

2008년도

# 제38회 대한의용생체공학회 추계학술대회

“혈압측정 방법에 관한 의학적 공학적 고찰”  
ROSOMBE

일시 : 2008년 11월 14일(금) 장소 한양대학교 한양종합기술원(HIT) 1층, 6층

- 주최 : 대한의용생체공학회
- 주관 : 대한의용생체공학회, 한양대학교 의공학연구소, 한국산업기술평가원
- 후원 : 한국과학기술단체총연합회, 한국학술진흥재단, 한국의료기기공업협동조합, 한양대학교 생체인공근육연구단, (주)리스템, (주)솔고바이오메디칼



11월 14일(금)

09:00 - 09:30 등록

09:30 - 12:30 Tutorial 주제 : 혈압측정법

세 가지 혈압 측정법의 측정 대상과 방법

비침습적 혈압 측정의 공학적 고찰

비침습적 혈압 측정의 의학적 고찰

휴식

침습적 혈압 측정의 공학적 고찰

침습적 혈압 측정의 의학적 고찰

맺음말

사회 : 안원식 (서울대병원 의료기기 임상평가실장)

안원식 (서울대병원 의료기기 임상평가실장)

지영준 (한양대학교 의용생체공학과)

서광석 (서울대학교 치과마취과)

최성욱 (강원대학교 기계의용공학과)

박재현 (서울대학교 마취통증의학과)

안원식 (서울대병원 의료기기 임상평가실장)

09:30 - 12:30 첨단의료기기개발 총괄과제발표 (한국산업기술평가원)

첨단 고해상도 생체영상 진단기기 핵심 원천기술 및 응용기술개발

고화질 입체 복강경 시스템 개발

고령친화형 사상 체질기반 진단/치료기 개발

실버의료기기 핵심기술 개발

차세대 문자영상 시스템 기술개발

강력집속 초음파를 이용한 암치료 장비

차세대 바이오신호 융합 DxR 시스템 개발

오칠환 (고려대학교 산합협력단)

김영우 (국립암센터)

김종열 (한국한의학연구원)

전경진 (생산기술연구원)

조규성 (한국과학기술원)

윤형로 (연세대학교)

박창원 (한국전자의료산업재단)

14:00 - 15:50 개회식 및 특강

Medical & Biological Engineering & Computing

Prof. Jos A.E. Spaan, MBEC Editor-in-Chief

Bioengineering, Translational Research and Technology Commercialization

Prof. Yongmin Kim (Department of Bioengineering, University of Washington)

16:00 - 16:30 종회

16:30 - 18:00 학생논문경연

18:00 - 20:00 만찬

□ 연락처 : 사단법인 대한의용생체공학회

전화: 02-921-8551 전송: 02-921-8502

전자우편 : kosombe@kosombe.or.kr

홈페이지 : <http://www.kosombe.or.kr>

전시업체 : 서울대학병원 임상의학연구소, 이화교역(주), 모션어널리시스코리아(주), (주)뉴로메디, (주)우림텍

# 고속 광 스펙트럼을 이용한 뇌조직 신경 활동 측정

이종환<sup>1</sup>, 김성준<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 자연과학대학 협동과정 뇌과학전공

<sup>2</sup>서울대학교 공과대학 전기컴퓨터공학부

## Fast optical spectrum measurement of neural activity in brain tissues

J. Lee<sup>1</sup> and S. J. Kim<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Interdisciplinary Program in Brain Science, Seoul National University

<sup>2</sup>School of Electrical Engineering and Computer Science, Seoul National University

### ABSTRACT

In recent years, non-invasive functional brain imaging techniques have been widely utilized in neuroscience and neural engineering. However, the conventional methods such as the functional magnetic resonance imaging and diffuse optical tomography have shown delays as large several seconds, due to the neuro-vascular coupling. It is therefore desired to develop a new fast optical recording method. As a first step to such a goal, we studied the near-infrared transmission spectrum during neural activation. We developed a new high-speed near-infrared spectrometer with over one thousand spectrum lines per second, and used it to obtain fast transmittance spectrum from rat hippocampal brain slice. The result is an fast changing spectrum highly correlated with neural activity. This finding will be applied to development of a novel optical technique for noninvasive and fast monitoring of human brain activity.

