

Magnetocardiogram Measurement of Laboratory Rat

I.-S. Kim^{*,a}, San Ahn^{a,b}, H. C. Kwon^a, J. H. Song^b

^a Korea Research Institute of Standards and Science, Daejeon, Korea

^b Chungnam National University, Daejeon, Korea

(Received 11 March 2010 accepted 8 April 2010)

백서를 이용한 심자도 신호 측정

김인선*, 안 산, 권혁찬, 송종현

Abstract

We have developed a high- T_C SQUID magnetocardiogram (MCG) system for small laboratory animals. White noise of the measurement system was about $30 \text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$ when measured in a magnetically shielded room. We optimized the measurement position to obtain clear MCG wave from rat's small heart by using grid measurements. With the optimization, the MCG signal was successfully detected with the peak amplitude of about 30 pT . We could observe well defined P -, QRS -, and T -waves from the rat MCG. The results suggest that the developed system has a strong potential to monitor the progress of the heart disease model by using a laboratory rat.

Keywords : SQUID, High- T_C , laboratory animal, rat, ECG, MCG

I. 서론

현재 고온초전도 SQUID 소자의 잡음분해능은 약 $30 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ 수준으로, 급속계 저온초전도 SQUID 소자(잡음분해능 약 $3 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$)와 성능면에서 비교될만한 수준까지 발전하고 있다. 고온초전도 SQUID는 액체질소를 냉매로 사용하므로 액체헬륨에 비해 사용 및 취급이 매우 간편하다는 장점이 있으므로 다양한 분야의 미세 자기장 측정에서 응용되고 있다. SQUID의 응용분야 중에서 가장 주목 받고 있는 것이 생체

자기분야이며, 특히 심자도(magnetocardiogram)는 기술개발 단계를 벗어나 병원에 보급되어 심장병 진단연구에 대해 많은 임상연구가 이루어지고 있는 실정이다 [1-5]. 한편 인간의 심장병연구의 전 임상단계에서는 동물모델을 이용하는 연구가 필수적으로 이루어지고 있다. 동물 모델 중에서도 특히 실험쥐(생쥐 및 백서)가 가장 많이 이용되고 있다. 실험쥐에 대해 심장 전기생리신호를 측정하는 기존의 기술인 심전도(electrocardiogram)는 실험쥐의 경우 다리가 극히 가늘어 주사침 등을 사용하는 침습적인 방법을 사용하여야 하며, 실험쥐에게 많은 고통과 희생을 요구하게 된다. 특히 우리나라에서도 최근 실험동물 보호법이 시행됨으로 인

*Corresponding author. Fax : +82 42 868 5291
e-mail : inskim@kriss.re.kr

해 침습적인 방법에 의한 동물 실험은 많은 제약이 따르게 된다. SQUID를 이용하는 심자도 기술을 실험쥐와 같은 소동물에 대해서 적용할 경우 비 침습적 방법으로 심장의 생리신호를 측정하므로 반복적인 모니터링이 가능하며 따라서 매우 유용하게 활용될 수 있을 것이다. 의사들에 의해 저온초전도 SQUID 자력계 [6], 9채널 저온초전도 SQUID MCG 상용제품 [7]을 이용한 실험쥐 심자도 연구가 보고되고 있다. 실험쥐와 같이 크기가 매우 작은 실험동물에 대해서는 저온용기 및 시스템의 크기를 소형화할 수 있는 장점을 가지는 고온초전도 SQUID 장치가 액체헬륨을 사용하는 저온초전도 SQUID 보다 더 유용하다고 볼 수 있다. 고온초전도 SQUID를 이용한 실험쥐 심자도 측정 장치의 개발 연구가 시도되었으나 [8-9], SQUID의 성능문제로 활용 가능한 수준의 결과에는 이르지 못했다. 본 연구에서는 고성능 고온초전도 SQUID를 개발하고, 이를 이용하여 실험쥐의 심장 전기생리신호 파형을 측정하는 심자도 장치를 개발하였다. 또한 개발한 장치를 이용하여 백서의 심자도 신호를 측정한 결과에 대해 기술하였다.

