

應用量化腦波與機器學習於巴金森氏症之診斷輔助與預測

歐陽振森¹，劉立民²，簡靖芳³，林龍昌⁴，董慧萍⁵，邱益鴻⁶

¹ 國立高雄科技大學資訊管理系

E-mail: ouyangcs@nkust.edu.tw

² 高雄醫學大學醫學系神經學科

E-mail: lioulm11@gmail.com

³ 高雄市立大同醫院神經內科

E-mail: jaja3692@gmail.com

⁴ 高雄醫學大學附設中和紀念醫院小兒科

E-mail: lclin@kmu.edu.tw

⁵ 輔英科技大學護理系

E-mail: mt067@fy.edu.tw

⁶ 義守大學資訊工程學系

E-mail: isu6b112@cloud.isu.edu.tw

摘要

本研究針對巴金森氏症腦波預測問題，使用量化腦波與支持向量機、決策樹、極限梯度提升等五個分類器分別建立辨識模型，藉以比較其各自的辨識表現，並找出其中最佳模型。實驗結果顯示腦波相位鎖定值特徵與決策樹的組合可達到最高的分類表現，可以達到準確度 85.00%、AUC 85.00%、敏感度 80.00%、特異度 90.00%。此外，亦透過量化腦波可得知有無認知障礙的巴金森氏症患者，其認知功能區域之功率頻譜密度與大腦連結有顯著差異。本研究結果可以有效地輔助醫師對於巴金森氏症的醫療決策。

關鍵字：巴金森氏症、量化腦波、機器學習、特徵挑選、決策樹。

Abstract

In this study, we employ five classifiers, namely support vector machine, decision tree, and extreme gradient boosting, to construct models for the prediction of EEGs for Parkinson's disease. The prediction results of the above five classifiers are

compared to find out the best model. Experimental results have shown that the decision tree model with phase locking value achieved the highest classification performance, accuracy of 85.00%, AUC of 85.00%, sensitivity of 80.00%, and specificity of 90.00%. In addition, utilized qEEG is found that there are significant differences in power spectral density and brain connectivity in cognitive function regions between Parkinson's disease patients with and without cognitive impairment. The achievement of this study can effectively assist physicians in making medical decisions about Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, qEEG, machine learning, feature selection, decision tree.

1. 前言

巴金森氏症(Parkinson's disease; PD)為一種常見率僅次於阿茲海默症(Alzheimer's disease)的神經退化性疾病(neurodegenerative disorder)，其影響約 1%~2%的全球 65 歲以上人口。巴金森氏症乃是因黑質緻密部(substantia nigra pars compacta, SNp)

中多巴胺神經元(dopaminergic neurons)退化所導致。巴金森氏症為不可逆、無法根治且病情往往隨著年齡增加而快速惡化。若能及早篩檢與診斷，再透過精準監控搭配適當治療，將有助於減緩患者病情惡化趨勢。現今巴金森氏症的診斷主要透過臨床診斷，亦即臨床病史與身體檢查。然而，如何區分典型巴金森氏症(idiopathic Parkinson's disease)與非典型巴金森氏症(atypical Parkinsonian disorders)仍是臨床診斷上一大難題，導致早期階段的誤診率高達20%~30%。此外，臨床上可透過腦部的核磁共振(magnetic resonance imaging; MRI)等相關檢查排除其他疾病以協助診斷。然而這些檢查費用昂貴且設備取得不易，因此尚未普遍成為臨床常規檢查。相較之下，腦電圖(electroencephalogram; EEG)檢查具有非侵入式、高時域解析度、低成本、易設置等等優點，且量化腦電圖(quantitative EEG; qEEG)分析技術相當成熟，越來越多的研究發現 EEG 與巴金森氏症之間的臨床關聯 [2]。若能透過較易普遍施作的 EEG 檢查篩檢出需要進一步進行上述核醫檢查的患者，將有助於精準診斷且節省資源。此外，大部分應用 qEEG 於巴金森氏症診斷是針對 EEG 的單電極時域或頻域特徵進行分析，較少針對 EEG 的連結性(connectivity)，使得難以解釋大腦連結網路與巴金森氏症之間的關聯性。

