creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

**저작자표시.** 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

**동일조건변경허락.** 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

**저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.**

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

工學博士 學位論文

# 두피내 이식형 뇌심부 자극시스템의 개발 및 생체 내 성능평가

2013년 2월

서울大學敎 大學院

協同課程 醫用生體工學 專攻

文 鉉 晳

# 두피내 이식형 뇌심부 자극시스템의 개발 및 생체 내 성능평가

지도교수 김 희 찬

이 논문을 공학박사 학위논문으로 제출함
2013년 1월

서울대학교 대학원
협동과정 의용생체공학 전공
문 현 석

문현석의 박사 학위논문을 인준함
2013년 1월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

위 원 _____ (인)

# 초록

본 논문은 경피적 전력 전송을 이용하여 두피내 이식이 가능한 뇌심부 자극기에 대하여 서술한다.

뇌심부자극술(DBS)는 뇌 심부에 전기 자극을 주어 신경학적 또는 정신의학적 장애를 치료하는 방법이다. 파키슨씨 병의 경우 약물에 대하여 내성이 생긴 환자들에게는 마지막 해법으로 임상에서 사용되고 있다.

현재 상용으로 나온 제품은 내장 배터리의 수명이 최대 5년으로 주기적으로 재수술을 해야 하고 자극기 이식 위치상 전신 마취를 해야 함으로 고령인 환자에게 육체적으로 부담을 주게 된다.

본 논문에서는 이런 단점을 해결하기 위하여 경피적 전력 전송을 이용한 두피내 이식이 가능한 뇌심부 자극기를 제안하고 동물 실험을 통하여 유효성을 증명하였다.

두피내 이식을 위하여 필요한 내부 이식체의 조건을 정하고 그에 맞춰서 내부 자극기를 설계하고 경피적 전력 전송 방법을 적용하여 기존 뇌심부 자극기의 단점을 개선한 두피내 이식형 뇌심부 자극 시스템을 개발하였다.

자극기의 유효성을 평가하기 위해 백서 파킨슨씨 질병 모델을 제작 프로토콜을 확립하고 장기 동물 실험 기법을 개발하였다.

제작된 시스템은 비대칭 양상 파형을 출력하여 전극의 손상을 막고 신경계에 적절한 자극을 줄 수 있음을 동물 실험을 통하여 증명하였다.



주요어 : 뇌심부 자극기(DBS), 두피하 이식 자극기, 경피적 전력 전송,
파킨슨씨 병 동물 모델

학번 : 2002-30238

# 목 차

**제 1 장 서론** ····· 1
제 1 절 신경보철술 개략 ····· 1
제 2 절 파킨슨씨 병의 증상과 치료 ····· 2
제 3 절 기존 뇌심부자극술의 한계 ····· 4
제 4 절 새로운 개념의 뇌심부 자극기 ····· 6
제 5 절 연구 목표 ····· 8
**제 2 장 본론** ····· 9
**제 1 절 동물실험용 뇌심부 자극기와 기타 동물실험용 실험기기** ····· 10
1. 동물 실험용 전압 자극기 ····· 10
2. 자극용 전극과 연결 케이블 ····· 12
3. 전극 고정용 금속 스크류 앵커 ····· 13
4. 백서에 대한 전극 이식 실험 프로토콜 ····· 15

**제 2 절 두피내 이식형 뇌심부 자극 시스템** ····· 18
1. 시스템 구성 ····· 19
2. 이식이 가능한 내부 자극 펄스 발생기 ····· 21
3. 경피적 전력 전송 ····· 23
4. 비대칭 양상 자극 회로 ····· 24
5. 적외선 단방향 데이터 통신 ····· 26
6. 내부시스템 코팅 및 생체 적합성 ····· 27
7. 백서에 대한 기기 이식 프로토콜 ····· 29

**제 3 절 동물 실험** ····· 31
1. 6-OHDA를 이용한 백서 파킨슨씨병 질병 모델 ····· 32

2. 행동 검사 ····· 34
**제 4 절 개발된 시스템의 성능 평가 및 동물 실험 결과 ····· 37**
1. 개발된 시스템 ····· 38
2. 동물 실험 결과 ····· 39

**제 3 장 결론 ····· 44**
**제 1 절 토의 ····· 44**
1. 두피하 이식형 뇌심부 자극 시스템의 평가 및 향후 개선점 ····· 44
2. 동물 실험에서의 주의점 ····· 46
**제 2 절 후속 연구 ····· 47**

**참고문헌 ····· 48**
**Abstract ····· 51**

# 그 림 목 차

[그림 1-1] MedtronicsTM사의 SoletraTM DBS 기기 ····· 4
[그림 1-2] 두피하 이식이 가능한 뇌심부 자극기 개념도 ····· 6
[그림 1-3] 비대칭형 양상 파형 ····· 7
[그림 2-1] (A) 소형 전기 자극기와 연결용 선 (B) 쥐에 설치한 모습 (C) 출력 파형 130Hz 60us 1V ····· 11
[그림 2-2] (A) 자극용 전극 (B) STN을 찾기 위하여 MER recording을 하기 전에 홀더에 고정하여 동물용 stereotaxic frame에 연결한 모습 ····· 12
[그림 2-3] (A) 고정용 스크류를 넣은 모습 (B) 에폭시를 이용하여 전극과 앵커 고정모습 ····· 14
[그림 2-4] 동물 실험 프로토콜 ····· 16
[그림 2-5] (a) 시스템 블록 다이어그램 (b) 개발된 전체 시스템 ····· 20
[그림 2-6] (a) 내부 자극 펄스 발생기 (b) 외부 전력 전송 부분 ····· 22
[그림 2-7] 내부 전압 자극기 회로의 개략도 ····· 25
[그림 2-8] 외부 적외선 리모콘 ····· 26
[그림 2-9] (a) 코팅된 내부 기기 (b) 코팅용 테프론 몰드(3) 이식후 한 달 된 기기: 코팅 내부에 액체나 갈라짐 등이 없음. ····· 28
[그림 2-10] 이식용 프로토콜 (a) 삽입된 이식체 (b) 전극과 케이블 고정 (c) 개선된 부착용 조끼 (d) 착용모습 (e)(f) 작동 확인 ····· 30
[그림 3-1] 6-OHDA drug injection setup ····· 32
[그림 3-2] (a) 행동 분석을 위한 셋업 (b) 캡쳐된 영상 ····· 36

[그림 4-1] (a) 개발된 내부 파형 생성기 (b) 외부 전력 전송 기기와 배터리 팩 ····· 38
[그림 4-2] (a) 3마리 실험 결과 (b) 장기간 이식시 효과 확인 40
[그림 4-3] 염색된 뇌절편 ····· 42
[그림 4-4] 이식 4주후 코팅 상태 ····· 43

# 제 1 장 서론

## 제 1 절 신경 보철술 개략

신경 보철술이란 사고나 질병에 의해 선천적, 후천적 손상을 받은 신경시스템을 회복시키거나 대체하는 목적으로 생체에 부착되거나 이식하는 장치나 방법에 대한 기술이다. 손상된 신경을 대체하기 위해서는 전체적인 신경 시스템에 대한 충분한 이해과 자극에 대해서 생체 조직이 어떻게 반응하는 지에 대한 자료가 필요하고 생체 기능을 분석하고 그에 대한 모델을 만들어서 실험에 적용해 보고 치료법으로 적용할 수 있는 의학, 기계공학, 전자공학, 재료공학 등 다양한 분야의 학문들을 유기적으로 연결 할 수 있어야 하는 학문이다. [1]

1950년대에 맥박 조정기 (Cardiac Pacemaker)가 최초로 실제로 도입되었고[2, 3] 최근에는 인공 와우 (Cochlear Implant), 뇌심부 자극기 (Deep Brian Stimulator), 등이 관련된 질병에 따라 의료 현장에서 활발하게 쓰이고 있다.

맥박 조정기 (Cardiac pacemaker)는 빈맥이나 서맥을 치료하기 위해 심장 근육에 주기적인 전기 자극을 가해주는 기기이다. 최신 맥박 조정기는 외부에서 프로그램이 가능하고 심장전문의가 환자에 맞춰서 적절한 주기를 설정하는 것이 가능하다.

인공 와우 (Cochlear Implant)는 와우 내부의 청신경 모세포가 손상되었을 때 쓰는 이식형 기기로 외부 기기로 주변의 소리를 주파수 별로 분석하여 내부에 이식된 다채널 전기 자극기에 전송하여 와우 내부에 삽입된 전극을 통하여 청신경을 자극하여 청력이 손상된 환자에게 제한된 기능을 회복시킬 수 있다.

뇌심부 자극기 (Deep Brain Stimulator)는 파킨슨씨 병(parkinson's disease), 만성통증이나 떨림증(tremor), 근긴장이상(dystonia)등 같은 신경학적 질환에 쓰이는 기기로 뇌심부 구조물 (시상하부핵 (subthalamic nucleus (STN)), 내측 담창구 globus pallidus interna (GPi) 등)에 고주파 전기 자극을 주면 증상이 완화되는 것을 발견하게 되어 이를 치료에 적용하게 되었다.[3-7] 파킨슨씨 병의 경우 약물에 대하여 내성이 생긴 환자들에게는 마지막 해법으로 임상에서 사용되고 있다.[8]

## 제 2 절 파킨슨씨 병(Parkinson's Disease)의 증상과 치료

파킨슨씨 병 (Parkinson's Disease)은 1817년 James Parkinson에 의해서 처음 기술된 질환으로 알츠하이머병(Alzheimer disease)에 이어 두 번째로 흔한 중추 신경계 퇴행성 질환이다.[9] 뇌의 흑질층(substantia nigra)에 분포하는 도파민 신경세포가 점차 소실되어 안정떨림(tremer), 경직(rigidity), 운동 완만(bradykinesia) 및 자세 불안정이 특징적으로 나타난다. [10,11] 그러나 아직까지 파킨슨씨 병의 발병원인이나 기전에 대해서 밝혀진 바가 없어서 예방적 혹은 근우너적 치료를 기대할 수 없는 중추신경계의 퇴행성 질환이다. 발병 시기는 55세에서 60세이며 드물게 30대에 발병하기도 한다. 미국내에서 약 150만명의 환자가 있으며 연간 5만명이 새로 발병하고 있으며[12] 한국에서는 60세이상 인구의 약 1%가 발병하는 것으로 추정되고 있다.