II. 소 동물용 심자도 시스템

A. 고성능 SQUID 자력계 제작

생명과학 연구분야에서 매우 많이 활용되고 있는 실험쥐 중의 한 종류인 백서는 체중이 약 300 g이며, 심장의 크기는 약 1 g이다. 인간의 통계적인 심장의 크기는 약 300 g이며, 일반적인 심자도 장치는 약 100 pT의 심장 자기신호를 측정한다. 이와 같이 심장의 크기가 극히 작은 실험쥐의 심장 전기 생리활동에 따른 자기신호는 수 pT 정도의 크기이다 [6, 7]. 이러한 미세자기신호를 측정할 수 있도록 하기 위해서는 고성능의 SQUID 자력계가 필요하다. 고감도 SQUID 자력계는 STO복결정 기판(크기 10 mm x 10 mm) 위에 성장한 YBCO박막을 이용하여 제작하였다. STO기판에 펄스레이저 증착법으로 180 nm의 단일층 YBCO 박막을 증착하고, 표준적인 포토리소그래피와 Ar 이온 식각을 하는 공정으로 제작하였다. 완성된 자력계는

저항히터 및 feedback coil이 형성된 PCB판에 붙이고, wire bonding 후 밀봉하였다. 완성된 소자는 직경 19 mm, 두께 5 mm의 크기이다. Fig. 1에 아크릴 뚜껑으로 밀봉하여 cryo-insert에 부착하는 SQUID carrier를 사진으로 나타내었다. 제작된 SQUID 자력계는 flux-locked-loop(FLL) SQUID electronics(Magnicon SEL-CS-1)를 이용하

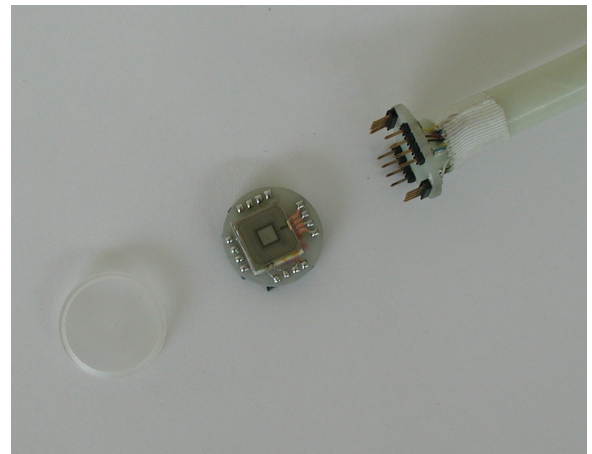


Fig. 1. Photograph of SQUID carrier components of the insert.

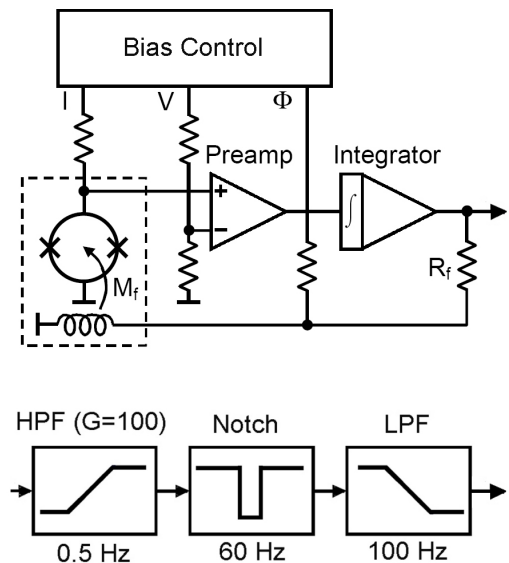


Fig. 2. Schematics of the flux-locked-loop circuit, and the signal conditioning circuit composed of a 0.5 Hz high-pass-filter, a 60 Hz notch-filter, and a 100 Hz low-pass-filter.

여 제어하며 자기신호를 전압신호로 변환하였으며, 이 신호는 16비트 아날로그-디지털 변환기를 거쳐 PC에 저장하며 신호분석처리를 하였다. Fig. 2에 SQUID를 제어하는 FLL 전자회로 및 신호처리회로의 구성도를 내었다.

