

2008년도

# 제38회 대한의용생체공학회 추계학술대회

“혈압측정 방법에 관한 의학적 공학적 고찰”

KOSOMBE

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)리시스템, (주)솔고바이오메디칼



11월 14일 (금)

09:00 - 09:30 등 록

09:30 - 12:30 Tutorial 주제 : 혈압측정법

세 가지 혈압 측정법의 측정 대상과 방법  
비침습적 혈압 측정의 공학적 고찰  
비침습적 혈압 측정의 의학적 고찰  
휴 식  
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 분자영상 시스템 기술개발  
강력집속 초음파를 이용한 암치료 장비  
차세대 바이오신호 융합 DxR 시스템 개발

오칠환 (고려대학교 산학협력단)

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 총 회

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](mailto:kosombe@kosombe.or.kr)

홈페이지 : <http://www.kosombe.or.kr>

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



# 신경 활동에 따른 반사율 변화를 이용한 광섬유 기반의 신경 신호 검출

◦ 이종환<sup>1</sup>, 김정훈<sup>2</sup>, 김성준<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 자연과학대학 협동과정 뇌과학전공

<sup>2</sup>서울대학교 공과대학 전기컴퓨터공학부

## Fiber-based detection of reflectance change during neural activation

◦ J. Lee<sup>1</sup>, J. H. Kim<sup>2</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

Electrodes, one of the most widely used method for neural recording, have the drawback in their long-term reliability. The electrode implanted into the brain frequently stops working when reactive responses of brain tissues induce a fibrous and cellular sheath encapsulating the conductor surface of the electrode. As a new chronic neural recording technique, this study suggests an optical neural probe. We have built a fiber-based system to monitor changes in the reflectance of a brain tissue during neural activation. As the result, we found a concurrent optical change with the electrical response (population spike) in rat hippocampal slices. This finding will be applied to realization of the chronic optical neural probe.

### 서 론

신경 신호 측정 기술은 여러 분야에서 폭넓게 활용되고 있다. 미시적으로는 단일 신경 세포의 국소적인 막전위 (membrane potential)로부터, 거시적으로는 행동과 연결된 인간의 뇌활동 (brain activity)에 이르기까지 다양한 신경 활동을 측정하는 여러 가지 기술이 존재한다. 그 중에서도 가장 오랫동안 널리 이용된 것은 전극을 이용하는 방법이다. 전극을 이용하는 데에도 다양한 방법이 있지만, 주로 미세한 금속 와이어나 반도체 미세전극을 뇌에 삽입하는 방식이 사용된다. 신경 활동에 따른 미세한 전류가 만드는 주변 전기적 포텐셜 (electrical potential)의 변화를 감지하는 방법으로, 뛰어난 시간적 해상도와 신호 처리 (neural signal processing)를 통해 단일 세포의 활동까지 구분할 수 있는 장점을 갖고 있다.

반면, 삽입된 전극을 이용하는 방법에는 장기간 신경 신호를 측정하는 데 있어 어려움이 제기되어 왔다[1,2]. 전극이 뇌로 implant 되면 조직에 가해지는 데미지로 인해 또는 오랫동안 implant 되어 있는 전극에 대한 반응으로 인해, fibrous and cellular sheath가 형성된다. 이러한 sheath는 전극을 감싸게 (encapsulation) 되는데, 때문에 전극이 주변의 미세한 전기적 포텐셜의 변화를 감지하는

능력이 현저히 저하하게 된다.