關於 EEG 與巴金森氏症之間的臨床關聯性探討而言。Geraedts 等人 [1] 回顧了 36 篇相關的文獻，發現 EEG slowing 的顯性頻率(dominant frequency; 4~13Hz)降低、theta power 的增加與整體認知功能障礙(global cognitive impairment)相關。此外，亦認為 EEG 功能性連結與網路分析應有潛力找出巴金森氏症的新生物標記，不過目前相關研究仍然有限。除了臨床關聯探討，EEG 與巴金森氏症之間的分類建模分析亦是另一個重要研究議題，其為建立不同群組之間 EEG 分類模型。Jiao 等人 [2] 納入了健康者、輕度認知障礙患者(mild cognitive impairment; MCI)、阿茲海默症患者，並將每個 EEG 訊號轉換成功率頻譜密度、熵(entropy)與 Hjorth 參數之三種 EEG 單變量特徵，再以支持向量機進行分類建模。Lee 等人 [3] 提出混合型卷積遞迴神

經網路(hybrid convolutional-recurrent neural network)針對 EEG 原始資料進行分類建模。Anjum 等人 [4] 提出採用功率頻譜密度結合線性預測編碼(linear predictive coding)與主成分分析(principal component analysis)進行分類建模。Yuvaraj 等人 [5] 提出利用高階頻譜特性分析(higher-order spectra)，再以 t 檢定(Student's t-test)進行特徵挑選取得重要特徵，最後利用支持向量機進行分類建模。

2. 研究方法

2.1 案例資料收集

本步驟為使用為高雄醫學大學附設中和紀念醫院(高醫)與高雄市立大同醫院神經科門診進行臨床診斷並收案的腦波研究案例，其為招收符合條件之典型巴金森氏症患者(idiopathic Parkinson's disease; NC)、典型巴金森氏症合併輕度認知功能障礙(idiopathic Parkinson's disease with mild cognitive impairment; MCI)的兩個群組之研究案例，並收集其去識別化個人資料(性別、年齡、用藥紀錄)、定期檢查的 EEG recordings。排除條件為無法配合或因其他疾病導致行動不便者，符合收案條件之受測者將由兩位醫師安排進行腦波檢查。腦波檢查亦進行 19 個電極的腦波訊號量測，並經由專業技術員引導與操作，電極擺放位置則是根據國際 10-20 系統作定位，且量測時間約為 20 分鐘。上述研究案例取得符合高醫人體試驗審查委員會所核准的 IRB 案 KMUHIRB-F(I)-20220057 規定進行。

2.2 資料前置處理

本步驟為對每個 EEG recording 依序進行睡眠波段去除(drowsy segment removed)、帶通濾波(band-pass filtering)、陷波濾波(notch filtering)、干擾波移除(artifact removal)等處理，並標註每個處理後 EEG segment 的案例群組標籤，藉以取得已標註 EEG segments 資料集。接著，去除每個 EEG recording 中昏昏欲睡(drowsy)或睡眠(sleep)的 segments 並保留清醒(awake)的 segments。最後，對品質較差的 EEG segment 訊號進行空間樣條內插與獨立成分分析去除眨眼或心跳干擾波。最後，經上述前置處理取得品質較佳之 EEG segments。

