

황치훈[§], 유재성*, 김종현*[†], 이형철[¶]* 고려대학교 전기전자공학부, [§] 중앙대학교 소프트웨어대학, [¶] 서울대학교 의과대학

joongheon@korea.ac.kr

LSTM-based Prediction of BIS during Infusion of Propofol and Remifentanyl: Research Trends and Improvements

Chihoon Hwang[§], Jaesung Yoo*, Joongheon Kim*[†], and Hyungchul Lee[¶]*Korea University School of Electrical Engineering, [§]Chung-Ang University School of Software, [¶]Seoul National University College of Medicine

요약

본 논문은 마취제 Propofol, Remifentanyl에 대한 환자의 마취정도 예측 연구의 정의를 알아보고 그 동향을 살펴본다. 기존 의학 연구에서 사용하는 수학적 모델 PK-PD 3-compartment 모델보다 딥러닝을 사용한 LSTM-based 모델이 더 높은 정확도를 보였고, 이를 실제로 구현하여 실험을 진행하였다. PK-PD 모델보다 LSTM-based 모델을 사용했을 때 MDAPE가 22% 감소하는 것을 확인하였다. LSTM-based 모델은 추후 마취제에 대한 환자의 반응 연구 및 강화학습 기반 마취제 투여 시스템 연구에 사용될 수 있다.

I. 서론

안정적인 수술을 위해 환자의 고통을 덜어주는 마취작업은 필수이다. 그러나 마취약 투여량을 조절하면서 적정 수준의 마취상태에 도달시키는 것은 쉽지 않다. 마취 정도가 너무 약하면 수술 중 환자가 깰 수 있으며 너무 강해도 수술 후 인지 장애를 동반한 후유증이 발생할 수 있다. 따라서 마취약을 효율적으로 사용하면서 환자가 안정적인 마취 상태에 도달할 수 있도록 하는 마취제 투여 방식이 요구된다. 이러한 투여 방식을 개발하기 위해서는 먼저 마취제 주입에 따른 환자의 마취 정도를 정확하게 예측할 수 있는 환자 모델이 필수적이다.

기존에는 수리적인 PK-PD 모델로 마취제에 따른 환자의 반응을 근사하였으나, PK-PD 모델은 인체의 구조에 대한 수많은 가정을 동반했기에 오차가 크다. 딥러닝 모델은 주어진 데이터 분포에 존재하는 feature를 추출하는데 특화된 모델이다. 따라서 최근 딥러닝 모델을 활용하여 PK-PD 모델을 대체하려는 연구가 진행되고 있다. [1] 본 논문에서는 이러한 연구 동향을 살펴보고, 실험을 통해 PK-PD 모델과 LSTM-based 모델의 성능을 비교한다.

II. 본론

II.I. 이론적 배경

PK-PD 모델. 마취에 따른 환자의 마취 정도는 Bispectral Index(BIS) [2]를 통해 측정한다. 그리고 마취제 주입에 대한 환자의 반응(BIS) 모델은 약동학(Pharmacokinetic, PK)과 약력학(Pharmacodynamic, PD)을 통해 예측한다. 3-compartment PK 모델은 [3] 마취제의 약제가 혈관 조직, 근육 조직, 지방 조직, 그리고 뇌로 확산되며 약효가 나타난다고 가정한다. 각 조직 내의 약제 농도는 일정하다고 가정하고, 각 조직은 인접한 조직과 일정한 비율의 약제를 교환한다고 가정한다. 따라서 약제를 투입함에 따라 시간이 지나면 각 조직 사이의 약제 농도는 동적평형 상태에 도달한다. 이는 4변수 1차 미분방정식으로 표현할 수 있고, 그 수식은 다음과 같다.

[†] 교신저자

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -(k_{10} + k_{12} + k_{13})x_1 + k_{21}x_2 + k_{31}x_3 + u \\ \dot{x}_2 &= k_{12}x_1 - k_{21}x_2 \\ \dot{x}_3 &= k_{13}x_1 - k_{31}x_3 \\ \dot{x}_4 &= k_{14}x_1 - k_{40}x_4 \end{aligned} \quad (1)$$

여기서 k 는 조직 사이의 약제 교환 계수이고, 이는 실험적으로 근사한다. 다른 약물에 대해 각각 다른 k 값이 존재하고, Propofol(PPF)과 Remifentanyl(RFTN)의 계수는 선행 연구 [4] [5]된 바 있다.