B. 심자도 측정장치

실험쥐 심장의 크기가 매우 작고 따라서 발생하는 생체자기신호는 pT 수준의 극미세 자기장이므로 [6, 7], 심자도 신호를 측정하기 위해서는 센서의 위치를 자기신호 발생원과 적절히 일치 시켜야 한다. 이러한 목적으로 bore의 크기가 작고 tail이 긴 액체질소 듀아를 본 연구에서 제작하였다. 이 듀아는 금속 및 자성물질이 배제되도록 에폭시 재질만 이용하였으며 액체 용량을 7 L로 설계 제작하였다. 자기차폐실 내부에 설치된 소동물용 심자도 측정장치의 사진을 Fig. 3에 나타내었다. 액체질소듀아는 집성재 및 황동 못을 이용하여 제작한 목제 테

이블 위에 고정하였으며, 긴 tail부의 바로 밑에 실험쥐를 눕혀 놓았다. 액체질소 듀아 윗 부분에 FLL전자회로를 장착하여 SQUID센서와 전자회로간의 거리를 최단거리가 되게 하였다. 실험에 사용한 동물은 흔히 실험실에서 백서로 불리는 종류이다. 백서는 Zoletil액을 근육주사로 투여하여 마취시켰으며, 사용한 주사액 용량은 체중 100 g당 0.1 mL을 사용하였다. 이때 마취시간은 약 50분간 지속되었는데, 심자도 측정을 수행할 수 있는 충분한 시간이었다. 이후 안정기를 거쳐 회복된 후에는 본래의 활발한 행동을 보였다. 이 실험에서 마취제 투여 외에는 실험동물에게 가해진 고통은 전혀 없었다. 본 연구는 한국표준과학연구원의 동물실험윤리위원회의 승인을 얻었으며, 이의 규정 및 절차에 따라 수행되었다.

III. 결과 및 논의

A. 고온초전도 SQUID의 특성

제작된 SQUID 자력계의 잡음 분해능 특성을 자기 차폐실에서 측정하였다. 제작된 high- T_c SQUID 자력계의 200 Hz의 자장 잡음은 30 fT/Hz^{1/2}였으며 1/f corner-frequency는 약 6 Hz로 나타났다. 1 Hz에서의 자장 잡음은 150 fT/Hz^{1/2} 정도로 매우 우수한 자장분해능 특성을 나타내었다. 특히 FLL 동작안정성이 매우 우수하였는데 수 십 nT의 잡음 환경, 즉 자기 차폐실 외부인 일반 실험실에서도 매우 안정적으로 작동하는 것을 확인할 수 있었다. 즉 측정 중간에 실험동물의 위치 조정을 위해 자기차폐실 도어를 열고 닫아도 SQUID는 안정적으로 작동하였다.

B. 백서의 심자도 측정

본 연구에 사용된 백서는 무질병(specific-pathogen-free) 상태로 사육된 개체이며 체중은 약 350 g이었다. 마취제를 투여하여 눕혀 놓은 상태에서, 액체질소 듀아의 tail의 중앙부(즉 SQUID 중심위치)가 축진으로 확인한 백서의 심장 위치에 오도록 조절하였다. 이때 듀아 밑 바닥에 위치한 SQUID 자력계는, 듀아의 단열 겹의 거리를 고려하면, 가슴 표면으로부터 약

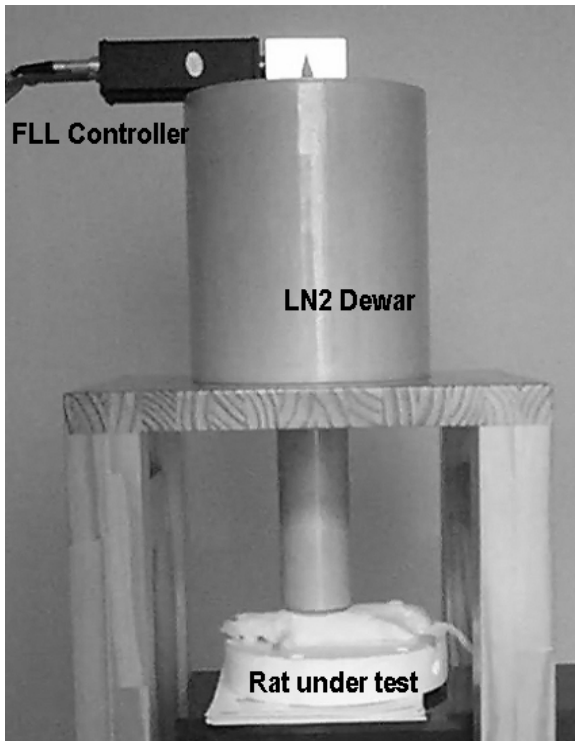


Fig. 3. Photograph of the small animal MCG measurement system installed in a magnetically shielded room.

