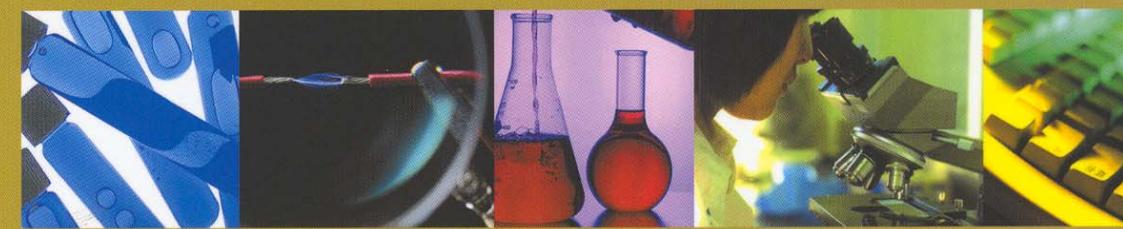




2007년도

# 제36회 대한의용생체공학회 추계학술대회

“Point-Of-Care Technology : Micio - & Nano -Technology for Biomedicine”



일 시 2007년 11월 9일(금)

장 소 고려대학교 보건과학대학 호림관 1층, 5층

주 최 대한의용생체공학회

주 관 대한의용생체공학회, 대한의공협회, 고려대학교

후 원 한국과학기술단체총연합회, 한국학술진흥재단,  
한국의료기기공업협동조합, 후생신보사,  
(주)솔고바이오메디칼, (주)뉴로메드



사단법인 **대한의용생체공학회**

The Korean Society of Medical & Biological Engineering

# 인공망막자극기를 이용한 토끼 시피질에서의 유발전위 기록 및 PET 영상신호 획득

주경애<sup>1,3,4</sup>, 우세준<sup>2,3,4</sup>, 김수진<sup>5</sup>, 이재성<sup>5</sup>, 정홍<sup>2,3,4</sup>, 김성준<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>서울대학교 공과대학 전기·컴퓨터공학부

<sup>2</sup>서울대학교 의과대학 안과학교실

<sup>3</sup>초미세생체전자시스템연구센터

<sup>4</sup>나노인공시각개발센터

<sup>5</sup>서울대학교 의과대학 핵의학교실

## Electrically Evoked Cortical Potentials (EECPs) Recording & PET Image Acquisition Obtained from Rabbit Eyes Using Artificial Retinal Stimulation System

J. A. Zhou<sup>1,3,4</sup>, S. J. Woo<sup>2,3,4</sup>, S. J. Kim<sup>5</sup>, J. S. Lee<sup>5</sup>, H. Chung<sup>2,3,4</sup>, and S. J. Kim<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>School of Electrical Engineering and Computer Science, Seoul National University

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine

<sup>3</sup>Nano Bioelectronics & Systems Research Center

<sup>4</sup>Nano Artificial Vision Research Center

<sup>5</sup>Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine

## ABSTRACT

This paper reports on a retinal stimulation system for animal electrical stimulation experiments. The presented system consists of an implantable stimulator which provides continuous electrical stimulation, and an external component which provides preset stimulation patterns and power to the implanted stimulator via a paired RF (radio frequency) coil. A rechargeable internal battery and a parameter memory component were introduced to the implanted retinal stimulator. As a result, the external component was not necessary during the stimulation mode. The inductive coil pair was used to pass the parameter data and to recharge the battery. The implantable stimulator was implemented with IC chips. A polyimide-based gold electrode array was used. Surgical implantation into rabbits was performed to verify the functionality of this newly designed system. The electrode were implanted in the suprachoroidal space. Electrically evoked cortical potentials (EECPs) were recorded during electrical stimulation of the retina. Positron emission tomography (PET) were performed to acquire the images of brain cortex activated after electrical stimulation of the rabbit retina.