발병 초기에는 도파민 분비에 관련된 Levodopa, dopamine agonist, MAO-B inhibitors등의 약물로 치료를 시작한다. 그러나 주로 경구 투여하기 때문에 혈액-뇌 장벽(Blood-Brain Barrier)를 넘어가는 비율은 10%에 불과하며 도파민 신경세포가 소실되어 감에 따라 투여량이 증가되게 된다. 그에 따라서 현기증, 이상 운동증(dyskinesia), 관절 경직

(Joint stiffness), 나른함, 환각, 불면증, 현기증, 변비 등 다양한 부작용이 일어나게 되어 더 이상 환자의 증상을 완화시키기 어렵게 되었다.

뇌 전산화 단층 촬영(Bain Computed Tomography)와 뇌 핵자기 공명 단층 촬영 기술(Brain neuclear Magnetic Resonance Imaging)의 발전과 수술 기법의 발달로 정밀하고 합병증이 적은 정위 수술(stereotatic surgery)이 가능하게 되었다. 또한 파킨슨병 환자와 동물모델에서 얻은 정기 생리학적 지식을 토대로 1980년대 후반에는 Alim Louis Benabid에 의하여 뇌심부핵 부위를 고주파(high frequency) 전류로 자극함(deep brain stimulation)으로써 조직을 파괴시키지 않고도 전기소작술과 같은 치료 효과를 얻을 수 있다는 것을 발견하게 되어 이를 치료에 적용하게 되었다[3-7]. 1997년에는 진전에 대한 뇌심부핵 자극술이 미국 식약청(US Food and Drug Administration)에서 정식으로 허가를 받았고 2002년에는 파킨슨 병에 대한 뇌심부자극술이 미국 식약청의 승인을 받았다. 국내에서는 2000년부터 진전 및 파킨슨 병에 대한 뇌심부핵 자극술이 한국 식양청 승인을 받았고 2005년 1월부터는 보험 적용대상이 되면서 많은 환자들이 해택을 받고 있다.

시상하부핵(STN)에 자극을 주는 경우 파킨슨 병의 대부분의 이상 운동 증상을 호전시키며 수술 전 L-dopa 약물 복용을 평균 반 이상 줄일 수 있고, 특히 약물 복용 후의 2~3시간 정도 경과되어 약물 효과가 떨어졌을 때(off time)에도 이상 운동 증상을 완화시켜 준다. 그러나 수술 전에 L-dopa의 투여로 증상의 호전이 없던 이상 운동 증상, 지루(seborrhea), 기립성 저혈압(orthostatic hypotension), 수면장애, 의식장애 등 은 뇌심부핵 자극술로 호전되지 않으며 언어장애, 변비, 성기능장애, 불면증, 요실금, 우울증, 통증, 이상감각 등의 증상들은 경우에 따라 호전이 될 수도 있는 증상들이다. 수술 후 합병증으로는 감염, 뇌내 출혈, 수술 후 일시적 의식장애 및 정서장애, 일시적 정신 착란, 개안불능증(eyelid apraxia), 발성부전(hypophonia), 눈꺼풀연축(blepharospasm), 사

지 이상운동(limb dyskinesia), 편무도병(hemiballism), 체중 증가 등이 있으며 드물게 자살의 위험성도 있다[11].

## 제 3 절 기존 뇌심부자극술의 단점

기존의 뇌심부자극술용 자극 장치는 내장 배터리의 수명이 최대 5년 정도로 이후 수술을 통한 교체가 불가피하다. 기기 1ea.에 보험적용시 약 500만원정도 하며 보통 쌍으로 이식을 하기 때문에 총 1000만원정도로 환자의 경제적 부담이 커지게 된다. 또한 환자의 반응을 보면서 수술 중에 전극 위치 및 초기 자극치를 정해야 하고 이후에는 전신 마치를 하고 뇌심부자극기를 쇄골아래 가슴근육 위쪽 피하에 이식해야 함으로 전체적인 수술 시간이 늘어나고 보통 고령자인 환자의 부담이 증가하게 된다.

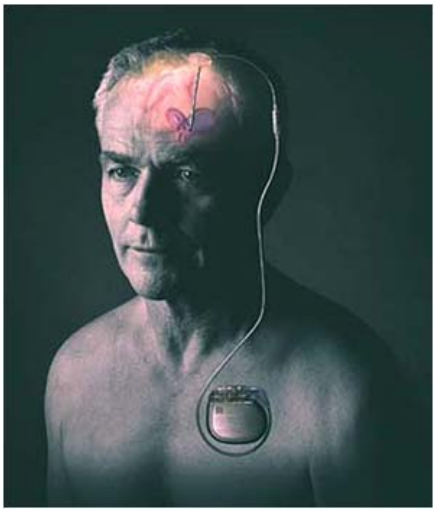


그림 1-1 Medtronics™사의
Soletra™ DBS 기기

또한 장기간 사용을 위하여 배터리의 크기가 커지기 때문에 기기의 크기도 커져서 이식을 할 수 있는 곳이 제한된다. 주로 상체 쇄골 아래 부위에 약 5cm정도의 피부 절개를 하고 자극기를 삽입할 부위를 만들며

두정부에 위치한 전극과 쇄골하 부위를 연결을 하기 위하여 피하 통로를 만들게 된다. 이 과정에서 전극 삽입시와 별도로 전신 마취를 하게 된다. 이런 추가 수술 과정은 전체적인 수술시간을 늘어나게 하며 부분 마취만으로 끝나는 전극 삽입 수술부분보다 환자의 부담을 크게 한다.

## 제 4 절 새로운 개념의 뇌심부자극기

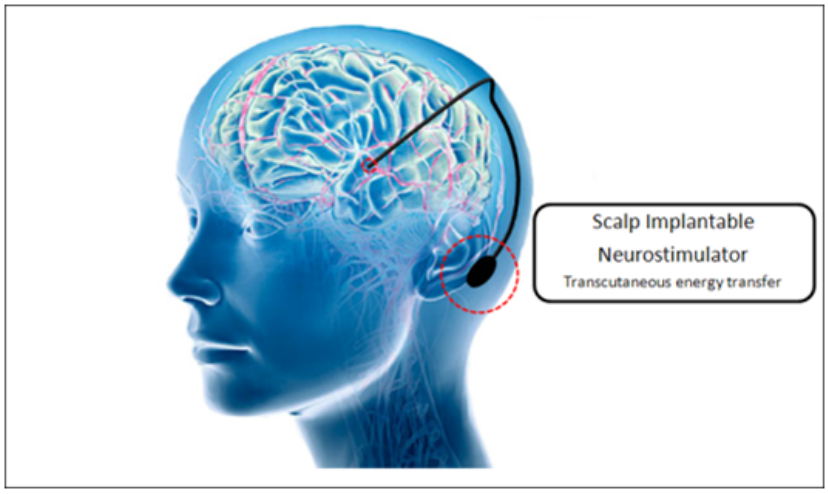



그림 1-2. 두피하 이식이 가능한 뇌심부 자극기 개념도

이러한 단점을 해결하기 위하여 본 논문에서는 그림 1-2와 같은 두피하에 이식이 가능한 소형 뇌심부 자극기를 제안하고자 한다. 두피하에 이식을 하기 위해서는 기존의 뇌심부 자극기의 요건을 충족시키면서 새롭게 필요한 요건이 있다.

1) 전반적으로 평평하고 공간이 넓은 쇄골 아래쪽과 달리 두개골은 대부분 곡면이기 때문에 기기의 넓이가 너무 넓어지면 기기가 안정적으로 위치해 있지 못하고 꺼덕거릴 수 있다. 이를 방지하기 위해 인공 와우처럼 귀 뒤쪽에 측두골 아래 부분 유양돌기 옆에 비교적 평평한 부분에 이식하도록 한다. 자극기 위의 피부의 괴사를 막기위해 제작된 자극기의 크기가 최대 지름 20mm 최대 두께 6mm를 넘지 않도록 한다.

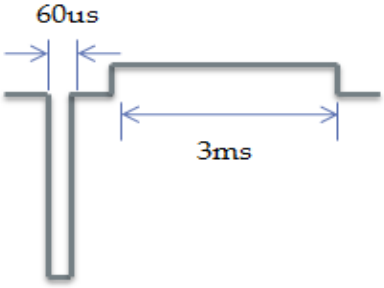



그림 1-3 비대칭형 양상 파형

2) 전극의 열화를 막고 조직의 손상을 막기 위해 그림 1-3과 같이 비대칭형 양상 파형(Asymmetric biphasic pulse)을 쓰도록 한다. [15]

3) 경피적 전력 전송 시스템을 이용하여 주기적인 재수술의 필요성을 없애고 내부 이식 기기의 크기를 줄일 수 있다.

## 제 5 절 연구 목표

본 논문에서는 경피적 전력 전송을 이용한 두피내 이식형 뇌심부 자극 시스템의 개발 및 생체 내 성능평가에 대하여 서술하고자 한다.

연구 목표는 다음과 같다.