### 서 론

최근 뇌기능 이미징 (functional brain imaging) 기술이 활발하게 연구되고 있고 널리 활용되고 있다. 인간의 두뇌 작용의 원리로부터, 뇌관련 질병의 진단, 그리고 장애인을 위한 뇌-컴퓨터 접속기술 (brain-computer interface: BCI)에 이르는 다양한 분야에서 이용되고 있다.

이러한 뇌활동 이미징 기술 중에서 특히 비침습적인 방법들은 그 안전성과 사용의 편의성 면에서 관심을 더하고 있다. 대표적으로 뇌기능 자기 공명 영상 (functional magnetic resonance imaging: fMRI)을 들 수 있다[1]. 이는 뇌활동에 따른 국소적 혈액흐름 (hemoglobin) 농도의 변화 (neurovascular coupling)를 검출함으로써 뇌활동을 측정하는 방법으로, 기초 연구와 임상 분야에서 폭넓게 이용되고 있다. 한편, 빛을 이용하여 뇌활동을 측정하려는 연구도 보고되고 있는데, 이러한 광학적인 방법들은 fMRI에 비해 장비가 휴대 가능하고 일상 환경에서 실험이 가능하다는 장점 때문에 최근 뇌 연구 방법론으로서의 활용성이 인

정되고 있다. 대표적으로 확산광 단층 촬영 (diffuse optical tomography: DOT)이 있는데, 이 역시 뇌활동에 따른 혈액흐름 농도의 변화를 근적외선 흡수율의 변화를 통해 측정하는 방법이다 [2].

앞서 기술한 fMRI와 DOT 모두 뇌기능 연구에 다양하게 이용되고 있지만, 뇌활동 측정에 있어 수초의 시간 지연 (time delay)을 피할 수 없다는 단점이 있다[3]. 이러한 시간 지연은 뇌활동이 국소적 인 혈액흐름 농도의 변화로 나타나는데 소요되는 시간에 기인한 것으로, 측정 원리의 한계로 알려져 있다. 따라서 이러한 시간 지연이 없는, 있더라도 수백 밀리초 (ms) 정도로 작은, 새로운 광학적 뇌활동 측정 기술에 대한 needs가 증가하고 있다.

본 연구는 이러한 기술을 개발하기 위한 기초 연구로서, 신경 활동 (neural activity)이 나타날 때 뇌조직 (brain tissue)의 광학적 성질 (optical property)이 어떻게 변하는지 관찰하였다. 위에서 언급한 기술 개발에 응용되기 위해서는, 본 연구에서 찾는 뇌조직의 물리량 (physical quantity)이 다음과 같은 조건을 만족해야 한다: (1) neurovascular coupling 없이도 뇌조직 자체의 물리량이 신경 활동에 의해 변해야 하고, (2) 그 변화는 수백 ms 이하의 시간 지연을 가져야 하며, 그리고 (3) voltage sensitive dye와 같은 별도의 레이블 (label) 없이도 광학적으로 측정 가능해야 한다. 현재까지 이러한 조건을 만족하는 물리량이 보고된 바 없기 때문에, 새로운 뇌조직 물리량을 제안하고 검증하고자 한다.