2.3 EEG 特徵萃取

本步驟為先分割每個 EEG segment 為多個 EEG epochs，再計算每個 EEG epoch 中各個雙(兩個)電極訊號之間的功能性連結特徵值，最後標註每個雙電極平均特徵向量。首先，以滑動視窗(sliding windows)方式分割每個 EEG segment $ES \in \mathbb{R}^{18 \times T}$ 為多個不重疊且固定長度的 EEG epochs $EP_i, i = 1, 2, \dots, L_3$ ，其中 18 為 EEG monopole 電極訊號個數(不含參考電極)， T 為樣本個數， L_3 為 epochs 個數，滑動視窗長度設為 1 秒，其中視窗之間不重疊。接著，亦計算每個 EEG segment 及其對應的每個 EEG epoch EP_i 的第 k 對電極訊號的多個功能性與有效性連結特徵平均值，藉以取得雙電極平均特徵向量， $\bar{f}_k^m \in \mathbb{R}^{N_{MCF}}$ ，其中 N_{MCF} 為雙電極特徵個數，而 $18 \times 18 = 324$ 為雙電極配對個數。

2.4 EEG 特徵挑選

本步驟為挑選每個 EEG 雙電極特徵資料集中具代表性的特徵，亦是計算每個特徵資料集中兩組巴金森氏症患者之間的統計顯著差異指標，再排除特徵彼此間具有高度相關的特徵，藉以取得具代表性的特徵資料集。首先，Hua 等人 [6] 研究表示模型分類的最佳特徵數 K 應與資料筆數成正比，因此若兩組巴金森氏症患者人數總和為 n ，則建議的最佳特徵數 $K \leq \sqrt{n}$ 。接著，以一位患者 EEG segment 為例，第 c 種連結特徵所對應的共有 324 個雙電極特徵值為 $F_i^{Mc} = \{f_{ik}^{Mc} | k = 1, 2, \dots, 324\}$ 。因此，將由 324 個雙電極特徵值中挑選具代表性的特徵進行模型分類。接著，特徵挑選方法採取 t 檢定計算兩組患者之間各個雙電極特徵的 p -value，並利用 p -value 由小至大重新排序所有雙電極特徵，藉以建立特徵挑選候選池，特徵挑選時乃是遵循以下步驟進行挑選：

- **STEP1(候選者挑選)**: 讀取當前特徵候選池中第一個雙電極特徵，列為當前可被挑選的候選者，同時將候選者放入被挑選的特徵池中。
- **STEP2(相關性分析)**: 利用皮爾森相關性分析(Pearson's correlation analysis)計算當前候選者與其他雙電極特徵之間的相關性。若為高度相關性，則刪除具有高相關性的其他特徵。

- **STEP3(停止條件)**: 重複上述步驟，直到符合預定挑選的特徵數目，則停止挑選。

2.5 診斷模型學習

本步驟為利用上述每位受測者所對應之 EEG 雙電極特徵資料集。接著，再利用支持向量機(support vector machine; SVM)、決策樹(decision tree)、 K 鄰域(k-nearest neighbors; KNN)、自適應提升(adaptive boosting; AdaBoost)、極限梯度提升(extreme gradient boosting; XGboost)五個機器學習分類器分別建立由上述 EEG 雙電極特徵資料集學習 NC 與 MCI 診斷預測模型之學習框架，上述各分類器輸入為 EEG 雙電極特徵向量計算並輸出 NC 與 MCI 類別的機率，並以機率最高的類別為最後診斷預測模型的輸出。最後，利用 accuracy、sensitivity、specificity、auc (area under the receiver operating characteristic curve) 等各分類表現指標評估模型分類結果。

3. 實驗結果與討論

本研究收案共取得 30 位定期檢查的 EEG recordings，亦包含 17 位典型巴金森氏症患者與 13 位典型巴金森氏症合併輕度認知功能障礙，並用以驗證本研究提出的巴金森氏症診斷輔助預測模型的預測推廣能力。此外，取得的 EEG recordings 皆包含 18 個單電極頻道(Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, T3, T4, P3, P4, Pz, T5, T6, O1, O2)，其參考電極為 Cz，取樣頻率為每秒 256 個樣本點。