1) 두피내 이식이 가능한 뇌심부 자극기 개발
   수술과정의 단순화와 환자의 경제적 육체적 부담을 경감

2) 경피적 전력 전송 시스템 개발
   내부 배터리 제거하여 주기적인 재수술 불필요
   쉽게 교체가 외장형 배터리 시스템 도입으로 기기 가격 하향

3) 장기 동물 실험을 위한 실험 기법 개발
   재사용이 가능한 기기 코팅 기법
   장기 동물 실험을 위한 기기 이식 방법 개발
   비디오 분석을 통한 무구속 회전 테스트 방법 개발

4) 파킨슨씨병 동물 모델 실험을 통한 시스템 유효성 검증

# 제 2 장 본론

## 제 1 절 동물실험용 뇌심부 자극기와 기타 동물실험용 실험기기

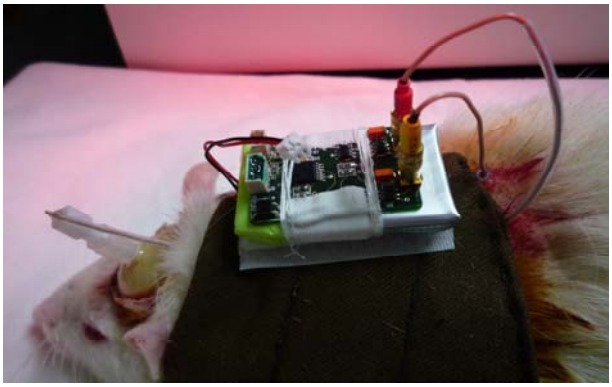
동물 실험을 통하여 설계된 회로의 유효성을 확인하고 이식형 전기 자극기를 제작하기 전에 전체적인 실험 프로토콜을 잡기 위하여 배터리 기반의 전기 자극기를 제작하고 백서 파킨슨씨 병 동물모델에 적용하여 유효성을 확인하였다.

## 1. 동물 실험용 뇌심부 자극기

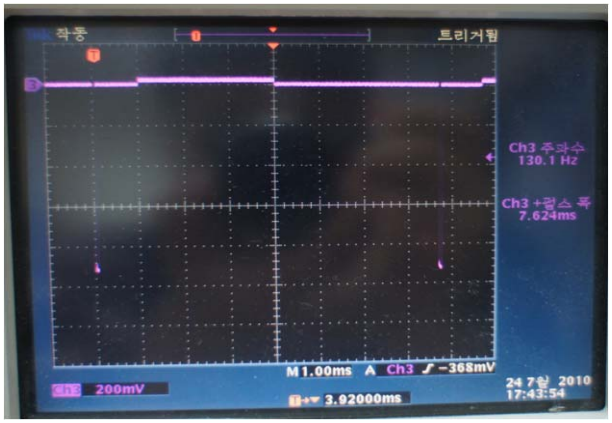
장기간 동물 실험을 위하여 소형 저전력 전압형 자극기를 개발하였다. 개발된 자극기는 그림 2-4(A)와 같다. 동물 모델로 쓰인 백서가 부담을 느끼지 않으며 움직일 수 있는 크기와 무게를 가지고 있다. 전체 크기는 20 x 30 mm이며 배터리를 포함한 전체 무게는 15±1g수준이다.

제어를 위하여 Texas Instruments사의 MSP430F2013 마이크로 콘트롤러를 사요하였다. 그림 2-3과 같이 비대칭형 양상 파형(Asymmetric biphasic pulse)을 출력할 수 있으며 자극 시간과 빈도는 PC에서 변경이 가능하며 변경된 파라메터는 내부 롬(read only memry)에 저장된다. 자극 강도는 초기에는 1V로 설정되어 있고 외부 적외선 리모콘을 통하여 0.1V단위로 0~3V까지 변경이 가능하다. 저전력 설계를 하여 기본 전력 소모가 600uAh이며 자극 파라메터에 따라 달라지지만 500mAh용량 리튬 폴리머 배터리로 약 3주간 실험이 가능하다. 백서용으로 특수 제작된 조끼를 이용하여 견갑골 사이에 벨크로를 이용하여 기기를 고정시켰고 자극용 전극과 레퍼런스 전극과는 피하로 연결하였다.

(A)



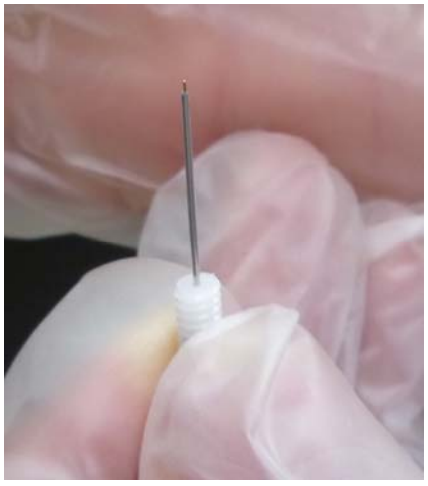
(B)




(C)

그림 2-1 (A) 소형 전기 자극기와 연결용 선
(B) 쥐에 설치한 모습 (C) 출력 파형 130Hz 60us 1V

## 2. 자극용 전극과 연결 케이블



(A)

(B)

그림 2-2 (A) 자극용 전극 (B) STN을 찾기 위하여 MER recording을 하기 전에 홀더에 고정하여 동물용 stereotaxic frame에 연결한 모습

자극용 전극은 Plastic oneTM제 concentric 타입 전극을 사용하였다. 그림 2-5와 같이 전극 전체 길이는 17mm이며 15mm까지는 보호용 외부 전극이며 마지막에 2mm의 자극용 전극이 튀어나와있다. 재질은 biocompatible stainless steel이며 전극 끝부분을 제외하면 polymide로 코팅되어 있다.

연결용 케이블은 Plastic oneTM제 306 플러그 타입을 사용하였으며 회로와의 연결을 위해 MMCX 커넥터를 사용하였다. 길이는 약 10cm이며 나일론이 혼합된 꼬인 선 구조를 가지고 있어서 수술중에 끊어질 위험을 최소화 하였다.

### 3. 전극 고정용 금속 스크류 앵커

안정적인 적극 이식을 위해 백서의 두개골에 구멍을 뚫고 steinless steel 스크류로 anchor 역할을 할 수 있는 토대를 만들고 의료용 에폭시를 이용하여 전극을 고정시켰다.

전극을 삽입하기 위한 구멍을 두개골 상부의 bregma에서 뒤쪽으로 3.4mm 중심선에서 측면으로 2.6mm인 부분에 뚫고 이곳을 중심으로 주변에 삼각형으로 스크류 삽입을 위한 구멍을 3개 뚫는다.

(A)

(B)

그림 2-3 (A) 고정용 스크류를 넣은 모습 (B) 에폭시를 이용하여 전극과 앵커 고정모습

## 4. 백서에 대한 전극 이식 프로토콜

1) 질병 모델을 만든지 4주된 백서를 대상으로 75mg/kg zoletil50, 10mg/kg xylazine 분량으로 주사하여 마취시킨다.
2) 마취가 확인되면 정위 프레임에 고정시킨다.
3) bregma가 보이도록 두개골의 dorsal 표면의 피부를 절개하여 노출 시킨다.
4) 홀더에 전극을 고정시키고 정위 프레임을 조절하여 두개골 윗면이 수평이 되도록 조정한다.
5) bregma에서 뒤쪽으로 3.4mm 중심선에서 측면으로 2.6mm인 부분에 핸드 드릴을 이용하여 전극 삽입을 위한 구멍을 뚫는다.
6) 주변에 2~3개의 anchor 고정용 구멍을 뚫는다.
7) Microelectrode recoding system(storage oscilloscope, LeadPoint, Minneapolis, MI)을 이용하여 신경신호의 파워를 측정하면서 전극을 ventral방향으로 삽입하여 STN의 위치를 찾는다.
8) 의료용 에폭시를 이용하여 전극을 주변의 anchor와 고정시킨다.
9) 신경자극기가 위치할 부분을 고려하여 등쪽을 세로로 절개 하여 피하를 통하여 전극과의 연결선을 삽입하고 봉합한다.
10) 백서용 조끼를 입힌후 벨크로를 이용하여 회로와 배터리를 고정시킨 후 전극용 연결선과 연결시킨다.

(a)

(b)

(c)

(d)

(e)

(f)

(g)

(h)

(i)

(j)

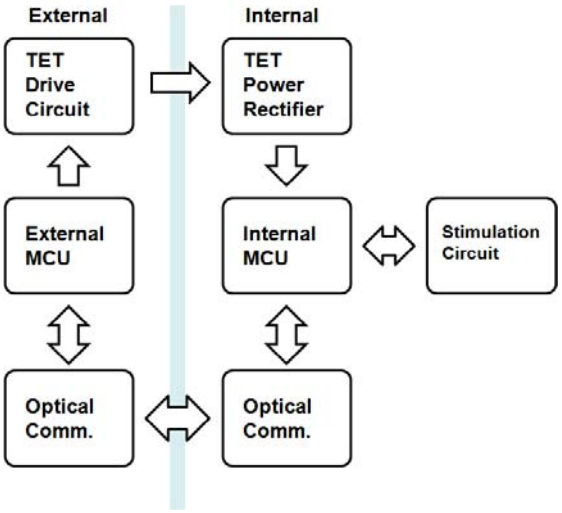
그림 2-4 동물 실험 프로토콜 (a) 정위 프레임 고정 (b) 두개골 수평 확인 (c) 전극 및 anchor용 구멍 (d) 고정용 anchor 스크류 (e) MER 셋팅 (f) STN 파형 (g) 전극이 삽입된 모습 (h) 전극 고정 (i) 케이블 연결 (j) 전체 시스템 연결

## 제 2 절 두피내 이식형 뇌심부 자극 시스템

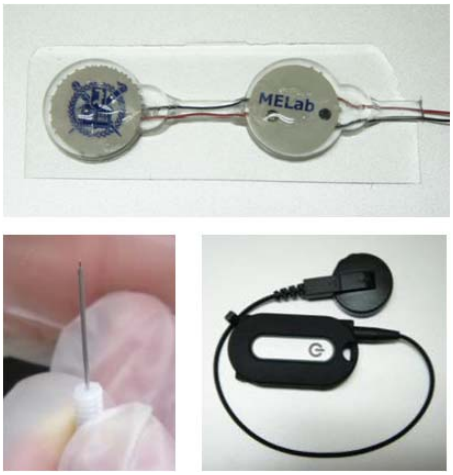
동물 실험용으로 개발된 회로를 기반으로 두피내 이식형 뇌심부 자극 시스템의 조건에 맞도록 전체 회로의 크기를 줄이고 경피적 전력 전송시스템을 적용하여 전체 시스템을 구성하였다.

