

Rat Magnetocardiograms Measured by YBCO SQUID Magnetometer

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

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

^b Chungnam National University, Daejeon, Korea

(Received 19 March 2011 accepted 4 April 2011)

YBCO SQUID를 이용한 실험쥐의 심자도 측정

안 산^{a,b}, 김인선^{*,a}, 송종현^b

Abstract

We have developed a high- T_C SQUID magnetometer system to measure magnetocardiograms of laboratory rats. White noise of the measurement system was about 50 fT/Hz^{1/2} when measured in a magnetically shielded box. 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 50 pT. We could observe well defined P-, QRS-, and T-wave from the rat MCG. The results suggest that the developed system has a strong potential to monitor the progress of heart disease model using laboratory rat.

Keywords : high- T_C SQUID, magnetocardiogram, rat, small animal

I. 서 론

1986년 고온초전도체가 처음 발견된 이후 현재까지 고온초전도 기술은 비약적인 발전을 이루어 최근 개발되고 있는 $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_7$ (YBCO) Superconducting QUantum Interference Device (SQUID)의 자장 분해능은 약 20 fT/Hz^{1/2} 수준으로 금속계 저온초전도 SQUID 소자와 성능 면에서 비교될 만한 수준까지 발전하고 있다. 특히 액체헬륨을 냉매로 사용해야 하는 저온 초전도 SQUID에 비해 매우 저렴한 액체질소를

냉매로 사용하는 고온초전도 SQUID는 냉매의 사용 및 취급이 손쉬운 장점을 가지고 있으므로 다양한 분야의 미세 자기장 측정에서 응용되고 있다. 그 중에서도 가장 주목 받고 있는 것이 생체 자기분야이며, 특히 심자도 (magnetocardiogram; MCG)는 기술개발 단계를 넘어 병원에 보급되어 많은 임상연구가 이루어지고 있는 실정이다 [1-5]. 한편 신약 개발과 같은 연구 분야에서는 실험동물의 심혈관 질환을 연구하는 것이 매우 보편화 되어 있다. 그 중에서 사람과 거의 같은 심장기능 모델을 가지고 있으며 다루기 쉬운 적당한 크기인 랫트 (rat: 실험용 흰쥐)가 실험용으로 가장 많이 이용되고 있다. 심장 전기생리신호를 측정하는

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

기존의 기술인 심전도(electrocardionogram; ECG)는 랫트와 같은 소동물의 경우 다리가 매우 가늘어서 주사침을 다리에 꽂는 등의 침습적인 방법을 사용하여야 하기 때문에 실험동물들의 고통과 희생을 요구하게 된다. 반면 SQUID를 이용하는 심자도 기술은 랫트와 같은 소동물에 대해서 비침습적이고, 비접촉적 방법으로 심장의 생리신호를 측정하므로 반복적인 모니터링이 가능하여 매우 유용하게 활용될 수 있을 것이다. Brisinda 등 [6, 7]은 저온초전도 SQUID 장치를 이용하여 랫트의 심자도 측정 연구결과를 발표하였다. 저온초전도 SQUID에 비해 저온용기를 포함한 시스템의 크기를 줄일 수 있는 경제적인 고온초전도 SQUID를 이용한 실험쥐의 심자도 측정장치 개발 연구가 시도되었으나 SQUID의 성능 문제로 활용 가능한 수준의 결과에는 이르지 못했다. 본 연구에서는 고성능 [8, 9] 고온초전도 SQUID 센서와 테이블 위에 놓을 수 있는 소동물용 소형 심자도 시스템을 개발하고, 이를 이용하여 랫트의 심자도 신호를 측정한 결과에 대해 기술하였다.

II. 심자도 시스템

A. 고감도 YBCO SQUID 센서 제작

실험용 쥐로 널리 사용되고 있는 랫트의 심장 크기는 약 1 g으로 매우 작은 크기이며, 그에 따른 심장 전기 생리활동 자기 신호는 수 pT 정도의 작은 크기이다. 이런 미세한 자기신호를 측정할 수 있도록 하기 위해서는 고성능의 SQUID 센서가 필요하게 된다. 고감도 SQUID 소자는 STO 복결정 기판($10 \text{ mm} \times 10 \text{ mm}$) 위에 펠스레이저 증착법으로 180 nm 의 단일층 YBCO 박막을 증착하고, 표준적인 포토 리소그라피와 Ar 이온 식각을 하여 제작하였다(상세한 제작 과정은 참고문헌 [10] 참조). 완성된 소자는 비자성의 박막형 저항과 되먹임 코일이 형성된 PCB 기판 위에 붙이고, 전극선을 와이어본딩 한 후 밀봉하여 고감도 SQUID 센서를 제작하였다. 완성된 SQUID 센서의 크기는 직경 19 mm, 두께 9 mm이다. Fig. 1에 완성된 YBCO SQUID 센서 및 저온 프루브의 사진을 나타내었다. SQUID 센서는 flux-locked-loop(FLL)