본 연구는 이러한 단점을 극복할 수 있는 장기간 신경 신호 측정 (chronic neural recording) 기술로서 광학적 신경 탐침 (optical neural probe)을 제안하고, 그 가능성을 검증하고자 한다. 기본적인 아이디어는 광섬유 (optical fiber)를 뇌조직에 implant 하여 광섬유 끝단 주변 조직의 국소적인 광학적 성질의 변화를 통해 신경 신호를 측정하는 것이다. 우리는 신경 활동에 따른 뇌조직의 광학적 성질 변화를 관찰한 바 있으므로[3], 광섬유를 이용하는 방법 역시 가능하리라 예상하였다. 만약 광섬유를 이용하는 방법의 타당성 및 생체적합성 (biocompatibility)이 검증된다면, 빛은 얇은 cellular sheath에 의해 차단되지 않으므로 장기간 신경 신호 측정 기술 개발에 적용될 수 있을 것이다. 이를 위해, 본 연구는 동물의 뇌절편 (brain slice)에서 전기적으로 신경 활동을 유발하고 측정하며, 동시에 뇌절편에 위치시킨 광섬유를 통해 뇌조직의 광학적 반사율 (reflectance) 변화를 관찰하였다.

### 방 법

그림 1과 같은 구조를 바탕으로, 광섬유를 이용한 뇌조직 반사율 측정 시스템을 개발하였다. 635 nm 파장의 레이저를 광원으로 이용하였고, 그로부터 나온 빛을 core 지름 50  $\mu\text{m}$ 인 광섬유에 coupling 하였다. 광섬유의 다른 끝은 뇌조직 샘플 위에 위치하여, 조직으로부터 반사된 빛이 빔스플리터를 통해 실리콘 광검출기 (Si photodetector)로 향하도록 했다. 또한 본 시스템은 신경 활동을 전기적으로 유발하고 측정하기 위한 전기생리학 장치 (electrophysiological setup)로 전기 자극기, 자극 전극, 기록 전극, 신호 증폭기 등을 장착하였다. 시스템 내의 자극기, 증폭기, 광검출기 등은 모두 data acquisition board (DAQ)를 통해 컴퓨터로 연결되어 제어와 실시간 데이터 모니터링이 이루어지도록 하였다. 이를 위해 LabVIEW 기반의 제어-수집-기록용 실험 프로그램을 개발하였다.

4주령 Sprague Dawley rat의 해마 절편 (hippocampal slice)이 뇌조직 샘플로 이용되었다. 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



(AFS0R20080011A)의 승인 하에 이루어졌다.

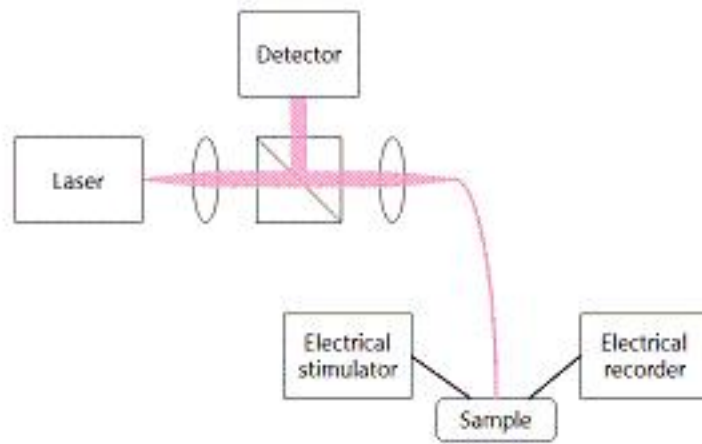


그림 1. 광섬유를 이용한 뇌조직 반사를 측정 시스템의 구조

신경 활동을 유발하기 위한 자극 전극은 해마 절편의 Schaffer collateral fiber에, 기록 전극은 stratum pyramidale에 위치시켰다. 그림 2와 같이 두 전극 사이에 광섬유의 끝단이 위치하도록 정렬하였다. 전기 자극은 negative monophasic voltage pulse와 positive monophasic voltage pulse가 번갈아가며 150  $\mu$ s/phase 및 5-50 V 세기로 인가되도록 하였다. 이렇게 번갈아가며 자극한 이유는, 전기 신호에서 관찰되는 stimulus artifact를 실시간으로 줄이기 위함이었다. 전기적인 stimulus artifact의 극성은 자극의 극성에 따라 바뀌지만, 신경 신호는 그렇지 않음이 알려져 있기 때문에 위와 같이 극성을 바꿔가며 자극하면 stimulus artifact를 상당부분 상쇄할 수 있다. 자극 주기는 1 Hz 근방에서 매 자극마다 랜덤하게 변화였다.