## 서 론

광 수용세포의 파괴를 가져오는 색소성 망막염(RP)과 연령관련 황반변성(AMD)으로 인해

설명된 환자는 현재까지는 어떠한 약물이나 수술방법으로도 치료가 불가능한 상태이다. 이러한 환자들을 연구대상으로 하는 인공시각장치(Retinal prostheses)의 연구는 현재 몇 개 연구그룹에서 진행되고 있다[1,2]. 이러한 연구가 가능한 배경은 망막총에서 빛신호를 전기신호로 바꾸어주는 광수용세포가 파괴된 망막변성질환들에서도 나머지 망막신경조직은 대부분 소실되지 않고 남아 있다는 사실이다[3]. 인공시각장치는 변성된 망막의 이러한 특점을 이용하여 광수용세포 다음 단계의 신경세포에 직접 적합한 전기자극을 제공하여 시각의 유발을 시도한다. 일반적인 인공시각자극시스템의 경우 연속적인 자극을 동물에 제공하기 위하여 망막자극시스템은 외부시스템과 이식가능한 내부시스템으로 나뉘어지며 내부시스템과 외부시스템은 RF를 이용하여 통신한다. 이때 외부시스템은 고정되어 있거나 혹은 동물에 부착되어 있다. 이러한 시스템을 직접 동물실험에 사용하여 장기간의 자극실험을 진행할 때 이에 따른 몇 가지 어려움이 예상된다. 외부시스템이 고정되어 있을 때에는 동물자극실험 시 실험동물도 고정시켜 놓아야 하며 또 외부자극시스템을 동물에 부착하였을 때는 실험동물에 의해 외부시스템이 손상될 수 있다. 이 문제를 해결하기 위하여 본 연구에서는 새로운 동물실험용 망막자극시스템을 제안하였으며 이의 기능성을 확인하기 위하여 토끼를 이용한 동물실험을 진행하였다. 자극전극은 폴리이미드 기반으로 금으로 제작되었으며 백락막상강에 위치하였다. 전기자극의 유효성 여부를 검토하기 위하여 전기유발 시피질전위(EECPs)를 기록하였으며 시피질의 활성도 증가 여부를 판정하기 위하여 양성자방출단층촬영(PET)을

시행하였다.

## 방법

### 1. 인공망막자극기의 설계

동물실험을 위한 망막자극기는 외부시스템과 이식 가능한 내부시스템으로 이루어 졌으며 내부시스템과 내부시스템 사이는 코일을 이용하여 RF 통신이 이루어진다(그림1). 외부시스템은 자극파형을 결정하는 자극파라미터 선택기능을 가지고 있다. 자극 파라미터에는 자극전류의 크기, 자극지속기간(duration), 자극 주기 및 자극채널선택 등이 포함되어 있다. 자극 파라미터들을 먼저 22비트의 데이터 프레임으로 만들어 전후 몸속에 이식한 자극기에 RF 통신을 이용하여 전달하기 위하여 PWM(pulse width modulation) 변조를 거친다[4].

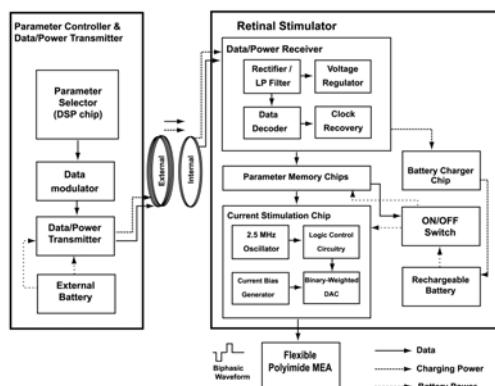


그림1. 망막자극시스템 Block Diagram

몸속에 있는 자극기로 전달된 자극파라미터는 먼저 반파정류와 low-pass 필터를 통하여 PWM 신호의 포락선(envelope)이 회복된다. 이 포락선 신호는 data decoder를 통하여 자극파라미터 신호로 회복된다. 이렇게 회복된 신호는 자극파라미터 메모리에 저장된다.

내부이식체에는 재충전이 가능한 소형 배터리를 추가하였다. 이 소형배터리는 외부에서 RF 코일을 통해 충전이 가능하다.

자극기의 동작은 전기자극모드와 배터리 충전모드가 있으며 이는 스위칭 회로를 이용하여 구분된다.

이렇게 내부이식체에 파라미터 메모리와 재충전배터리를 추가함으로써 동물자극실험 시원하는 자극파라미터가 전달된 후 외부시스템을 실험동물에서 떼어낼 수 있으며 실험동물은 자유롭게 움직이면서 자극실험을 진행할 수 있다.

이식용망막자극기는 배터리를 제외한 4개의 IC 칩으로 구성되었으며 체액 및 외부의 힘으로 인한 전자소자들의 파괴를 막기 위해 금속으로 밀봉 패키지 되었다.