뇌에서의 약제의 농도가 환자의 반응에 미치는 정도는 PD 모델을 통해 예측할 수 있다. 뇌에서의 Propofol과 Remifentanyl의 농도를 각각 C_e^{PPF} , C_e^{RFTN} 라고 했을 때, 환자의 반응(BIS)는 다음과 같이 계산된다. [6]

$$BIS = \frac{98.0}{\left(1 + \frac{C_e^{PPF}}{4.47} + \frac{C_e^{RFTN}}{19.3}\right)^{1.43}} \quad (2)$$

LSTM 기반 모델. LSTM-based 모델은 PK 모델, PD 모델을 딥러닝으로 모델링하여 기존 PK-PD 모델이 가진 model complexity의 한계를 해결한다. Virtual PK model은 LSTM(Long short-term memory)으로 대응된다. [7] LSTM은 순환구조로 이루어진 인공신경망으로써 음성이나 문장 등 시계열 데이터를 처리하는데 최적화된 모델이다. LSTM에 PPF와 RFTN 시계열 데이터를 입력으로 넣으면 시간에 따른 hidden state를 예측하며 이는 PK 모델의 compartment와 비슷한 역할을 한다. Virtual PD model은 FNN(Feed-forward Neural Network)로 대응된다. LSTM에서 받은 시간에 따른 state 정보와 환자의 신체정보를 input으로 하여 BIS 값을 예측한다. 이러한 구조로 학습하면서 기존 PK-PD model이 반영하지 못하는 PPF와 RFTN의 시너지 현상과 환자의 신체에 따른 서로 다른 반응을 FNN에서 학습할 수 있다.

LSTM-based 모델은 PK-PD 모델이 반영하지 못하는 feature들을 학습할 수 있으며, PPF와 RFTN이 아닌 다른 약물에 대한 환자 모델에도 적용할 수 있는 확장성을 가진다.

II.II. 실험 구성

전처리. 실측된 BIS값은 노이즈가 심하기 때문에 LSTM-based

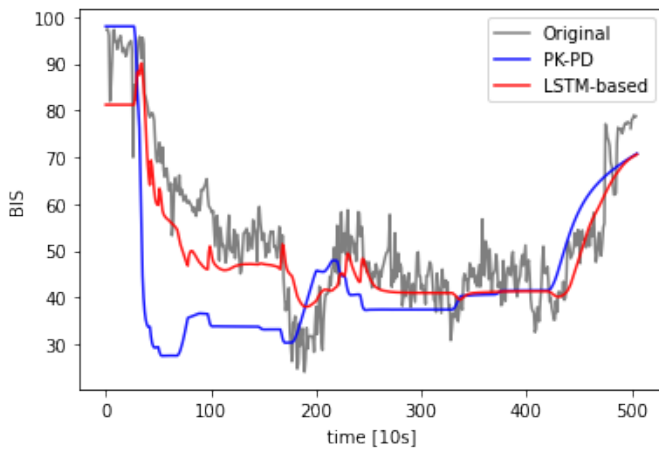


Figure 1: 실제 BIS와 예측된 BIS 예시

	MDPE	MDAPE
PK-PD	2.17	18.88
LSTM-based	-3.34	14.83

Table 1: PK-PD 모델과 LSTM-based 모델 간 Error 비교

모델이 올바른 학습을 할 수 있도록 smoothing을 적용하였다. Smoothing으로는 LOWESS (Locally Weighted Scatterplot Smoothing) [8] 기법을 사용하였다.

마취제는 제각각 다른 반감기를 가지고 있어 PPF는 60분, RFTN은 30분이 지나면 영향력이 사라진다. 이에 따라 학습 데이터 역시 PPF 60분, RFTN 30분 그리고 그에 대응되는 BIS값 한개로 단위가 구성되도록 slicing하였다 [1].

학습. Grid Search를 통해 hyperparameter를 탐색하였다. 또한 각각의 성능은 k-fold Cross Validation을 통해 측정하였으며 hyperparameter 탐색 시에는 2-fold, 최종 성능 평가 때는 5-fold로 진행하였다. 최종 모델의 lstm hidden layer은 2, lstm hidden state 수는 24, dnn hidden state 수는 32, epoch는 100, learning rate는 0.001, batch size는 512로 선정하였다.