본 연구에서는 뇌조직의 근적외선 투과 스펙트럼 (near-infrared transmission spectrum: NIRS)을 관찰할 물리량으로 선택하였다. 그 이유는 (1) 향후 비침습적 (noninvasive) 기술에 적용되기 위해서는 뼈 (skull)를 투과할 수 있는 근적외선 (near-infrared: NIR)을 사용해야 하고, (2) 투과률 (transmittance)은 흡수 (absorption) 및 산란 (scattering)과 직접적으로 연결되어 있는 가장 기본적인 광학적 성질 중 하나이며, 그리고 (3) 투과률은 기본적으로 파장에 의존적 (wavelength-dependent)이므로 스펙트럼으로 관찰해야 하기 때문이다. 본 연구는 쥐의 뇌절편 (brain slice)에서 전기적으로 신경 활동을 유발 및 기록하면서 동시에 NIRS를 측정하여, 전기적 신호와 광학적 변화를 비교 관찰하였다.

## 방 법

뇌조직에서의 신경 활동은 수 ms의 작은 시간 상수 (time constant)를 갖기 때문에, 이렇게 빠른 변화를 NIRTS를 통해 광학적으로 검출하기 위해서는 초당 1000 스펙트럼 라인 (1000 line/sec) 이상을 촬영할 수 있는 고속의 근격외선 분광기 (high-speed NIR spectrometer)가 필요하다. 본 연구가 관찰하는 900 - 1300 nm 파장 영역에서는 기존의 상용 분광기들이 이러한 속도를 만족시키지 못하기 때문에, 그럼 1과 같은 구조를 바탕으로 직접 제작하였다. 본 시스템은 두개의 256-element InGaAs detector array를 채용하였는데, 하나는 샘플을 투과한 빛의 스펙트럼을, 다른 하나는 광원 자체의 스펙트럼을 측정하였다. 두 스펙트럼 데이터로부터 샘플 투과율의 상대적 변화량 (fractional changes in NIRTS)을 파장과 시간의 함수로 얻을 수 있었다. 이 변화량의 시간 해상도 (temporal resolution)는 1 ms 이하로서, 수 ms의 시간 상수를 갖는 빠른 신경 활동에 의한 변화를 검출하기에 충분했다. 또한 두개의 스펙트럼을 이용하는 이러한 방식의 차동적 측정방법 (differential measurement)은 광원 세기 (intensity)의 파장 의존적 변동 (wavelength-dependent fluctuation)에 의한 노이즈를 감소시키는데 기여했다. 본 시스템을 전체적으로 제어하고, 데이터를 수집하여 처리하고, 그 결과를 실시간으로 모니터링하기 위해, LabVIEW 기반의 실험용 프로그램을 개발하였다.

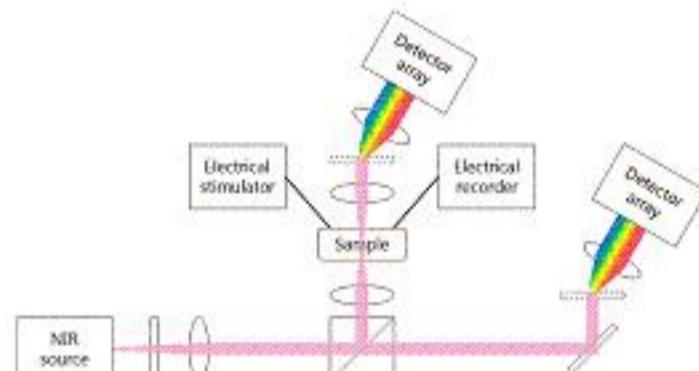


그림 1. 고속 근격외선 분광기 구조

뇌조직 샘플로서 4주령 Sprague Dawley rat의 해마 결편 (hippocampal slice)이 사용되었다. 모든 동물 실험은 서울대학교 실험동물 자원관리원의 승인 (SNU-070625-2)과 representatives of the Surgeon General's Human and Animal Research Panel in the United States Air Force (AFSOR20080011A)의 승인 하에 이루어졌다.