자극전극은 폴리이미드 기반으로 금으로 제작되었으며 자극채널은 7개가 있고 각 채널의 크기는 750um x 350 um이다. 7개의 자극채널은 4mm x 4mm 공간에 seven segment 모양으로 배열되었다. 자극전극의 한쪽은 자극기와 연결되어 있다.

### 2. 내부이식기의 동물내 삽입수술

체중이 2.0~2.5 kg의 뉴질랜드 흰 토끼를 실험동물로 사용하였다. 자극전극을 포함한

자극기의 삽입은 전신마취 상태에서 진행되었다. 자극전극은 맥락막 상강에 그리고 visual streak과 가까운 곳에 삽입하였고 기준전극은 공막표면에 위치하고 있다. 자극기 나머지 부분은 토끼의 등(back) 부분에 삽입하였다.

### 3. 전기유발 시피질 전위의 기록

토끼의 두개골에 드릴을 이용하여 구멍을 뚫고 전극을 경막하에 삽입하였다. Stainless needle 타입의 기록전극이 이용되었다. Active 기록전극은 람다봉합점에서 위로(anterior) 6mm, 다시 옆으로(contralateral) 6mm 떨어진 1차시피질부위에 위치하였다. 기준기록전극은 람다봉합점에서 위로(anterior) 20mm 떨어진 곳에 위치하였다. 접지전극은 토끼의 귀에 위치하였다. 전기자극을 준 후 EECP를 측정하였으며 또 optic nerve를 절단한 후에도 EECP 파형이 나오는지를 알아보았다. 기록파형은 100개의 연속적인 파형의 평균치를 구하였으며 기록시 사용한 기록 필터의 bandwidth는 0.5~300 Hz이다. 파형기록은 매번 자극 후 250ms동안 진행되었다.

전기자극은 Cathodic-first biphasic constant current stimulus waveform을 이용하여 자극하였으며 자극지속기간은 1ms이고 자극rate는 1Hz이며 다양한 자극전류의 크기로 자극하였다.

### 3. 양성자방출단층(PET)을 이용한 망막전기자극 후 시피질의 활성도 영상 측정

전기자극의 유효성을 검증하기 위하여 시피질 부위의 대사변화를 알 수 있는 PET 영상을 활용하였다. 먼저 전기자극을 주지 않은 상태와 전기자극후의 시피질의 PET 영상을 각각 활용하였다. 사용한 동위원소는 [<sup>18</sup>F]-FDG (fludeoxyglucose, 37 MBq)이며 동위원소의 주입은 아래와 같은 순서로 진행되었다. 먼저 전기자극을 1분 동안 가하고 나서 동위원소를 주입하며 그 후 다시 5분 동안 전기자극을 주었다 (500uA, 1ms, 1Hz). 동위원소를 주입하고 나서 30분이 지난 후 PET영상을 10분 동안 기록하였다. 기록은 토끼의 양안에서 모두 진행되었다. 자극영상에서 휴지기 영상을 감산하여 뇌의 활성도 영성을 얻었다.

## 결과

### 1. 인공망막전기자극기

제작된 폴리이미드 전극의 자극채널의 임피던스는 평균 1.3 kohm (PBS, pH 7.4)이다.

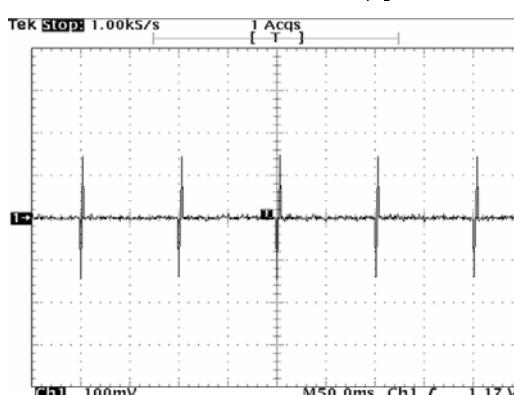


그림2. 자극파형의 예

전류모드의 charge-balanced, cathodic-first

biphasic stimulation waveform이 자극모드에서 생성되었으며 선택된 모든 채널에 전달됨을 알 수 있었다. 그럼 2는 자극파형의 한 예이다.

이식용망막자극기에 사용된 충전용 배터리의 용량은 75mAh(4.2V)이며 배터리는 500uA, 1ms, 1Hz로 자극 시 30시간 이상 사용가능하였다.