3.1 EEG 特徵結果與比較

為了解 NC 與 MCI 的 EEG 雙電極特徵向量之間是否存在差異。首先，將 NC 與 MCI 轉換所得的雙電極特徵向量利用資料視覺化方法進行比較。此外，Bin 等人 [2] 利用 EEG 特徵萃取找尋認知障礙 EEG 生物標記，並彙整相關文獻表時有無認知障礙患者相比而言，其不同頻段變化與患者的認知功能有較高的相關性，兩個群組於各頻段對應的趨勢如表一所示。就大腦連結性、大腦功能性連結而言，本研究將 EEG 雙電極特徵所對應之所有雙電極特徵值表示為一個連結圖(connectivity graph)，並呈現在 5 種功率頻譜密度頻段下，各雙

表一 有無認知障礙患者之 EEG 單電極特徵與 EEG 雙電極特徵趨勢[2]。

EEG單電極特徵	頻段	NC	MCI
相對功率 頻譜密度	delta(δ), theta(θ)	降低(↓)	提高(↑)
	alpha(α), beta(β)	提高(↑)	降低(↓)

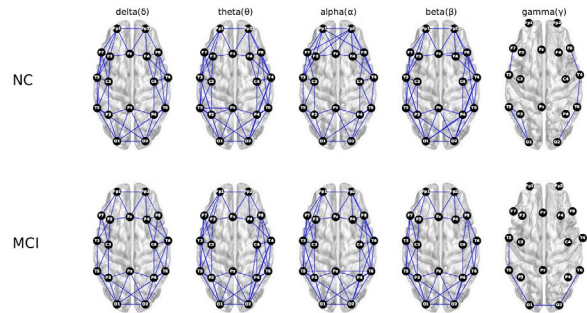
EEG雙電極特徵	NC	MCI
Coherence	提高(↑)	降低(↓)
Phase locking value		

電極特徵的連結強度，如圖一所示。其中橫軸代表 5 種功率頻譜密度頻段，每個子圖中呈現在同一頻段之雙電極訊號之間的連結強度平均值，此連結強度數值介於 0~1 之間，越趨近 1 代表強度越強。因此，若(兩個)電極訊號之間具高連結強度(連結強度 >0.8)，則用連結線將兩個電極連結表示。因版面的限制，本研究僅呈現表現較佳的雙電極特徵結果。圖一為 NC 與 MCI 兩個群組的 EEG 雙電極特徵之 phase locking value 大腦連結圖。就低頻的表現中，MCI 與 NC 於 delta、theta 頻段連結強度沒有明顯差異。就高頻的表現中，alpha 頻段的額葉區域 MCI 相較 NC 連結強度降弱。上述各頻段趨勢與 Bin 等人 [2] 文獻中所描述的 EEG 生物標記有相似表現。

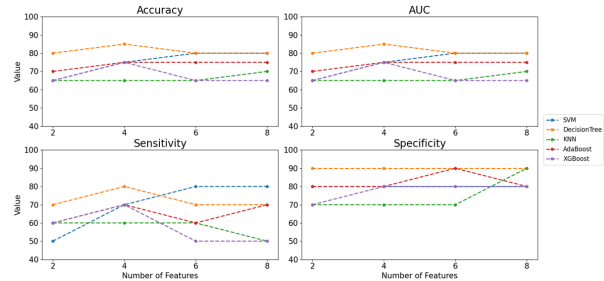
3.2 EEG 特徵結果與比較

為了解不同群組的 EEG 雙電極特徵之診斷預測模型的分類的表現與優越性。首先，本研究採用留一重複抽樣(leave-one-patient-out cross-validation)進行模型訓練與測試。其中外部迴圈用以切割模型訓練與測試資料，共切割為 17 個 folds，每個 fold 中各有 1 位 NC 與 MCI 患者的特徵資料集，其中 MCI 因人數較少不足 17 folds 抽樣，因此剩餘需補足的 4 folds 將由原本 13 位病患隨機挑選 4 個病患補足，藉以達到兩組人數相同；內部迴圈採用 5-fold cross-validation 切割模型訓練與驗證資料，並進行各個分類模型的超參數優化(hyper-parameter optimization)。因此，對於每組超參數組合而言，其為計算內部迴圈中平均測試準確率，則最高平均測試準確率的超參數組合即為最佳超參數組合。