신경 활동을 유발하기 위한 자극 전극 (concentric bipolar stimulation electrode)은 해마 결편의 Schaffer collateral/commissural fiber에, 기록 전극 (tungsten-wire recording electrode, 0.3-1 MΩ in impedance)은 stratum pyramidale에 위치하였다. 뇌조직을 투과하는 빛은 두 전극 사이에 200 μm 지름의 크기로 초점이 맞추어졌다. 전기 자극은 negative-first biphasic current (100 μs/phase, 0.1-1 mA)로 인가되었으며, 자극 주기는 1 Hz 근방에서 매 자극마다 랜덤하게 변하였다.

## 결 과

두가지 대조군으로 뇌조직 없이 인공뇌척수액

(artificial cerebrospinal fluid: aCSF)만 있는 샘플에 전기 자극을 가한 경우와, 뇌조직에 아무런 전기 자극을 가지 않은 경우를 시험하였다. 그럼 2 (a)에서 볼 수 있듯이, 뇌조직이 없는 경우 stimulus artifact가 전기 신호에서 기록되었지만 NIRTS에는 유의미한 변화가 관찰되지 않았다. 이는 이 실험에서 인가한 전기 자극으로 유발되는 electro-optic effect에 의한 aCSF의 투과율 변화가 본 연구의 측정 해상도보다 작음을 의미한다. 즉, 이 실험에서는 electro-optic effect에 의한 광학적 stimulus artifact는 negligible하다고 할 수 있다. 그럼 2 (b)에서 보여진 전기 자극이 없는 경우, 전기적 신호와 광학적 신호 모두에서 유의미한 변화가 관찰되지 않았다. 물론 전기 자극 없이도 뇌조직이 spontaneous activity를 낼 수 있지만, 그럼 2의 결과는 모두 100번의 측정을 평균한 결과이므로 이러한 random activity는 평균 과정에서 사라졌다 할 수 있다.

뇌조직에 전기 자극으로 신경 활동을 유발한 실험군에서는, suprathreshold stimulation에 대해 그림 2 (c)와 같은 field potential이 관찰되었으며, 동시에 NIRTS에도 유의미한 변화가 나타났다. 뇌조직의 투과율은 field potential이 peak에 도달하는 순간부터 증가하기 시작했으며, field potential에 비해 느린 relaxation을 보였다. 또한 field potential이 증가와 감소를 거듭하는 biphasic change를 보이는 반면, 광학적 변화는 transient increase 후 steady state로 돌아오는 monophasic change를 보였다. 이러한 경향의 광학적 변화는 다른 샘플에서도 유사하게 관찰되었다.

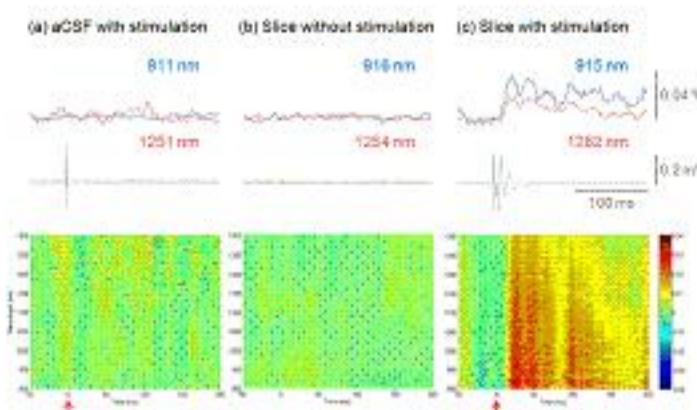


그림 2. 동시에 측정한 전기적 및 광학적 신호. 하단의 2차원 그래프는 NIRTS 변화량을 파장 (세로축)과 시간 (가로축)에 대해 나타낸 것이다. 상단의 두 라인은 하단 스펙트럼 데이터로부터 두개의 파장을 선택하여 시간에 따른 변화 (time course)를 보여준다. 가운데 회색 그래프는 전기 신호를 나타낸다. 최하단의 빨간색 화살표는 전기 자극 시점을 표시하고 있다. 모든 결과는 100번의 측정을 평균한 것이다.