## 1. 시스템 구성

제안된 두피내 이식형 뇌심부 자극 시스템은 그림 1-2에서 와 같이 이식되며 그림 2-8 과 같은 구성을 가진다. 내부 기기에는 제어용 마이크로 콘트롤러, 전압 정류회로, 전압형 자극회로, 적외선 수광용 포토 다이오드와 동작표시용 빨간색 LED로 이루워지고 외부기기는 크게 전력 전송 회로와 적외선 리모트 콘트롤러로 이루워진다. 경피적 파워 전송을 통하여 따로 내부 전원을 두지 않고 외부에서 전력을 전송하여 작동하게 된다.




(A)




(b)

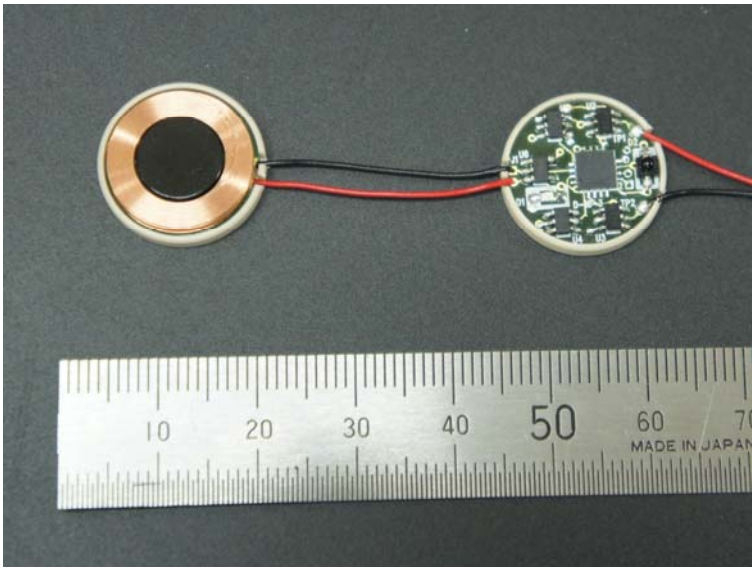
그림 2-5 (a) 시스템 블록 다이어그램 (b) 개발된 전체 시스템

## 2. 이식이 가능한 내부 자극 펄스 발생기

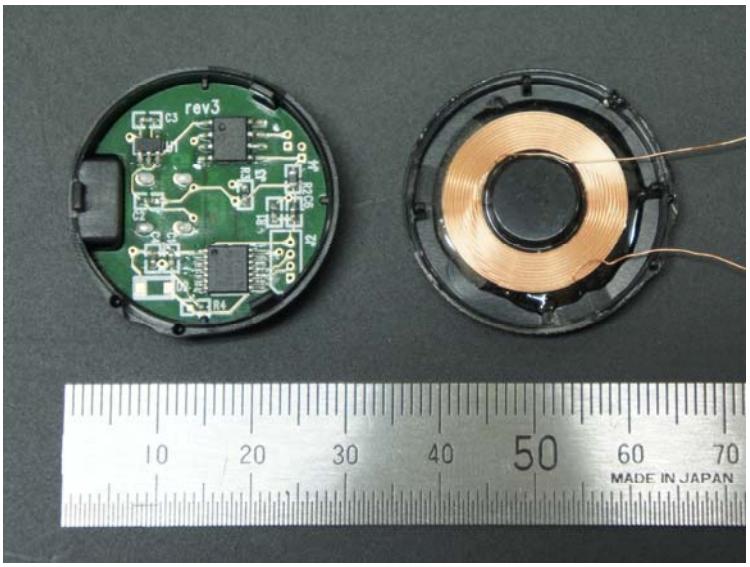
내부 자극 펄스 발생기는 크게 1채널 신경자극기와 제어부분으로 이루워진 메인 회로 부분과 외부에서 전송된 전력을 받아서 정류하는 코일 부분 2개 부분으로 이루워진다. 회로는 PEEK 재질의 하드 케이스로 1차 보호를 하고 PDMS(Polydimethylsiloxane, SYLGARD 184, Dow Coaning)를 케이스 내부에 채우고 외부에 코팅하여 2차 실링한다. Introduction에 설명한 두피하 이식을 위한 조건을 위하여 메인 회로와 코일 부분의 크기는 지름 16mm 두께 5mm로 제작하였다.

제어를 위한 마이크로 컨트롤러는 MSP430F2013 (Texas Instruments)을 RSA 패키지로 사용하여 크기를 줄이고 전면에는 OP-amp, 스위치, 정류기 등의 능동 소자만 배치하고 후면에는 0402 타입 칩저항과 칩캐패시터등 수동 소자 만을 배치하여 전체적인 회로의 크기를 줄이고 두께를 줄이면서 뇌심부 자극기를 위한 필수 기능은 하도록 설계하였다. 제작된 회로는 그림 2-6 와 같다.

저전력 소자를 사용하여 전체 기본 파워 소모는 600uAh이며 자극 세기에 따라서 변하게 된다.




(a)




(b)

그림 2-6 (a) 내부 자극 펄스 발생기 (b) 외부 전력 전송 부분

### 3. 경피적 전력 전송 부분

경피적 전력 전송 회로는 외부에는 Class-D power amp half-bridge drive 회로를 이용하여 primary Coil을 구동시키고 내부에서는 inductive coupling을 이용하여 secondary coil에서 전력을 수신하여 full-bridge 정류회로를 이용하여 내부 회로에 전력을 공급하게 한다. 코일간의 중심을 맞추기 위하여 네오디뮴으로 된 자석으로 코어를 삼았고 Eddie Current로 인한 전력 손실을 막기 위하여 에폭시로 코팅된 자석을 사용하였다.

## 4. 비대칭 양상 자극기 회로(Asymmetric biphasic stimulator)

전압 자극기 회로는 마이크로 컨트롤러에서 출력된 PWM 신호를 Low path filtering 하여 출력 콘덴서에 모아두었다가 스위치 네트워크의 동작에 따라서 원하는 파형을 출력하여 준다. 주로 chathodic pulse로 action potential을 발생시키고 anodic pulse로 charge balance를 맞추게 한다. 전체 회로 크기를 줄이고 비대칭 양상 파형을 만들기 위해 그림 2-10과 같이 voltage divider를 통하여 양극쪽 출력의 50분의 1의 음극쪽 출력 콘덴서에 충전하였다가 charge balance를 맞출 때 cathodic pulse의 50배를 하여 출력해준다. cathodic pulse를 출력할 때는 anode를 접지시키고 primary discharging capacitor를 cathode에 연결해주고 anodic pulse를 출력할 때는 cathode를 접지시키고 secondary discharging capacitor를 anode에 연결해 준다.

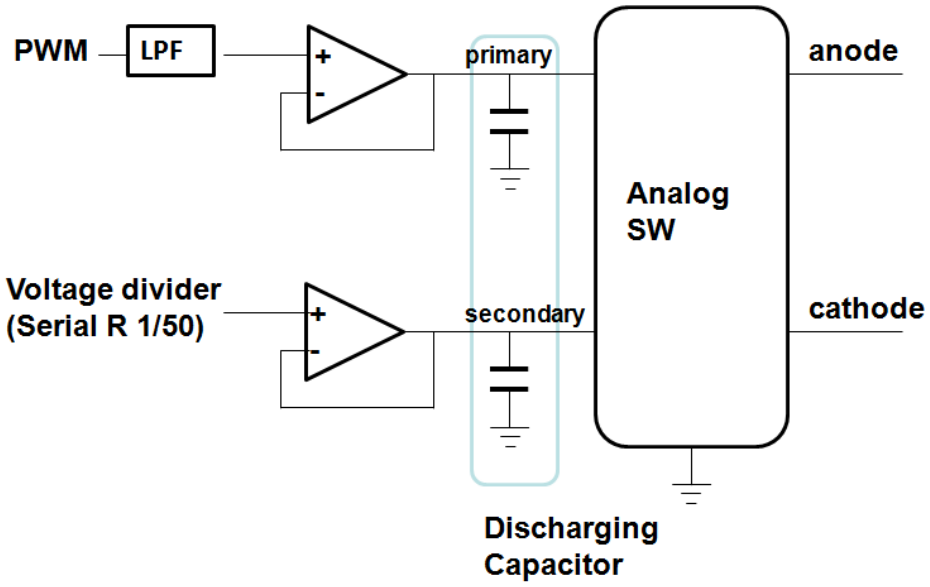



그림 2-7 내부 전압 자극기 회로의 개략도

## 5. 적외선 단방향 데이터 통신

피부투과가 가능한 840nm 적외선 포토 다이오드를 이용하여 외부에서 보내주는 데이터를 수신하고 빨간색 LED를 이용하여 외부에서 육안으로 동작을 확인 할 수 있도록 하였다. 시스템 크기를 줄이기 위하여 선택한 마이크로 컨트롤러의 한계 때문에 데이터 통신은 단방향으로 이루워지며 LED의 깜빡임을 조합하여 내부 회로의 상태를 알 수 있다. 최대 25mm의 피부를 투과하여 신호를 보낼 수 있다.

그림 2-8 외부 적외선 리모콘

## 6. 내부 시스템 코팅 및 생체 적합성

코팅 순서는 다음과 같다.

1) PDMS monomer와 polymerase를 10:1의 비율로 섞는다.

2) 30분 동안 진공 chamber에 넣어 기포를 제거 한다.

3) PEEK로 된 inner case에 PDMS를 채운뒤 회로를 넣고 남은 공간도 PDMS로 채운다.

4) 60℃로 예열된 오븐에서 20분간 큐어링한다.

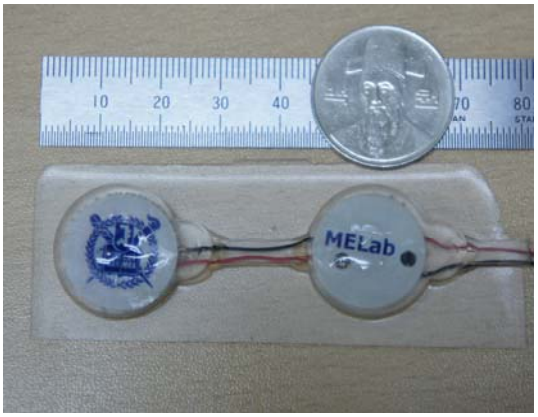
5) 동시에 몰드에 1ml의 PDMS를 넣고 4)와 같은 조건에서 20분간 큐어링 하여 몰드 바닥에 기본층을 형성해 준다.