10 mm의 거리에 놓여졌다. 이후 그리드 형태로 위치를 변경해 가면서 측정을 반복하여 측정 신호의 양상을 관찰하였다. 실시간으로 측정된 대표적인 결과를 Fig. 4에 나타내었다. 본 실험에서의 실험쥐의 QRS-peak의 크기는 약 30 pT였으며 심장 박동수는 분당 300(약 5 Hz)였다. 측정 신호에서의 peak-to-peak 잡음은 4 pT였다. 따라서 심자도 측정 결과에서의 신호 대 잡음비(SNR)는 약 7의 값을 나타내었다. 백서의 심장은 무게 약 1 g으로 직경 약 10 mm 정도이다. 전술한 바와 같이 SQUID센서의 크기와 같은 크기이다. 따라서 작은 크기의 심장 주위에는 자기장 분포가 매우 크게 변할 것임을 추정할 수 있다. Fig. 5에 나타낸 바와 같이 심장 위치(B)를 중심으로 센서의 상대적 위치를 바꾸면서 여러 위치에서 측정해 보았다. 그 결과, 심장아래쪽 약 3 cm 위치(Fig. 5의 C 위치)에서 가장 큰 진폭의 QRS 파형을 얻을 수 있었다. 대표적인 결과를 Fig. 6 (B)에 나타내었다. 여기에 나타낸 결과는 약 30 초 동안 측정된 데이터를 심장박동에 해당하는 피크를 기준으로 주기를 구하여 시간 평균한 결과이다. 쥐는 심장 구조 뿐만 아니라 신체에 있어서의 심장의 위치가 인간과 거의 같으며, 따라서 심전도 파형은 인간의 심전도 파형과 거의 유사한 형태를 띠고 있다. 그럼에서 알 수 있듯이 확연히 구분되는 P-, QRS-, T-wave가 잘 나타나고 있음을 알 수 있다. A 및 C위치에서 측정된 파형은 부호가 바뀐 거의 대칭적인 모양을 나타내는데, 심장 생리활동의 전기 축이 가로로 형성되어 있음을 나타낸다. 반대 극성을 나타내

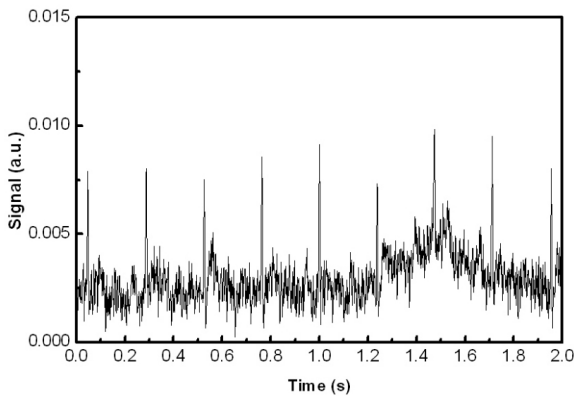


Fig. 4. Real time trace of a typical rat MCG.

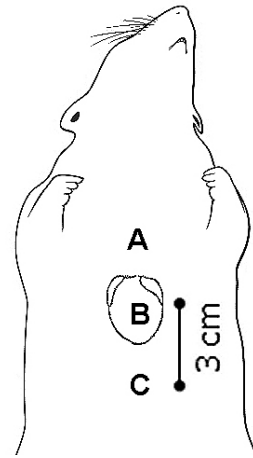


Fig. 5. Three measurement points with an interval of 3 cm, where position B corresponds to the heart position.

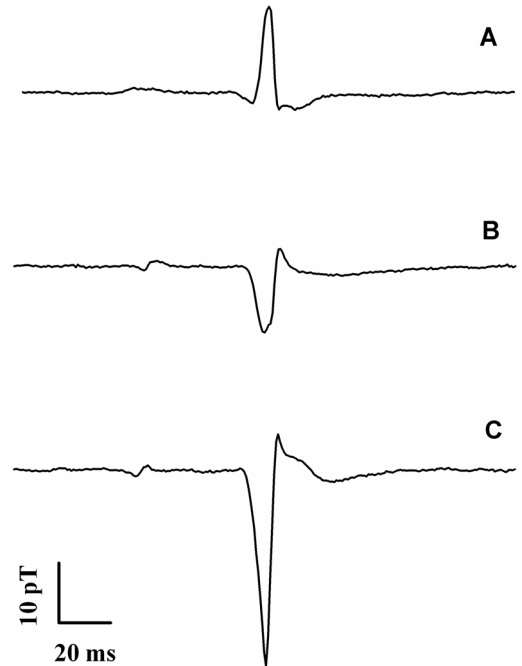


Fig. 6. Averaged MCG waves measured at different positions A, B, and C.