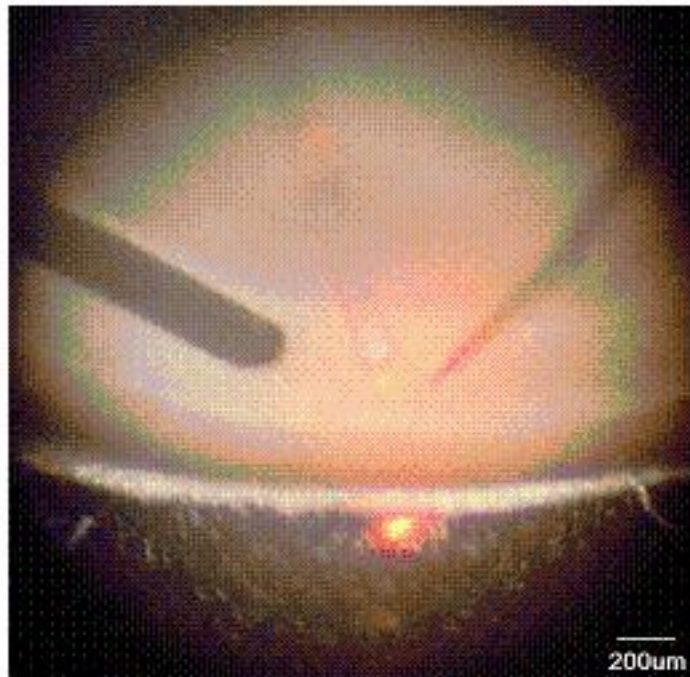


그림 2. 뇌절편에 위치한 자극 전극, 광섬유, 기록 전극 (왼쪽부터).

## 결 과

전기 자극의 세기를 점차 늘려가며 전기 신호를 관찰한 결과, 일정 세기 이상의 suprathreshold stimulation에 대해 그림 3 (a)와 같은 population spike가 뚜렷하게 나타났다. 이와 동시에 측정된 조직 반사의 상대적 변화량 (fractional changes in the reflectance of the brain tissue)에서도 유의미한 반응이 관찰되었다. 광학적 변화는 population spike와 유사한 time duration를 보였다. 이 결과는 1000번 이상의 측정을 자극 시점 기준으로 평균한

것으로, 높은 재현성을 보여주었다.

이러한 광학적 변화가 신경 활동에 기인함을 검증하기 위해, 같은 샘플에서 neural pathway가 없는 위치에 위 실험과 똑같은 configuration의 자극 전극, 광섬유, 기록 전극을 위치시키고 측정을 수행하였다. 그 결과 그림 3 (b)에서 볼 수 있듯이, 전기적 신호에서 stimulus artifact만 나타남으로써, 신경 활동이 유발되지 않았음을 보여주고 있다. 광학적 신호에서도 자극 시점의 노이즈를 제외하고는 (a)에서 관찰된 2 ms 가량 지속되는 변화가 관찰되지 않았다.