6) 4에서 나온 내부 시스템의 inner case에 붙은 여분의 PDMS를 제거한 뒤 몰드에 넣는다.

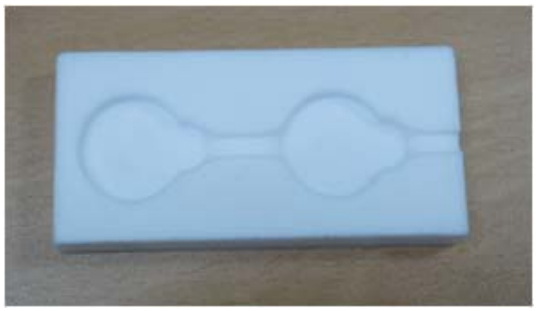
7) 기포에 주의하며 남은 공간을 PDMS로 채운다.

8) 60℃에서 1.5시간 동안 큐어링 한다.

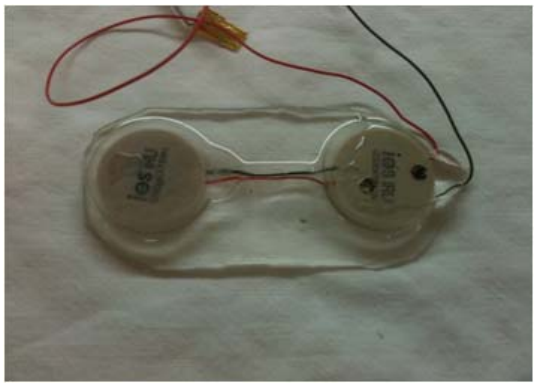
코팅된 내부 회로는 그림 2-12 (a)와 같다. 내부 회로를 보호하기 위하여 PEEK로 이루어진 hard inner case에 회로를 넣고 PDMS로 내부를 채운 후 큐어링 하여 고정을 한 다음 그림 2-12 (b)와 같은 몰드에 넣어서 외부 코팅을 하게 된다. 코팅 물질로 쓰인 PDMS는 생체적합하며 발수성을 가지기에 이식용 코팅 물질로 적합하다.




(a)



(b)



(c)

그림 2-9 (a) 코팅된 내부 기기 (b) 코팅용 테프론 몰드(3) 이식후 한달 된 기기: 코팅 내부에 액체나 갈라짐 등이 없음.

## 7. 백서에 대한 기기 이식 프로토콜

1-8까지는 전극 이식 프로토콜과 동일하다.

1) 질병 모델을 만든지 4주된 백서를 대상으로 75mg/kg zoletil50, 10mg/kg xylazine 분량으로 주사하여 마취시킨다.

2) 마취가 확인되면 정위 프레임에 고정시킨다.

3) bregma가 보이도록 두개골의 dorsal 표면의 피부를 절개하여 노출 시킨다.

4) 홀더에 전극을 고정시키고 정위 프레임을 조절하여 두개골 윗면이 수평이 되도록 조정한다.

5) bregma에서 뒤쪽으로 3.4mm 중심선에서 측면으로 2.6mm인 부분에 핸드 드릴을 이용하여 전극 삽입을 위한 구멍을 뚫는다.

6) 주변에 2~3개의 anchor 고정용 구멍을 뚫는다.

7) Microelectrode recoding system(storage oscilloscope, LeadPoint, Minneapolis, MI)을 이용하여 신경신호의 파워를 측정하면서 전극을 ventral방향으로 삽입하여 STN의 위치를 찾는다.

8) 의료용 에폭시를 이용하여 전극을 주변의 anchor와 고정시킨다.

9) 신경자극기가 위치할 부분을 고려하여 등쪽 하부를 척추를 따라 시상방향으로 절개하고 두개골 방향으로 전극 연결용 케이블이 지나갈 피하통로를 만들고 내부 파형 발생기를 이식할 피하낭을 확보한다.

10) 척추를 가로 질러서 두피내 이식형 자극기를 삽입한 뒤 고정을 위하여 주변근육 조직과 봉합한 뒤 9)에서 만든 피하 통로를 통하여 전극과 연결한 뒤 봉합한다.

11) 전극과 케이블을 연결한 뒤 의료용 에폭시로 고정시킨다.

12) 백서가 안정될 때까지 적외선 체온 유지기로 체온을 유지 시켜준다.

13) 하루가 지난 뒤 백서용 조끼를 입힌 후 벨크로를 이용하여 외부 전력 전송 회로와 배터리를 고정시킨다.

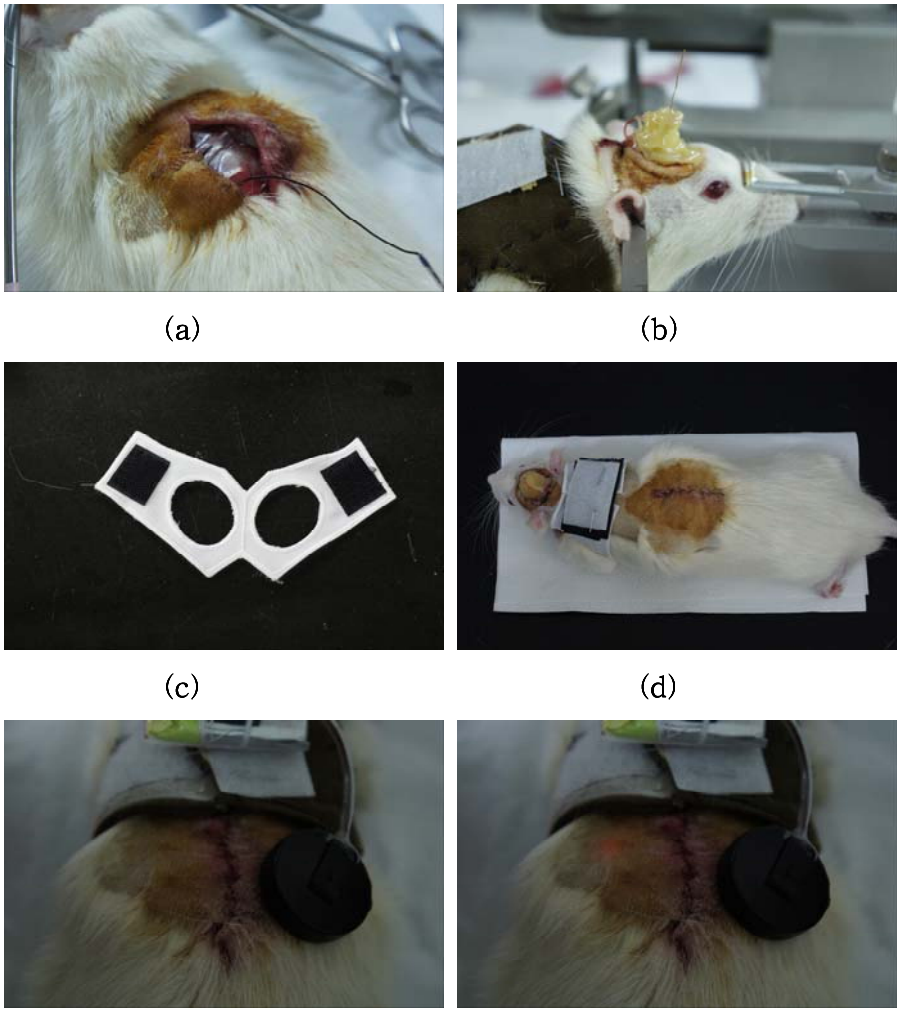



그림 2-10 이식용 프로토콜 (a) 삽입된 이식체 (b) 전극과 케이블 고정 (c) 개선된 부착용 조끼 (d) 착용모습 (e)(f) 작동 확인

## 제 3절 동물 실험

뇌심부 자극술은 신경학적 질병 특히 파킨슨씨 병에 걸린 환자들에게는 마지막 해법이 되어 가고 있지만 아직 뇌심부 자극술의 모든 작용 메커니즘이 밝혀진 것도 아니고 모든 환자의 증상이 나아지는 것도 아니기 때문에 관련 연구가 활발히 이루어 지고 있다. 그중에서 질병 모델 제작의 수월함과 관리의 편안함 때문에 백서를 이용한 연구가 가장 활발히 이루워지고 있다. [16]

## 1. 6-OHDA를 이용한 백서 파킨슨씨 병 질병 모델

신경독인 6-OHDA는 dopaminergic 신경세포만 선택적으로 작용한다. 이를 이용해서 흑질(substansia nigra)에 직접 주입거나 내측전뇌다발(medial forebrain bundle)에 주입하면 역행성 축삭이동 (Retrograde teansport)에 의해 dopaminergic 신경세포만 죽임으로써 인간의 PD -선조체(striatum)에서의 dopaminergic 신경세포의 선택적인 퇴화 -의 병리새리학적 특징을 제현하는 것이 가능하다. 6-OHDA를 이용한 백서 파킨슨씨병 질병 모델의 경우 분자 생물학적, 미시생물학적, 기능적 레벨에서 잘 분류되어 있으므로 널리 쓰인다. [17-20] 본 연구에서는 한쪽에만 6-OHDA를 주입한 hemi-parkinsonism 모델을 만들었다.

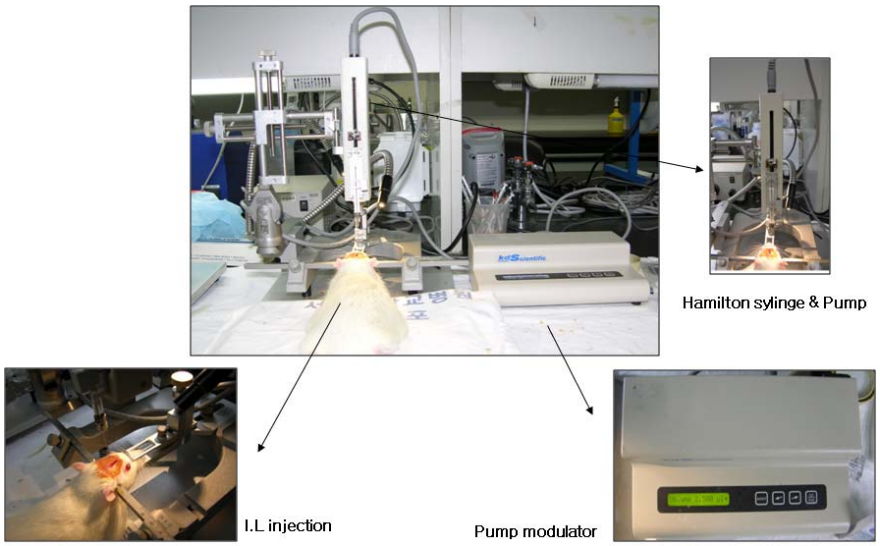



그림 3-1 6-OHDA drug injection setup

질병 모델 제작 프로토콜은 다음과 같다.