성능평가 지표. 모델의 평가 metrics는 PE(Performance Error)를 기반으로 하였으며 식은 다음과 같다.

$$PE = 100 \cdot (BIS_{measured} - BIS_{predicted}) / BIS_{predicted}$$

$$MDPE = median(PE)$$

$$MDAPE = median(|PE|)$$
(3)

MDPE (Median Performance Error)는 PE 값들의 median이며 이를 통해 BIS 예측에 대한 편향성(bias)을 확인할 수 있다. MDAPE (Median Absolute Performance Error)는 PE 값들에 절대값을 취해 median 값을 계산한 것이다. 이를 통해 얼마나 정확하게 BIS를 예측하는지 확인할 수 있다.

II.III. 결과

Table. 1을 보면 LSTM 모델의 MDAPE가 PK-PD보다 22% 더 낮다. 이를 통해 전체적으로 성능이 개선되었음을 알 수 있다. MDPE는 LSTM 모델이 PK-PD 모델보다 0에서부터 다소 떨어져 있지만, 그 정도가 크지 않다. Fig. 1를 보면 LSTM 모델이 PK-PD 모델보다 더 정확하게 BIS를 예측하고 있고, 전반적으로 LSTM 모델이 더 정확한 예측을 하고 있는 것을 확인할 수 있었다.

III. 결론

본 논문에서는 마취제 Propofol과 Remifentanyl 주입에 따른 환자 반응 예측에 있어 기존의 PK-PD 모델을 개선한 LSTM 기반 모델 연구에 대해 알아보았고 나아가 실제 수술 데이터를 활용한 실험을 통해 LSTM 기반 모델이 기존 PK-PD 모델보다 성능이 더 우수한 것을 확인하였다. LSTM뿐 아니라 GRU와 같은 다른 RNN 구조나, RNN과 원리가 전혀 다르지만 시계열 정보를 반영할 수 있는 CNN 구조를 사용하는 등 환자반응 예측모델에 적합한 새로운 Neural Network model을 찾는 연구 또한 추후 좋은 주제가 될 것이다.

사사문구

본 연구는 서울대학교 의과대학 마취과와 진행되었으며 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술 연구개발사업(과제고유번호: HI19C0842)과 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단(No. NRF-2020R1C1C1014905)의 지원에 의하여 이루어진 것임.

참고 문헌

- [1] H.-C. Lee, H.-G. Ryu, E.-J. Chung, and C.-W. Jung, "Prediction of bispectral index during target-controlled infusion of propofol and remifentanyl: a deep learning approach," *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 128, no. 3, pp. 492–501, 2018.
- [2] M. Soehle, M. Kuech, M. Grube, S. Wirz, S. Kreuer, A. Hoeft, J. Bruhn, and R. Ellerkmann, "Patient state index vs bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol," *British journal of anaesthesia*, vol. 105, no. 2, pp. 172–178, 2010.
- [3] S. L. Shafer and K. M. Gregg, "Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump," *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, vol. 20, no. 2, pp. 147–169, 1992.
- [4] T. W. Schnider, C. F. Minto, P. L. Gambus, C. Andresen, D. B. Goodale, S. L. Shafer, and E. J. Youngs, "The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers," *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 88, no. 5, pp. 1170–1182, 1998.
- [5] C. F. Minto, T. W. Schnider, T. D. Egan, E. Youngs, H. J. Lemmens, P. L. Gambus, V. Billard, J. F. Hoke, K. H. Moore, D. J. Hermann, et al., "Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: model development," *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 86, no. 1, pp. 10–23, 1997.
- [6] T. G. Short, J. A. Hannam, S. Laurent, D. Campbell, M. Misur, A. F. Merry, and Y. H. Tam, "Refining target-controlled infusion: an assessment of pharmacodynamic target-controlled infusion of propofol and remifentanyl using a response surface model of their combined effects on bispectral index," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 122, no. 1, pp. 90–97, 2016.
- [7] F. A. Gers, J. Schmidhuber, and F. Cummins, "Learning to forget: Continual prediction with lstm," 1999.
- [8] W. S. Cleveland, "Robust locally weighted regression and smoothing scatterplots," *Journal of the American statistical association*, vol. 74, no. 368, pp. 829–836, 1979.