## 결 론

본 연구에서 관찰한 광학적 변화는 전기적 신호와 비교하여 monophasic change와 slow relaxation이라는 두 가지 차이점을 보인다. 이러한 특징은 우리가 관찰한 광학적 변화가 신경 세포의 막전위 (membrane potential)를 직접 측정한 것이 아니라, 신경 활동에 수반되는 다른 신경생리학적 현상 (neurophysiological event)에 의한 것임을 의미한다. 이러한 광학적 변화의 매커니즘에 관한 가설로서 세포의 부피 변화 (cell swelling/shrinkage)를

조사하고 있다. 좀 더 자세히 설명하자면, 신경 세포가 풍분하면 주로 sodium ion과 potassium ion이 들어오고 나가게 되는데, 이로 인해 세포 내 전체 농도에 미세한 변화가 생긴다. 이러한 농도 변화는 삼투압에 의한 물 분자의 유입 또는 유출을 일으키고, 이는 세포 부피에도 변화를 가져온다. 그런데, 세포막의 물 분자 투과성 (permeability)와 물 분자의 확산 계수 (diffusion coefficient) 한계로 인해 세포 부피 변화의 time course는 막전위의 그것에 비해 monophasic change와 slow relaxation을 보일 것으로 예상된다. 이러한 특성이 우리가 측정한 광학적 변화의 그것과 유사하고, 조직 내 세포들의 부피 변화가 조직의 국소적 굴절률 (refractive index)을 변화 시킬 수 있기 때문에, 세포 부피 변화는 관찰된 광학적 변화의 주된 요인 중 하나가 될 수 있을 것이다.

결론적으로, 본 연구는 신경 활동에 의해 뇌조직의 균적외선 투과 스펙트럼이 빠르게 (100 ms 이하의 시간 지연으로) 변화함을 관찰하였다. 이러한 결과는 향후 비침습적 뇌활동 이미징 기술을 개발하는 데 적용될 수 있을 것이다. 이러한 응용 연구와 함께 (1) 광초점 셋업 (confocal setup)을 추가하여 보다 작은 측정 부피 (measurement volume)에 대해 투과 및 반사 스펙트럼을 관찰하는 연구와 (2) 위에서 기술한 세포 부피 변화를 정량적으로 계산할 수 있는 새로운 뉴런 모델을 만들고 세포 부피 변화에 의한 광학적 물리량의 변화를 수치적으로 시뮬레이션 하는 연구를 진행 중이다.

#### Acknowledgement

This study is supported by three research grants: the Nano-Bioelectronics and Systems Research Center of Seoul National University, which is an Engineering Research Center sponsored by the Korean Science and Engineering Foundation (R11-2000-075-D1001-1); the Air Force Office of Scientific Research, Air Force Material Command, USAF, United States of America, under grant number FA4B69-07-1-4072; and a grant (M103KV010024-DBK2201-02410) from the Brain Research Center of the 21st Century Frontier Research Program funded by the Ministry of Science and Technology, the Republic of Korea.

#### 참 고 문 헌

- [1] C. T. Moonen, P. C. van Zijl, J. A. Frank, D. Le Bihan, E. D. Becker, "Functional magnetic resonance imaging in medicine and physiology," *Science* **250**, 53-61 (1990)
- [2] B. W. Zeff, B. R. White, H. Dehghani, B. L. Schlaggar, J. P. Culver, "Retinotopic mapping of adult human visual cortex with high-density diffuse optical tomography," *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **104**, 12169-12174 (2007)
- [3] M. A. Franceschini, D. K. Joseph, T. J. Huppert, S. G. Diamond, D. A. Boas, "Diffuse optical imaging of the whole head," *J. Biomed. Opt.* **11**, 054007 (2006)