## 2. 동물이식 수술결과

이식용망막자극기는 동물에 성공적으로 이식되었으며 또 자극전극 안정적으로 고정되어 있는 것을 안저사진을 통하여 확인하였다(그림3).



그림3. 폴리이미드 자극전극이 들어있는 토끼 안저 사진

## 3. 전기유발 시피질 전위의 기록결과

시피질에서 전기자극후의 EECPs는 기록되었으며 기록된 전형적인 파형은 그림4와 같다.

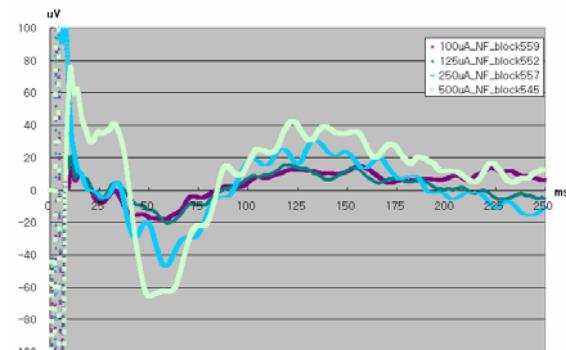


그림 4. 기록된 EECP 파형의 예

기록된 파형은 자극전류의 크기가 커짐에 따라 진폭은 커지고 latency는 줄어드는 경향을 나타내었다. 이러한 기록은 토끼의 9개 안(eye)에서 진행되었으며 전극이 맹막 상강에 위치하였을 때 자극 threshold는 38 uC/cm<sup>2</sup>이다. Optic nerve를 자른 후 측정하였을 때는 그림 4와 같은 파형은 기록되지 않았다.

## 4. PET 영상촬영결과

망막자극기를 통해 망막에 대한 전기자극을 하였을 때 시피질의 대사가 증가되었다. (그림5) 토끼의 좌안(left eye)을 자극한 결과 좌측 시피질의 대사가 활성화 되었음을 알 수 있었다. 이는 자극한 토끼망막의 visual streak 부분이 visual pathway를 통하여 visual cortex의 반대편(contralateral)에 나타나는 현상과 일치하다. 우안(right eye)을 자극하였을 때도 유사한 결과를 얻을 수 있었다. 이 결과는 망막의 전기자극이 시각적 인식을 유발하였음을 의미한다.

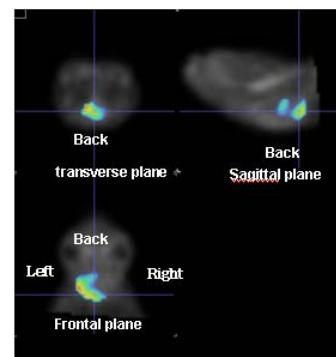


그림5. 토끼의 우안(right eye)에 전기자극을 한후의 PET 영상

## 결 론

본 논문에서 제안된, 동물실험에 적합한 인공망막자극시스템은 설계한대로 동작하였다. 그리고 이 자극시스템을 이용하여 토끼의 망막을 전기적으로 자극하여 전기유발전위를 기록하였으며 또한 망막에 전기자극 가한 후 시피질부위의 대사가 증가함을 양성자방출단층촬영을 통하여 확인하였다. 본 연구결과를 통하여 망막자극시스템으로 통한 망막 전기자극이 토끼에서 시각적 인식을 유발하였음을 확인할 수 있었다.

## Acknowledgements

This work was supported by the Korean Science and Engineering Foundation (KOSEF) through the Nano Bioelectronics and Systems Research Center (NBS-ERC) of Seoul National University under Grant R11-2000-075-01001-0 and by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea through the Nano Artificial Vision Research Center under Grant of the Korea Health 21 R&D Project (A050251).

## 참고 문헌

- [1] Wickelgren I. A vision for the blind. *Science*. 2006; 312:1124-7.
- [2] Hessburg JR and Rizzo JF. The eye and the chip. World congress on artificial vision 2006. *Journal of Neural Engineering*. 2007; 4(1): Editorial.
- [3] Humayun MS, Prince M, de Juan E Jr, Barron Y, Moskowitz M, Klock IB, Milam AH. Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Jan;40(1):143-8.
- [4] An SK, Park SI, Jun SB, Lee CJ, Byun KM, Sung JH, Wilson BS, Rebscher SJ, Oh SH and Kim SJ. Design for a simplified cochlear implant system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2007; 54:973-82