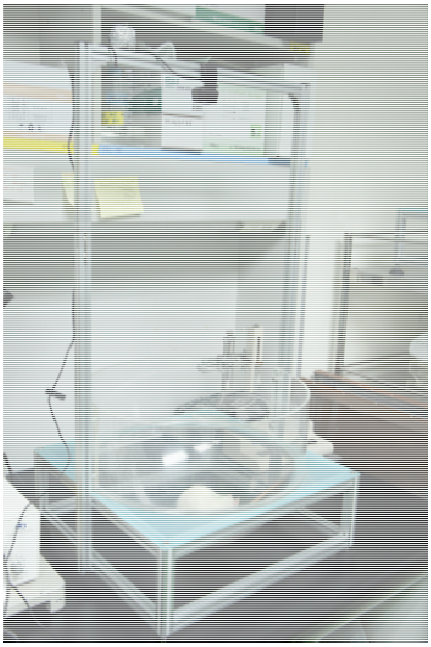
1) xylazine (5mg/kg, i.p.) and Zoletil50 (20mg/kg, i.p.)로 마취시키고 정위 프레임(david kopf instrumnet)에 고정시킨다. 6-OHDA를 주입하기 전에 desipramine (25 mg/kg, i.p.)를 주입하여 noradrenergic 신경세포를 보호한다.
2) 두개골의 dorsal 부분의 피부를 절개하여 두개골을 노출 시킨다.
3) 12ug의 6-hydroxydopamine (6-OHDA)(Sigma)를 0.9% NaCl과 0.02% ascorbic acid가 포함된 4 μl 멸균수에 녹여서 분당 0.5μl의 비율로 hamilton 주사기를 이용하여 MFB에 주입한다. 주입 위치는 정위 프레임에서 anteroposterior(AP),-4.4mm, lateral (L),-1.3mm, dorsoventral (DV), 7.8mm (the stereotaxic atlas of Paxinos and Watson (Paxinos G., and C. Watson, 1986. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 5thed. ,AcademicPress, SanDiego)이다.
4) 주입 완료후 5분에 걸쳐서 천천히 바늘을 빼고 상처 부위를 봉합한 뒤 마취에서 깨어 날 때 까지 체온을 유지해준다.
5) 처치가 끝난 백서는 사육시설에서 4주간 DA 뉴런의 퇴화가 안정화 되도록 경과를 지켜본다.

## 2. 행동 검사

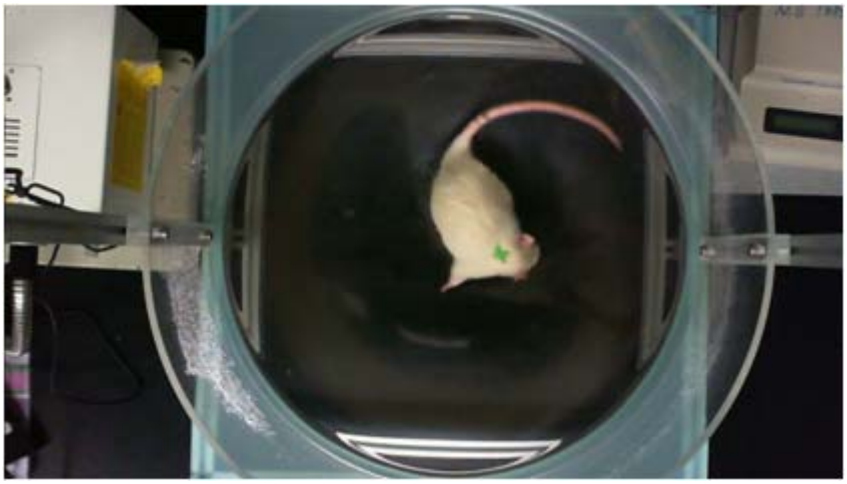
파킨슨씨병의 주요 증상인 경직(rigidity), 운동감소증(hypokinesia), 떨림 (tremor), 자세불안정 (postural instability), 인지 부조화(cognitive impairment)에 대한 뇌심부자극기의 치료 효과는 여러 가지 행동검사를 함으로써 간단하게 알아낼 수 있다. 행동 검사 종류는 다음과 같다. (i) drug-induced rotation, (ii) accelerated rotation on a treadmill, (iii) ladder rung walking, (iv) beam balance, (v) postural balance, (vi) asymmetric limb use in a transparent cylinder, (vii) stepping movement, (viii) lateralized response in a corridor task test, (ix) free explorative movement in an open field, radial maze, and water maze, (x) vibrissae-elicited forelimb placing, (xi) paw reaching or pellet grasping on a staircase, (xii) attention and impulsivity in a 5-choice serial reaction time recorder.[21]

Apomorphine 유발 회전 테스트 방법

1) 6-OHDA MFB lesioning 이후 4~6주후에 실시한다. 영상 분석을 위해 쥐 등에 형광 초록색으로 마커를 표시한다.
2) 0.1% ascorbate-saline에 녹인 0.5mg/kg R-apomorphine hydrochloride (sigma)을 주사하고 즉시 지름 42cm 크기의 플라스틱 반구에 넣고 시간당 총회전수(정회전수 빼기 역회전수, 본 실험의 경우 역시계방향)를 측정한다.
3) 쥐의 회전은 USB 카메라로 비디오를 찍어서 분석한다.
4) 1주일 간격으로 3주간 행한다.



(a)



(b)

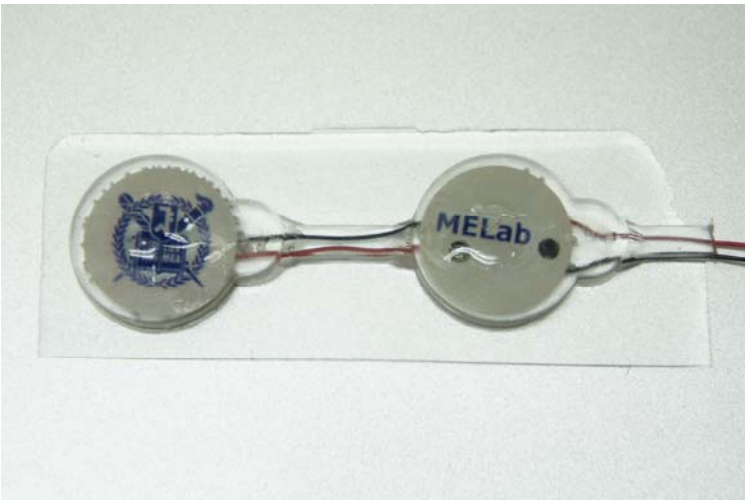
그림 3-2 (a) 행동 분석을 위한 셋업 (b) 캡쳐된 영상

## 제 4 절 개발된 시스템의 성능 평가 및 동물 실험 결과

### 1. 개발된 시스템

경피적 전력 전송을 통한 두피하 이식이 가능한 뇌심부 자극기를 개발하였다. 개발된 시스템의 스펙은 다음과 같다.

이식용 내부 기기
크기: 지름 16mm x 2ea 두께: 5mm
무게 : 전체 4g 자극 회로부 1g 코일 부분 4g
자극 파라메터 : 초기 셋팅 60us 130Hz 1V (변경 가능)
비대칭 양형 파형(Asymmetric bipolar pulse)
전압 자극 방식 0~ 3V 0.1 step
기본 전력 소모 : 약 600uAh ( 자극 강도에 따라 3.6mAh 까지 증가)
전력 공급 방식 : 경피적 전력 공급 ( inductive Coupling)
효율 약 20%
데이터 통신 : 적외선 단방향 통신
외부 기기
크기 : 지름 26mm 두께 최대 10mm
무게 : 회로부 10g 배터리 50g




(a)

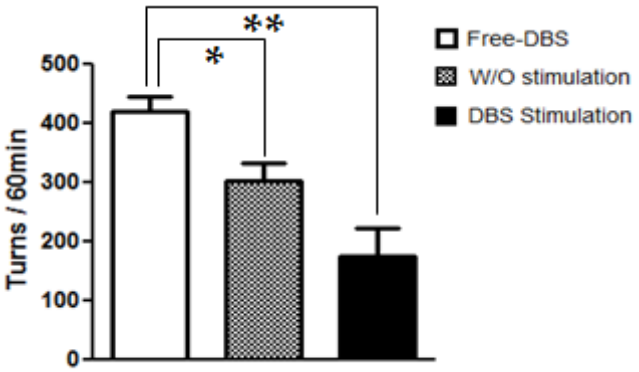
(b)