接著，根據文獻[6]將特徵挑選的數量分別設為 2、4、6、8 個進行 EEG 雙電極資料集特徵挑選。因版面限制，本研究僅呈現表現最佳的雙電極特徵分類結果，如圖二所示。其中橫軸代表 4 個特徵挑選數量，縱軸代表各分類表現指標數值，每個子圖分別對應一種分類表現指標為了解不同群組的



圖一 NC 與 MCI 群組的 phase locking value 連結網路之比較圖。



圖二 NC 與 MCI 患者的 phase locking value (gamma 頻段)之各診斷模型分類表現結果。

EEG 雙電極特徵之間的分類結果，其表現最佳為大腦功能性連結 phase locking value 的 gamma 頻段。因版面的限制，本研究僅呈現表現最佳的分類結果，如圖二所示。挑選 4 個特徵時，decision Tree 模型分類表現最佳，可以達到 accuracy 85.00%、auc 85.00%、sensitivity 80.00%、specificity 90.00% 的分類測試表現。最後，由 EEG 資料視覺化方法結果可得知，NC 與 MCI 兩組在不同的功率頻譜密度頻段 EEG 雙電極特徵的認知功能區域的額葉、顳葉區域有顯著差異。此外，本研究利用大腦連結網路 (PLV)，各分類表現指標皆取得超過 80% 的表現。

4. 結論

本研究針對巴金森氏症腦波預測問題，使用量化腦波與支持向量機、決策樹、極限梯度提升等五個分類器分別建立辨識模型，藉以比較其各自的辨識表現，並找出其中最佳模型。實驗結果顯示雙

電極特徵與 decision tree 分類器達到最高的分類表現。此外，亦透過量化腦波可得知有無認知障礙的巴金森氏症患者，其認知功能區域之功率頻譜密度與大腦連結有顯著差異。本研究成果可以有效地輔助醫師對於巴金森氏症的醫療決策。

5. 參考文獻

- [1] V. J. Geraedts et al., “Clinical correlates of quantitative EEG in Parkinson disease: A systematic review,” *Neurology*, vol. 91, no. 19, pp. 871–883, 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000006473.
- [2] B.Jiao et al., “Neural biomarker diagnosis and prediction to mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease using EEG technology,” *Alzheimer’s Res. Ther.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–14, 2023, doi: 10.1186/s13195-023-01181-1.
- [3] S. Lee, R. Hussein, R. Ward, Z. Jane Wang, and M. J. McKeown, “A convolutional-recurrent neural network approach to resting-state EEG classification in Parkinson’s disease,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 361, no. February, p. 109282, 2021, doi: 10.1016/j.jneumeth.2021.109282.
- [4] M. F. Anjum, S. Dasgupta, R. Mudumbai, A. Singh, J. F. Cavanagh, and N. S. Narayanan, “Linear predictive coding distinguishes spectral EEG features of Parkinson’s disease,” *Park. Relat. Disord.*, vol. 79, no. 62, pp. 79–85, 2020, doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.08.001.
- [5] R. Yuvaraj, U. R. Acharya, and Y. Hagiwara, “A novel Parkinson ’ s Disease Diagnosis Index using higher-order spectra features in EEG signals,” *Neural Comput. Appl.*, vol. 30, no. 4, pp. 1225–1235, 2018, doi: 10.1007/s00521-016-2756-z.
- [6] Jianping Hua, Zixiang Xiong, James Lowey, Edward Suh, Edward R. Dougherty, , “Optimal number of features as a function of sample size

for various classification rules,” *Bioinformatics*, pp. 1509-1515, 2005, doi.org/10.1093/bioinformatics/bti171.

6. 誌謝

本研究承蒙行政院國家科學及技術委員會專題研究計畫 NSTC 111-2221-E-992-090-MY3 經費補助，特此致謝。