는 두 위치의 중심에서는 진폭이 0에 가까운 신호로 측정될 것으로 기대할 수 있으므로, B 위치 즉 심장 부근에서 상대적인 센서의 위치를 미세하게 조정하며 측정하여 보았다. 그러나 QRS-wave의 진폭 값은 C위치에서 측정된

최대 진폭 값의 약 1/3 정도 보다 더 작은 값은 측정되지 않았다. 이것은 센서와 자기발생원, 즉 심장의 크기가 거의 같으며 발생원과 측정 점 간의 거리 또한 약 10 mm로 거의 같기 때문이라고 추정할 수 있다.

IV. 결론

소형 실험동물 심장의 생체자기장을 측정할 목적으로 우수한 성능의 고온 초전도 SQUID 자력계를 제작하였으며, 이를 이용하여 백서의 심자도 신호를 측정할 수 있는 장치를 개발하였다. 본 연구에서 개발한 SQUID 자력계의 백색잡음은 $30 \text{ fT/Hz}^{1/2}$ 정도였으며, 저주파 영역까지 매우 평탄한 자장잡음 특성을 나타내었다.

본 연구에서 개발한 장치를 이용하여 백서를 대상으로 심자도 파형을 측정하여 본 결과 심장위치 아래쪽 3 cm 부근에서 가장 진폭이 큰 파형을 측정할 수 있었다. 이때 피크값은 약 30 pT였으며 파형분석에 충분한 신호대 잡음비를 나타내었다. 또한 백서의 심자도 파형측정에서는, 뚜렷이 구별되는 P-wave, QRS-complex, 및 T-wave가 잘 나타나고 있음을 알 수 있었다.

본 연구에서 개발한 장치를 이용하여 백서 심장 전기 생리신호를 비접촉 및 비침습적 방법으로 측정할 수 있었으며, 이러한 방법은 실험쥐를 이용한 심장질환 모델 연구에 매우 유용하게 활용될 수 있을 것이다.

References

- [1] V. Pizzella, S. D. Penna, C. D. Gratta, and G. L. Romani, "SQUID systems for biomagnetic imaging", *Supercond. Sci. Technol.*, vol. 14, pp. R79-R114, Apr. 2001.
- [2] I. Tavarozzi, S. Comani, C. D. Gratta, G. L. Romani, S. D. Luzio, D. Brisinda, S. Gallina, M. Zimarino, R. Fenici, R. D. Caterina, "Magnetocardiography: current status and perspectives. Part I: Physical principles and instrumentation", *Ital. Heart J.* vol. 3, pp. 75-85, 2002.
- [3] I. Tavarozzi, S. Comani, C. D. Gratta, S. D. Luzio, G. L. Romani, S. Gallina, M. Zimarino, D. Brisinda, R. Fenici, R. D. Caterina, "Magnetocardiography: current status and perspectives. Part II: Clinical applications", *Ital. Heart J.* vol. 3, pp. 151-165, 2002.
- [4] S. Yamada, I. Yamaguchi, "Magnetocardiograms in clinical medicine: Unique information on cardiac ischemia, arrhythmias, and fetal diagnosis", *Internal Medicine*, vol. 44, pp. 1-19, 2005.
- [5] K. Sternickel, A. I. Braginski, "Biomagnetism using SQUIDS: status and perspective", *Supercond. Sci. Technol.*, vol. 19, pp. S160-S171, 2006.
- [6] D. Brisinda, M. E. Caristo, and Riccardo Fenici, "Contactless magnetocardiographic mapping in anesthetized Wistar rats: evidence of age-related changes of cardiac electrical activity", *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H368-H378, 2006.
- [7] R. Fischer, A. Gapelyuk, N. Wessel, K. Gruner, A. Gruner, D. Müller, R. Dietz, A. Schirdewan, "Time course of changes in cardiac magnetic field mapping after myocardial infarction in rats", *International Congress Series* 1300 pp. 484-487, 2007.
- [8] Y. Aita, S. Kambe, T. Nagaishi, H. Itozaki, "Magnetocardiogram of a rat observed by a high-Tc SQUID sensor system", *Physica C* 378-381, 2002.
- [9] S. Kuriki, A. Hayashi, Y. Hirata, T. Naiki, and K. Kawahara, "High-Tc SQUID Magnetometer for Measurements of Heart-Rate Signal of Small Animals", *Chinese J. Physics* vol. 42, pp.501-507, 2004.