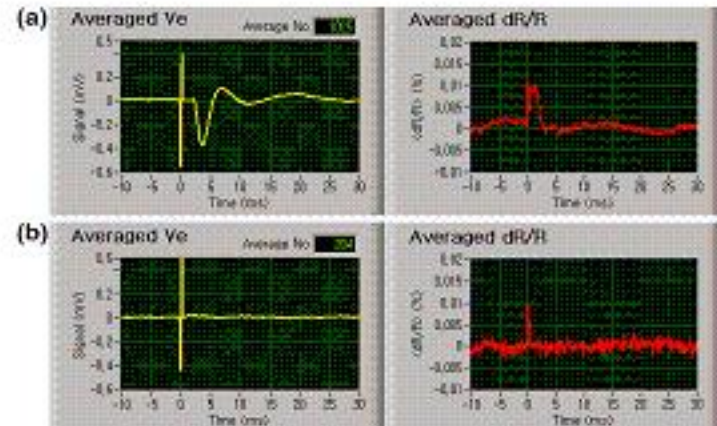


그림 3. 전기적 신호와 광학적 신호 결과. 왼쪽 노란색 그래프는 전기적 신호들, 오른쪽 빨간색 그래프는 뇌조직 반사의 변화량을 나타낸다. 모든 결과는 여러 번 측정한 신호를 자극 시점을 기준으로 평균한 것이다. (a)는 1025번, (b)는 204번 측정한 신호를 평균하였다. (b)의 경우에는 결과의 경향성이 뚜렷하여 상대적으로 적은 횟수에 대해 평균하였다.

본 연구에서 발견된 광학적 변화는 전기적 신호인 population spike와 유사한 time duration (2-3 ms)를 보였지만, 발생 시점이 조금 더 빠름 (1-2 ms)을 알 수 있다. 이는 반사를 측정하는 광섬유의 위치가 전기 신호를 측정하는 기록 전극의 위치보다 자극 전극에 더 가까웠기 때문으로 생각된다. 자극 전극의 위치로부터 유발된 neural activity가 기록 전극 방향으로 propagation 함을 염두에 두면, 광학적 변화는 전기적 신호와 거의 동시에 발생함을 알 수 있다.

이번 실험의 결과에 따르면, 광학적 신호에서도 일종의 stimulus artifact가 관찰되었다. 이에 대해서는 두 가지 가설이 가능하다. 첫째로, 전압 자극에 의해 일시적으로 조직의 electric permittivity가 변하는 electro-optic effect가 관찰되었을 수 있다. 둘째로, 자극 전극에 연결된 케이블과 광검출기에 연결된 데이터 케이블 사이의 coupling에 의한 단순한 노이즈일 수도 있다. 후자의 경우라면, 향후 시스템의 보안을 통해 개선될 수 있을 것이다.

## 결 론

본 연구에서는 기존 전극의 단점을 극복할 수 있는 장기간 신경 신호 측정 기술을 개발하기 위한 기초 연구로서, 광섬유를 이용하여 신경 활동에 따른 뇌조직의 반사율 변화를 측정하였다. 현재 앞서 논의된 optical stimulus artifact의 근원을 밝히고 이를 개선하기 위한 측정 시스템 보완과, signal-to-noise ratio (SNR)를 높이기 위한 광학적 디자인 개선이 진행 중이다. 이러한 디자인 개선에는 modulated light source와 lock-in amplifier를 이용



하는 heterodyne measurement도 포함되어 있다. 또한, tetrodotoxin (TTX)과 같은 blocker를 사용하여 우리가 측정할 광학적 신호의 신경생리학적 매커니즘을 밝히는 연구를 계획 중이다. 이와 함께, 본 연구의 발견을 새로운 광학적 신경 탐침 기술 개발에 적용하기 위한 in vivo 연구 역시 준비 중이다.

#### Acknowledgement

This study is supported by two 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 (R11-2000-075-01001-1); and a grant (M103KV010024-08K2201-02410) 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] D. J. Edell *et al.*, "Factors influencing the biocompatibility of insertable silicon microshafts in cerebral cortex," *IEEE Trans. Biomed Eng.* **39**, 635-643 (1992)
- [2] V.S. Polikov, P. A. Tresco, W. M. Reichert, "Response of brain tissue to chronically implanted neural electrodes," *J. Neurosci. Methods* **148**, 1-18 (2005)
- [3] J. Lee and S. J. Kim, "Near-infrared spectrum measurement of neural activity in rat brain slices," *Opt. Lett.* submitted