그림 4-1 (a) 개발된 내부 파형 생성기
(b) 외부 전력 전송 기기와 배터리 팩

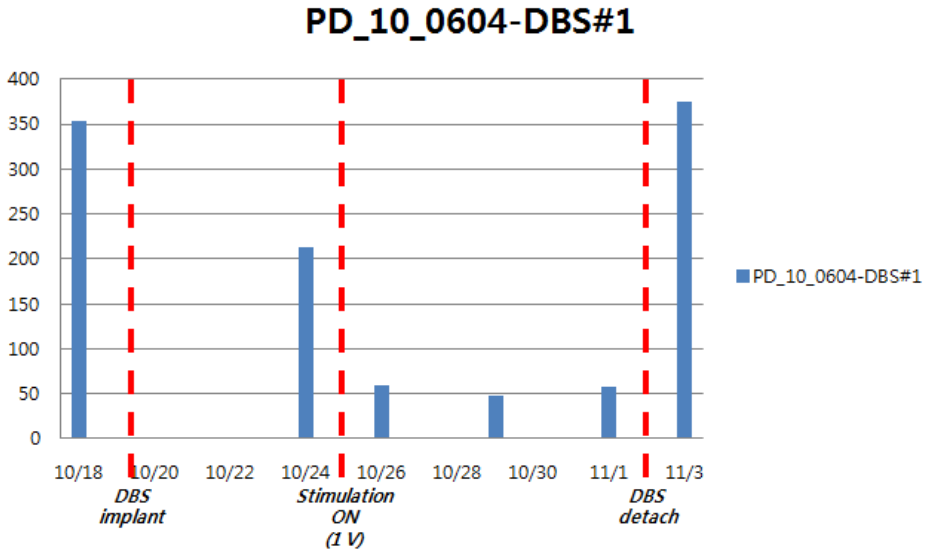
## 2. 동물 실험 결과

### 1) Apomorphine 유발 회전 테스트 결과

내부 기기에서 자극을 주는 경우에 자극을 안주는 경우에 비교해서 총 회전수가 줄어드는 것을 확인 할 수 있었으며 장기간 이식 후 기기를 적출하고 나서 Apomorphine 유발 회전 테스트을 한 경우에도 원래대로 돌아가는 것을 확인하였다. 그림 3-2 참조
전극을 이식하는 것만으로 총 회전수가 줄어드는 것을 확인 할 수 있고 자극을 주는 경우에는 총 회전수가 줄어드는 것을 확인하였다.




(a)




(b)

그림 4-2 (a) 3마리 실험 결과 (b) 장기간 이식시 효과 확인

### 2) 자극 부위의 병리학적 분석

이식 4주후에 실험 대상을 sacrfice하여 뇌절편을 만들어 자극부위의 병변을 살펴보았다. 전극이 이식될때의 물리적인 손상을 제외하고 전기 자극에 의한 변색이나 탈색 등이 없음을 확인하였다.

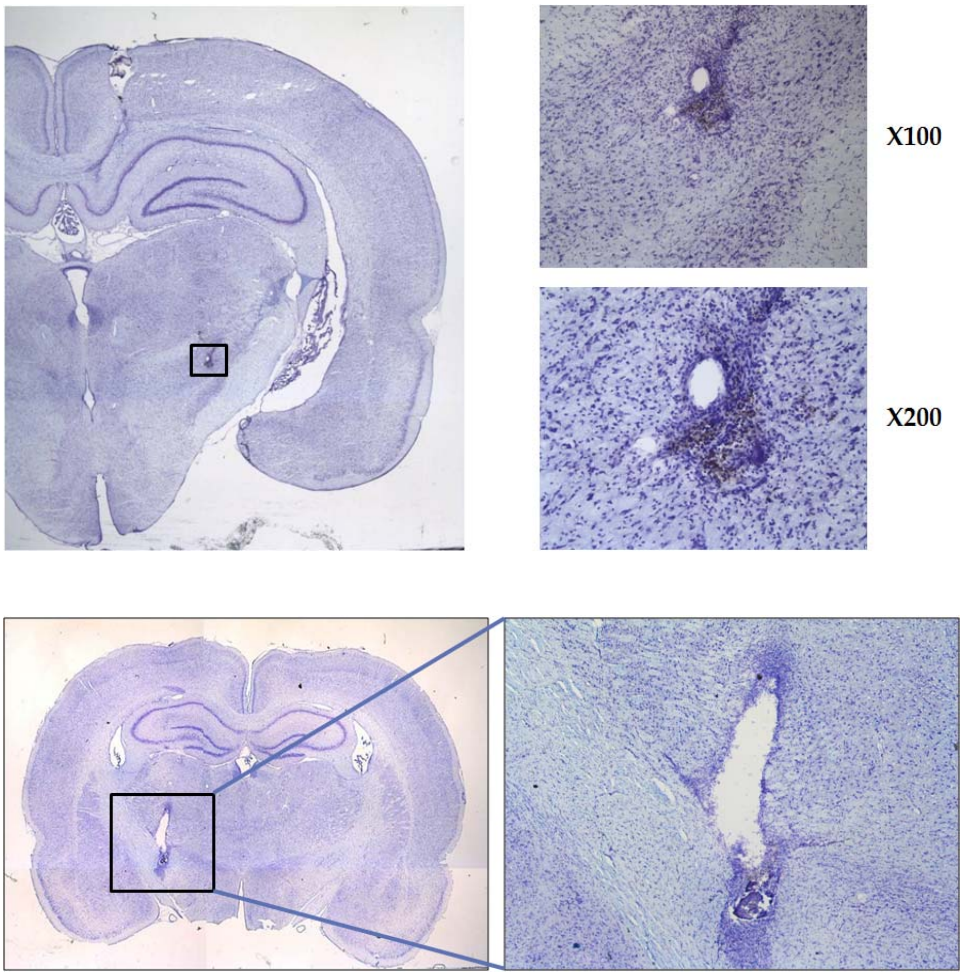



그림 4-3 염색된 뇌절편

### 3) 장기 이식후 작동 확인

백서 피하에 이식된 상태에서 정상적인 작동을 확인하였고 장기간 이식 이후 적출하여 정상 작동을 확인하였다. 이식한 상태에서도 시험 대상 백서가 행동에 크게 제한을 받지 않고 움직임을 확인하였다.

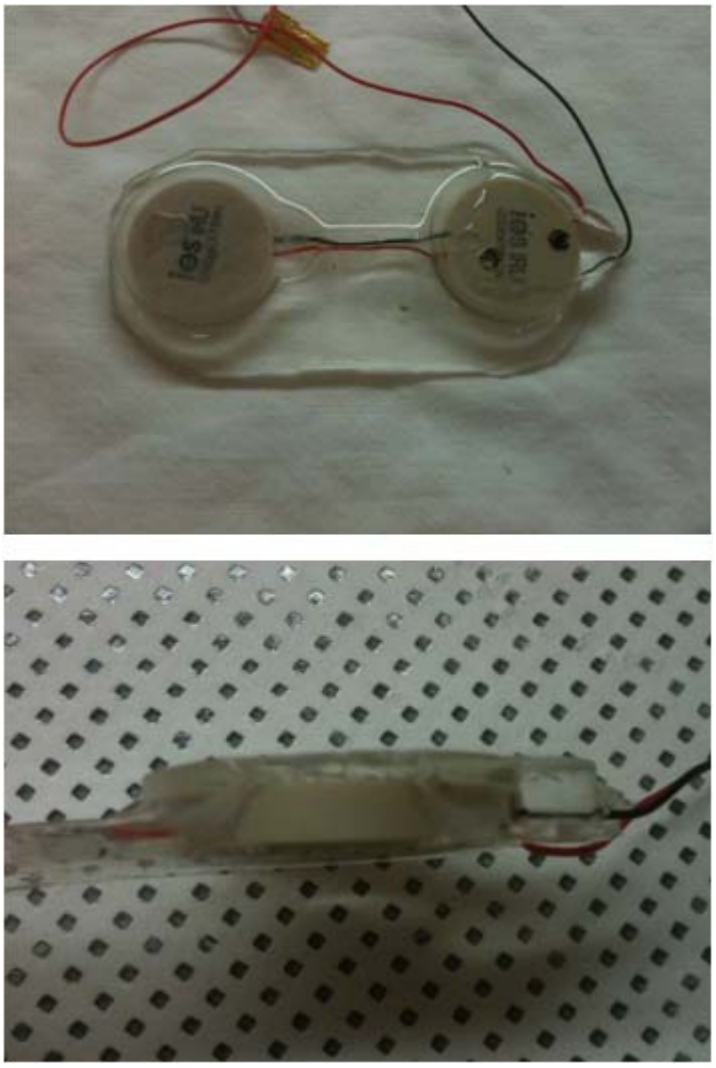


그림 4-4 이식 4주후 코팅 상태

# 제 3 장 결론

## 제 1절 결론 및 토의

### 1. 두피하 이식형 뇌심부 자극 시스템의 평가 및 향후 개선점

본 논문에서는 기존 배터리 방식의 뇌심부 자극 시스템의  단점을 개선한 경피적 전력 전송을 통한 두피내 이식이 가능한 뇌심부 자극 시스템을 개발하고 동물 실험을 통하여 그 유효성을 확인하였다. 내부에 배터리를 배제함으로써 시스템의 크기를 많이 줄일 수 있었고 시중에서 구입이 가능한 부품을 가지고 기본적인 기능을 하는 DBS를 제작하였다. 제작된 DBS 시스템은 두피내에 이식이 가능한 조건을 만족하면서 시스템 그대로 백서를 대상으로 하는 실험에 쓸 수 있을 정도로 소형화가 가능하였다.

하지만 소형화에 주안점을 두다 보니 기본적인 기능은 가능하지만 상용으로 팔고 있는 시스템에 비하면 몇 가지 기능이 빠져 있다.

1) 다채널 자극 시스템 : 현재 시스템은 공간의 부족으로 1채널만 가능하지만 다채널 자극 시스템은 임상에 응용하기 위해서는 필수적이다. MRI와 CT에서 얻은 영상 정보를 stereotaxic frame에 정합시키고 Micro electrode recording을 통하여 정확한 자극 지점을 찾는 다고 해도 뇌의 구조상 전극의 위치는 항상 변할 가능성이 있기 때문에 자유롭게 채널을 고를 수 있는 다채널 시스템은 필수적이라고 할 수 있다. 이는 향후 내부 회로를 커스텀 칩으로 바꾸면 해결 할 수 있는 문제라고 본다.