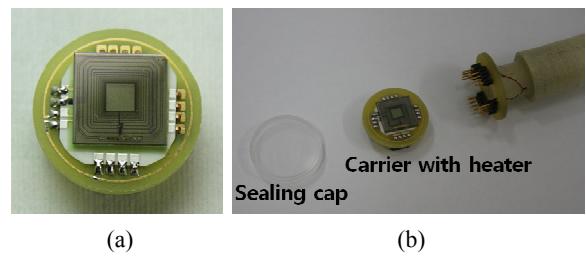


Fig. 1. Photograph of (a) YBCO SQUID and (b) insert.

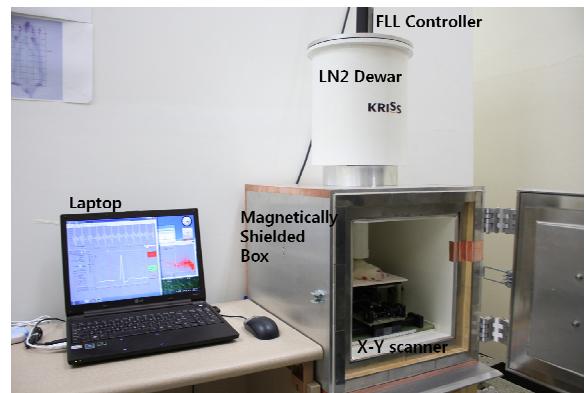


Fig. 2. Photograph of the rat MCG measurement system.

SQUID electronics(Magnicon SEL-CS-1)를 이용하여 제어하며 자기신호를 전압신호로 변환하고, 이 신호는 24비트 아날로그-디지털 변환장치를 거쳐 PC에 저장되며 신호 분석처리를 하였다.

B. 심자도 측정장치

본 연구에서 사용한 실험쥐 심자도 측정 장치는 고가인 대형 자기차폐실을 사용하지 않고 테이블 위에 놓을 수 있는 소형 자기차폐박스를 이용하는 시스템이다. Fig. 2에 액체질소듀아, 자기차폐박스, X-Y스캐너, FLL제어회로 및 노트북으로 구성된 장치의 사진을 나타내었다. 자기차폐상자 안에 외부에서 위치조정이 가능하도록 설계된 X-Y 스캐너를 넣고, 그 위에 랫트의 고정 장치(즉 베드)를 장착하였다. pT 수준의 극미세 자기장인 랫트의 심자도를 측정하기 위해서는 센서의 위치를 자기신호원 즉 랫트의 심장과 적절하게 일치시켜야 한다. 이러한 목적으로 bore의 크기가 작고 테일이 긴 액체질소 듀아를 본 연구에서 제작하여 사용하였다. 액체질소 듀아는 액체질소의 재충전이

용이하게 하기 위하여 자기차폐상자의 외부에 위치하도록 설치하였고, 측정용 프루브에 연결된 SQUID 센서는 듀아의 테일을 통해서 자기차폐상자의 내부에 위치하게 된다. 자기차폐상자 내부에 장착되는 랫트의 고정장치를 포함하여 모든 부품은 금속 및 자성물질이 없는 플라스틱 또는 에폭시 재질 등 비자성 재료로 제작하였다. 무게가 약 400 g인 랫트에 Zoletil 마취액 0.4 mL를 복강주사하여 마취시켰으며, 고정판 위에 의료용 고정 테이프를 이용하여 누운 자세로 보정하고, 가슴부위가 SQUID 센서의 위치에 오도록 위치를 조정한 후 상자의 도어를 잠근 상태에서 측정을 하게 된다. 마취시간은 심자도 측정을 수행하기에 충분한 시간인 약 60분간 지속되었으며 이후 안정기를 거쳐 회복된 후에는 본래의 활발한 행동을 보였다. 이 실험에서 마취제 투여 외에는 랫트에 가해진 고통은 전혀 없었다. 본 연구는 한국표준과학연구원의 동물실험윤리위원회의 승인을 얻었으며, 이의 규정 및 절차에 따라 수행되었다.

III. 결과 및 논의

A. 고온초전도 SQUID 센서의 특징

제작된 SQUID 센서의 잡음 분해능 특성을 자기 차폐상자 안에서 측정하였다. 제작된 YBCO SQUID 센서의 200 Hz에서의 자장 잡음은 $50 \text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$ 였으며, $1/f$ corner-frequency는 약 6 Hz로 나타났다. 1 Hz에서의 자장 잡음은 $150 \text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$ 정도로 매우 우수한 자장 분해능 특성을 나타내었다. Fig. 3은 본 연구에서 개발된 장치, 즉 자기차폐상자 내부에서 작동되는 SQUID 센서의 자기잡음 스펙트럼을 보여준다.

