 저자들이 함께 참여한 연구에서는 서울대학교병원 뇌파 데이터 세트를 함께 이용하여 발작을 감지하고 예측하는 연구를 시행하였다. 발작을 감지하는 CNN 알고리즘을 이용했을 때, 보스턴 어린이병원과 서울대학교병원의 데이터 세트가 각각 80.6%와 89.2%의 민감도, 그리고 91.7%와 91.9%의 높은 특이도를 얻었다.²⁰ 다음으로 발작 30분 전 구간에서 CNN 알고리즘을 이용해 발작을 예측했을 때, 보스턴 어린이병원과 서울대병원 데이터 세트는 각각 민감도 85.92%와 73.84%였고, FDR은 각각 0.065/hour, 0.86/hour였다.²¹

뇌전증 발작에서 신경세포의 흥분도가 비정상적으로 변하면서 뇌세포막의 이온 통로를 통해 이동하는 여러 이온의 변화가 발생하는데 그 중 포타슘 이온(K⁺)의 변화를 측정하는 기술이

최근 발표되었다.²² 발작을 일으킨 생쥐의 뇌에서 고감도 나노센서(nanosensor)를 이용해 포타슘 이온 농도 변화를 동시에 측정했을 때, 부분 발작의 경우 뇌 해마에서 편도체, 대뇌피질의 순으로 순차적으로 이온농도가 증가하는 것을 관찰했다.

발작 예측 기술의 한계점과 전망

앞서 기술한 발작 예측 기술 중 실제 임상에서 널리 쓰이는 것은 아직 거의 없는데 이는 실용화에 제한이 있기 때문이다. 기기의 소형화, 장기간 인체 외 부착이나 인체 내 삽입의 어려움이 원인으로 지적된다. 앞서 설명한 두개 내 뇌파 임상시험의 경우 15명의 대상자에서 11건의 기기 삽입 관련 부작용이 발생했으며 그 중 두 건은 심각한 정도였다.¹⁵ 그리고 FDR이 0.15/hour를 넘는 경우는 임상적으로 활용되기 부적절한데, 현재까지의 기술은 아직 이에 미치지 못하는 경우가 많다.⁴ 또한 환자별로 발작 양상이 다른 점도 범용적인 기술에 한계가 된다.

이러한 한계점을 극복하기 위해서는 기계학습 방법의 적절한 적용, 빅데이터(big data)의 수집, 새로운 소재의 개발과 함께 협업 연구를 통한 임상시험이 필요하다. 서울대학교병원 뇌파 데이터 세트에서 안구운동을 독립성분 분석 방법으로 제거하면 FDR이 0.522/hour로 감소하는 것을 확인하였고 이는 발작 예측에 잡음 제거 등의 다양한 전처리가 필요할 수 있음을 의미한다.²¹ 기계학습 방법을 생체신호 데이터에 적용하는 방법은 단순하지 않으며 전처리, 특징 추출, 알고리즘 선택에 많은 경험 요구된다. 또한 기계학습의 성패를 좌우하는 중요한 요소인 데이터 세트의 수집과 확보가 전제되어야 한다. 새로운 소재 개발도 도움이 될 수 있는데, 한 예로 맥박의 변화를 감지하는 특수 섬유 소재 셔츠가 발작 예측에 활용될 것으로 전망되고 있고,²³

Fig. 1. Alarm and prevention system based on seizure prediction. An accident can be avoided by sending an alarm before a seizure occurs through seizure prediction technology, and an electrical stimulation treatment or drug administration system that can prevent the occurrence of a seizure will be possible in the future. EEG, electroencephalography; EMG, electromyogram; ECG, electrocardiogram; DBS, deep brain stimulation; RNS, responsive neurostimulation.

최근 일본에서는 이러한 셔츠가 개발되어 시제품이 공개되기도 하였다. 마지막으로 발작 예측은 신경과학, 수학, 물리학, 생물학, 공학, 통계 및 기계학습을 포함한 광범위한 분야의 관심을 끌었던 도전적인 문제로 다양한 학제간 협력이 필요하다. 이러한 기술을 실제 임상에 적용하려는 노력을 지속해야 한다.

발작 예측 장치가 임상에 적용된다면 뇌전증 환자의 치료 패러다임을 획기적으로 개선할 것으로 전망한다(Fig. 1). 발작 예측 장치는 발작 발생을 미리 경고함으로써 환자와 가족의 대처 능력을 개선하고 삶의 질을 높일 수 있다. 장기적으로는 전기 뇌 자극과 같은 신경 조절 기술(neuromodulation), 그리고 약물 투여 장치(drug-delivery device)와 맞물려서 발작 직전 예방적인 치료가 가능할 것이라 기대한다.²⁴

Notes

Conflicts of interest

No potential conflicts of interest relevant to this article was reported.

Author contributions

Conceptualization, Supervision: Jung KY. Conceptualization: Kim TJ. Writing—original draft: Kim TJ. Writing—review & editing: Jung KY.