2) 비상용 전력원의 부제: 경피적 전력 전송 시스템을 통하여 외부 전력으로만 시스템을 돌아 갈 수 있도록 하였지만 단시간동안 쓸 수 있는 백업 전력 소스는 필요하다고 본다. 외부 배터리를 자유롭게 갈 아끼울

수 있고 내부에 배터리가 없어서 내부 기기가 고장이 나지 않는 한 재수술을 할 가능성이 매우 줄어들었지만 실제로 환자가 사용을 할 경우에는 배터리를 교체하는 짧은 순간이나 격열한 운동을 하거나 물에 들어가야 하는 때 등 약 30분에서 1시간정도 외부 기기를 빼두어야 하는 때가 올 수 있다. 그를 위해서 재충전 수명이 있는 2차 전지가 아닌 아직은 크기가 크기는 하지만 약 10만번 재충전이 가능한 슈퍼 캐패시터 같은 비상용 전력원이 필요하다. 기기 자체에서 소모되는 전류를 줄이더라도 자극에 들어가는 전류가 크기 때문에 현재의 슈퍼 캐패시터보다 강력하고 재충전 가능 횟수가 많으면서 크기가 작은 보조 전원 소스가 비상용으로 들어가야 할 것이다.

3) 임피던스 측정 회로의 부제: 이는 상용 DBS 시스템에는 들어 있지만 본 논문에서 제작된 기기에 안들어간 기능이다. 전극 임피던스의 변화는 전극 자체의 부식이나 주변 조직의 변화 또는 감염 등 이식하고 나면 알 수 없는 전극의 상태에 대해 알 수 있는 유일한 정보이다. 이역시 지금은 넣을 수 없었지만 향후 커스텀 칩을 쓴다면 가능하리라 본다.

4) 제한된 자극 세기: 실제 임상에서는 쓰는 일이 거의 없지만 배터리를 기반으로 하는 상용 자극기의 경우 약 10V까지 출력을 강화 할수 있다. 이는 두피에 이식을 할 경우 쇄골하에 이식하는 것보다 전극사이의 임피던스가 줄어서 자극에 필요한 전하량이 줄어 들 것이라 예상하기에 큰 문제는 아니라고 생각한다. 또한 경피적 전력 전송 시스템은 소스 전원을 자유롭게 조절 할 수 있으므로 오히려 경피적 전력 전송 시스템이 더 유리하다고 할 수 있다.

### 4.1.2 동물 실험에서 주의점

백서를 대상으로 실험을 하다 보니 여러 가지 문제점이 발생하였다.

1) 자극용 전극의 고정 문제: 단기간동안 고정을 하는 경우 anchor 없이 치과용 시멘트만으로 충분하였지만 장기간 실험을 할 경우 실험용 전극이 사육용 우리 위쪽의 철망에 걸려서 고정이 느슨해지거나 두개골과의 접착이 충분하지 않아서 잘떨어졌다. 이를 방지하기 위해 현재는 두개골에 스테인레스제 스크류를 박아서 anchor로 쓰고 있지만 이 또한 오랜기간 박아두면 두개골이 응력을 받아서 부서지면서 떨어지는 경우가 있다. 이를 해결하기 위해 나이론제 스크류를 써보았지만 이 경우 두개골에 고정이 어렵고 고정시킬 때 자체 변형이 일어나서 떨어지기 쉬우므로 개선이 필요하다.

2) 외부 기기 고정용 조끼 문제 : 현재는 그림 2-13의 (e)처럼 특수 조끼를 만들어서 외부 기기를 백서에 고정시키고 있지만 실험을 하면서 대부분의 실험 대상 백서들이 체중이 감소하면서 벗겨지는 문제가 있다. 체중 감소를 막기 위해 먹이를 우리 바닥에 뿌리던가 직접 섭취 시키는 방법을 써보았지만 전반적인 체중감소는 막을 수가 없었다. 이를 해결하기 위해 탄력이 있는 재질로 만들 경우 백서가 스스로 벗어버릴 위험이 있다. 외부기기의 고정이 풀리면 전체적인 시스템이 손상을 받을 수 있으므로 일단은 주기적으로 확인하여 조정해줄 필요가 있다.

3) 코일 사이 피부 괴사 문제: 경피적 전력 전송 시스템은 내부와 외부 코일을 정합 시키기 위해 코어로 네오디늄 자석을 쓰고 있다. 단기간 할 경우에는 크게 문제가 없지만 장기간 실험을 할 경우 중간에 피부가 눌려서 괴사하는 경우가 있다. 이는 주기적으로 코일 아래 피부를 확인하고 외부 기기의 자석 세기를 조절해줌으로써 해결할 수 있다.

## 제 2 절 후속 연구

### 1. 대동물에서의 유효성 평가

백서를 대상으로 한 실험에서 유효성을 증명하였으므로 추가 실험을 통하여 동물 실험 기법을 안정화 시키고 대동물 파킨슨씨 병 질병 모델을 개발하고 현재 시스템의 유효성을 증명해야 한다. 대동물 동물실험을 통하여 임상에 적용할 수 있을 것이다.

### 2. 내부 기능 추가

향후 개선점에서 밝힌 것처럼 기본적인 기능 외에 필수적인 기능을 추가 하면서도 두피내에 이식이 가능하도록 회로 설계를 하거나 커스텀 칩을 개발하여야 할 것이다.

# 참 고 문 헌

[1] Berge T.W. "the impact of neurotechnology on rehabilitation", IEEE review in Biomedical Engineering, Vol.1,157-197, 2008

[2] Aquilina O, "A brief history of cardiac pacing", Images Paediatr Cardiol 27 (2006), pp.17-81.

[3] Weirich W, Gott V, Lillehei C (1957). "The treatment of complete heart block by the combined use of a myocardial electrode and an artificial pacemaker". Surg Forum 8: 360 - 3. PMID 13529629.

[4] Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P,Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. Mov Disord 1998; 13: S119 -125.

[5] Fraix V, Pollak P, Van Blercom N, Xie J, Krack P, Koudsie A, Benabid AL. Effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. Neurology 2000; 55: 1921-1923.

[6] Olanow CW, Brin MF, Obeso JA. The role of deep brain stimulation as a surgical treatment for Parkinson's disease. Neurology 2000; 55: S60 -66.

[7] Pollak P, Fraix V, Krack P, Moro E, Mendes A, Chabardes S,Koudsie A, Benabid AL. Treatment results: Parkinson's disease Mov Disord 2002; 17: S75 -83.

[8] Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SLF, Aziz TZ (2007). "Translational principles of deep brain stimulation". Nature Reviews Neuroscience. 8:623 - 635

[9] Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. N Engl J Med 2003; 348: 1356 -1364.

[10] Jankovic J (April 2008). "Parkinson's disease: clinical features and diagnosis". J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 79 (4):368 - 76.

DOI:10.1136/jnnp.2007.131045. PMID 18344392.
[11] Sun Ha Paek, "Surgical Treatment of Advanced Parkinson Disease" J Korean Med Assoc 2008; 51(2): 158 - 167
[12] Medifocus Guidebook on Parkinson's Disease, 2011
[13] Francisco A. Ponce, Andres M. Lozano, "Deep Brain Stimulation: state of the art and novel stimulation targets" progress in Brain Research, 2010, Vol. 184, Chap. 16
[14] Russel J. Andrews "neuromodulation: deep brain stimulation, sensory Neuroprotheses, and the neural-electrocal interface" progress in Brain Research, 2009, Vol. 180, Chap. 7

[15] Daniel R. Merrill, Marom Bikson, John G.R. Jefferys " electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols" Jour. of Neuroscience methods, 141 (2005) 171-198
[16] Karl Nowak, EilhardMix, Jan Gimsa, Ulf Strauss, Kiran Kumar Sriperumbudur, einer Benecke, and Ulrike Gimsa "Optimizing a RodentModel of Parkinson''s Disease for Exploring the Effects and Mechanisms of Deep Brain Stimulation", Parkinson''s Disease
Volume 2011, Article ID 414682, 19 pages

[17] G. A.Metz, A. Tse,M. Ballermann, L. K. Smith, and K. Fouad, ""The unilateral 6-OHDA rat model of Parkinson''s disease revisited: an electromyographic and behavioural analysis,""European Journal of Neuroscience, vol. 22, no. 3, pp. 735 - -744,2005.

[18] M. A. Cenci, I. Q.Whishaw, and T. Schallert, ""Animal models of neurological deficits: how relevant is the rat?"" Nature Reviews Neuroscience, vol. 3, no. 7, pp. 574 - -579, 2002.

[19] A. Klein, J. Wessolleck, A. Papazoglou, G. A. Metz, and G. Nikkhah, ""Walking pattern analysis after unilateral 6-OHDA lesion and transplantation of foetal dopaminergic progenitor cells in rats,"" Behavioural Brain Research, vol. 199, no. 2, pp. 317 - -325, 2009.

[20] R. J.Mandel, P. Brundin, and A. Bjorklund, ""The importance of graft placement and task complexity for transplantinduced recovery of simple and complex sensorimotor deficits in dopamine denervated rats,"" European Journal of Neuroscience, vol. 2, no. 10, pp. 888 - -894, 1990.

[21] M. LeDoux, Animal Models of Movement Disorders, Elsevier Academic Press, Burlington, Vt, USA, 2005.

## Abstract

# Development and in-vivo evaluation of the under-scalp implantable deep brain stimulation system

Hyun Seok Moon

Interdisciplinary Program, Biomedical Engineering Major

The Graduate School

Seoul National University

Deep Brain Stimulation (DBS) is a surgical treatment involving the implantation of a electrical stimulator that sends electrical impluses to deep brain region for the treatment of neurological and psychiatrical disorder. DBS has became a last solution in the case of Parkinson's Disease patients whose symptoms cannot be adequately controlled with medications, or whose medications have severe side effects.

Because commercially available models are usually powered by internal battery, patients need a general anesthesia surgury, which is to be a burden physically and mentally to the elderly patients, for every three to five year.

In this paper, we propose the under-Scalp implantable Deep Brain Stimulator with a transcutaneous power transfer and demonstrate its

validity by a animal experiment on Parkinson's disease animal model.

For the under-scalp implantation, we define a physical condition of the internal implant and design the intenal electrical stimulator and the transcutaneous power transfer system.

To demonstrate the validatiy of the developed system, we develop the Parkinson's disease animal model and set the long-term animal experiment protocol.

**keywords : Deep Brain Stimulator, Transcutaneous Power Transfer, Under-scalp Implantable Stimulator, Parkinson's Disease Animal Model**

***Student Number*** **: 2002-30238**