B. 랫트의 심자도 측정

본 연구에서 측정한 랫트의 체중은 약 400 g이며, 무질병 상태로 사육된 개체이다. 마취제를 투여하여 눕혀 놓은 상태에서 SQUID 센서의 중심위치가 랫트의 심장위치에 오도록 조절하였다. 이때 SQUID 센서와 심장과의 거리는 약 10 mm 정도이다. 측정을 시작한 후 심장 위치를 기준으로 20 mm 간격으로 상하, 좌우로 위치를 변경하여 Fig. 4와 같이 여러 위치에서

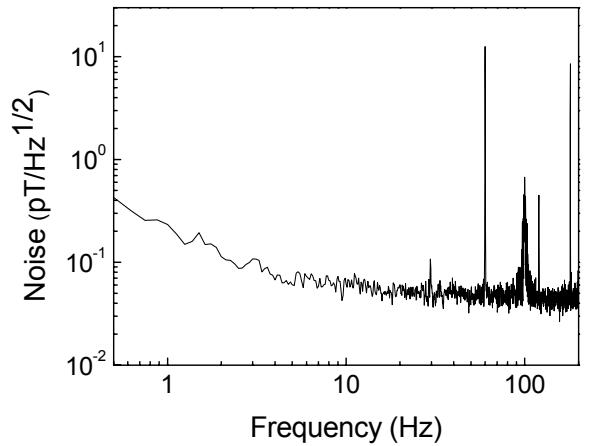


Fig. 3. Measured spectrum of the magnetic field.



Fig. 4. MCG waveform distribution depending on measurement position.

랫트의 심자도 과형을 측정하였다. 본 실험에 사용된 랫트의 QRS-peak의 크기는 약 50 pT였으며, 심장 박동수는 분당 300회 정도로 나타났다. Fig. 5에 측정된 심자도 과형을 나타내었다. 심장을 기준으로 여러 위치에서 심자도를 측정해본 결과 심장을 중심으로 복부 쪽으로 20 mm 위치인 D-3위치에서 가장 큰 진폭의 과형을 얻을 수 있었다. 여기에 나타낸 결과는 40초 동안 측정한 데이터를 심장박동에 해당하는

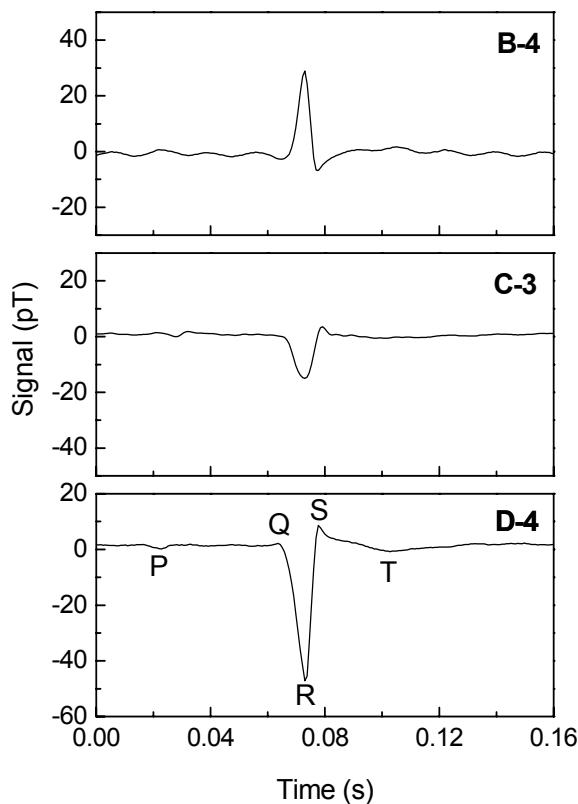


Fig. 5. Average rat MCG waves measured at different position at B-4, C-3 and D-3.

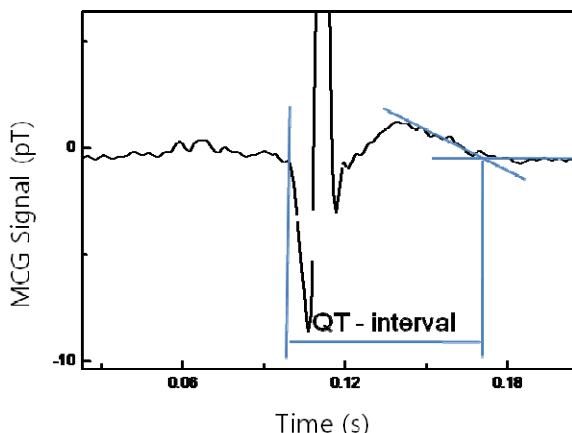


Fig. 6. Enlarged part of the QRS complex for QT-interval measurement.