Acknowledgements

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grants funded by the Korea government (MSIT; Ministry of Science and ICT) (NRF-2017R1A2B2012280, NRF-2017M3C7A1029485, and NRF-2019R1I1A1A01064291). The funding body had no role in the conception, design, conduct, interpretation, or analysis of the study nor in the approval of the publication. We appreciate Woohyun Cho for her contribution to medical illustration.

References

1. Lee SY, Chung SE, Kim DW, et al. Estimating the prevalence of treated epilepsy using administrative health data and its validity: ESSENCE Study. *J Clin Neurol* 2016;12:434-440.
2. Kim DW, Lee SY, Chung SE, Cheong HK, Jung KY; Korean Epilepsy Society. Clinical characteristics of patients with treated epilepsy in Korea: a nationwide epidemiologic study. *Epilepsia* 2014;55:67-75.
3. Begley CE, Durgin TL. The direct cost of epilepsy in the United States: a systematic review of estimates. *Epilepsia* 2015;56:1376-1387.

4. Stirling RE, Cook MJ, Grayden DB, Karoly PJ. Seizure forecasting and cyclic control of seizures. *Epilepsia* 2020 Jul 26 [Epub]. <https://doi.org/10.1111/epi.16541>.
5. Conradsen I, Beniczky S, Hoppe K, Wolf P, Sorensen HB. Automated algorithm for generalized tonic-clonic epileptic seizure onset detection based on sEMG zero-crossing rate. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012;59:579-585.
6. Nijsen TM, Arends JB, Griep PA, Cluitmans PJ. The potential value of three-dimensional accelerometry for detection of motor seizures in severe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:74-84.
7. Billeci L, Marino D, Insana L, Vatti G, Varanini M. Patient-specific seizure prediction based on heart rate variability and recurrence quantification analysis. *PLoS One* 2018;13:e0204339.
8. Yamakawa T, Miyajima M, Fujiwara K, et al. Wearable epileptic seizure prediction system with machine-learning-based anomaly detection of heart rate variability. *Sensors (Basel)* 2020;20:3987.
9. Regalia G, Onorati F, Lai M, Caborni C, Picard RW. Multimodal wrist-worn devices for seizure detection and advancing research: focus on the Empatica wristbands. *Epilepsy Res* 2019;153:79-82.
10. University of Freiburg. Seizure Prediction Project of University of Freiburg [Internet]. University of Freiburg, 2003 [cited 2020 Sep 1]. Available from: <http://epilepsy.uni-freiburg.de>.
11. Shoeb AH. Application of machine learning to epileptic seizure onset detection and treatment [PhD thesis]. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology, 2009.
12. Zhang Z, Parhi KK. Low-complexity seizure prediction from iEEG/sEEG using spectral power and ratios of spectral power. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2016;10:693-706.
13. Truong ND, Nguyen AD, Kuhlmann L, et al. Convolutional neural networks for seizure prediction using intracranial and scalp electroencephalogram. *Neural Netw* 2018;105:104-111.
14. Daoud H, Bayoumi MA. Efficient epileptic seizure prediction based on deep learning. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2019;13:804-813.
15. Cook MJ, O'Brien TJ, Berkovic SF, et al. Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. *Lancet Neurol* 2013;12:563-571.
16. Beniczky S, Polster T, Kjaer TW, Hjalgrim H. Detection of generalized tonic-clonic seizures by a wireless wrist accelerometer: a prospective, multicenter study. *Epilepsia* 2013;54:e58-e61.
17. Tsiouris KM, Pezoulas VC, Zervakis M, Konitsiotis S, Koutsouris DD, Fotiadis DI. A long short-term memory deep learning network for the prediction of epileptic seizures using EEG signals. *Comput Biol Med* 2018;99:24-37.
18. Karoly PJ, Ung H, Grayden DB, et al. The circadian profile of epilepsy improves seizure forecasting. *Brain* 2017;140:2169-2182.
19. Baud MO, Kleen JK, Mirro EA, et al. Multi-day rhythms modulate seizure risk in epilepsy. *Nat Commun* 2018;9:88.
20. Park C, Choi G, Kim J, et al. Epileptic seizure detection for multi-channel EEG with deep convolutional neural network. Paper presented at: 2018 International Conference on Electronics, Information, and Communication (ICEIC); 2018 Jan 24-27; Honolulu. Piscataway, NJ: IEEE, 2018;1-5.
21. Cho K. Epileptic seizure prediction for multi-channel scalp electroencephalogram with 3D-convolutional neural networks [Master's thesis]. Seoul: Hanyang University, 2018.
22. Liu J, Li F, Wang Y, et al. A sensitive and specific nanosensor for monitoring extracellular potassium levels in the brain. *Nat Nanotechnol* 2020;15:321-330.
23. Serhani MA, El Kassabi HT, Ismail H, Nujum Navaz A. ECG monitoring systems: review, architecture, processes, and key challenges. *Sensors (Basel)* 2020;20:1796.
24. Gadhoumi K, Lina JM, Mormann F, Gotman J. Seizure prediction for therapeutic devices: a review. *J Neurosci Methods* 2016;260:270-282.