는 피크간격(RR)을 기준으로 주기를 구하여 시간 평균한 결과이다. 그림에서 알 수 있듯이

Table 1. QT-interval parameters in second measured at different position B-3, D-3.

	Position B-3	Position D-3	Δ (%)
RR	225.2 ms	223.4 ms	0.80
QT	82.9 ms	83.8 ms	1.09
$QT_C = QT/RR^{1/2}$	174.8 ms	177.3 ms	1.43
$QT_F = QT/RR^{1/3}$	136.3 ms	138.1 ms	1.32
$QT_S = QT + 0.154(1-RR)$	203.3 ms	203.4 ms	0.05

랫트의 심자도 파형은 인간의 심자도 파형과 유사한 형태를 띠고 있음을 알 수 있는데 심장 위치를 중심으로 위쪽과 아래쪽의 극성이 반대인 신호가 측정된 이유는 심장 생리 활동의 전기축이 가로로 형성되어 있기 때문이다. 일반적으로 심혈관 질환 관련 연구에서 매우 중요한 파라미터인 QT-interval은 Q-wave의 시작점과 T-wave의 종점까지의 시간 간격을 나타내는데 QT-interval은 심박수(또는 RR; R피크간의 시간간격)에 따라 달라지게 되므로 보정이 필요하게 된다. 따라서 Bazzet, Fridricia, Sasie에 의해 각각 개발된 보정식(각각 QT_C , QT_F 및 QT_S)을 사용하고 있다 [11-13]. 본 실험에서 측정한 심자도 파형에 대한 QT-interval 값을 Bazzet, Fridricia, Sasie의 보정식과 함께 Table 1에 나타내었다. 각기 다른 위치에서 측정된 심자도 신호에서 QT-interval을 측정해 본 결과 오차범위가 1.5 % 미만으로 거의 같은 값을 보였다. 표의 결과로부터 알 수 있듯이 다른 두 가지의 보정식보다 Sasie의 QT_S 보정식을 사용하여 보정한 값이 가장 편수가 적음을 알 수 있었다.

IV. 결 론

랫트와 같은 소동물의 매우 약한 심자도 신호를 측정할 수 있는 고성능 SQUID 센서를 제작하였으며, 이를 이용하여 뱃트의 심자도 신호를 측정할 수 있는 장치를 개발하였다. 본 연구에서 제작한 SQUID 센서의 백색잡음은 50

fT/Hz^{1/2} 정도였으며, 저주파 영역까지 매우 평탄한 자장잡음 특성을 나타내었다.

본 연구에서 개발한 장치를 이용하여 랫트를 대상으로 심자도 과형을 측정하여 본 결과 심장위치에서 복부 쪽으로 약 20 mm 위치에서 가장 강한 신호를 측정할 수 있었다. 이때 피크 값은 약 50 pT였으며, 과형분석에 충분한 신호대 잡음비를 나타내었다. 또한 랫트의 심자도 과형측정에서는 윤곽이 뚜렷한 P-wave, QRS-complex, 및 T-wave가 잘 나타나고 있음을 알 수 있었고, 시간간격을 두고 센서의 위치를 변경하여 QT-interval을 측정하여도 오차 범위 내에서 같은 값을 나타내었다.

본 연구에서 개발한 심자도 장치는 랫트의 심장에서 나오는 생체자기신호를 비접촉 및 비침습적인 방법으로 측정할 수 있는 고성능이므로 실험쥐를 이용한 심장질환 모델 연구에 유용하게 활용이 가능할 것이라 판단된다.

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 perspective. 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. 1-99, 2005.
- [5] K. Sternickel, A. I. Braginski, "Biomagnetism using SQUIDS: status and perspective", *supercon. Sci. Technol.*, vol. 44, pp. S160-S171, 2006.
- [6] D. Brisinda, M. E. Caisto, 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 and H. Itozaki, "Magnetocardiogram of a rat observed by a high-T_C SQUID sensor system", *Physica C*, pp. 378-381, 1400-3, 2002.
- [9] S. Kuriki, A. Hayashi, Y. Hirata, T. Naiki and K. Kawahara, "High-T_C SQUID magnetometer for measurements of heart-rate signal of small animal", *Chin. J. Phys.* Vol. 42, pp. 501-507, 2004.
- [10] I. S. Kim, K. K. Yoo, Y. H. Lee, K. W. Kim and Y. K. Park, "High-T_C SQUID magnetometers for low noise measurements of magnetocardiograms", *IEEE Trans. Appl. Supercond.* vol. 15, pp. 652-655, 2005.
- [11] H. C. Bazett, "An analysis of the time-relations of electrocardiograms", *Heart* (7): 353-370, 1920.
- [12] L. S. Fridericia, "The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease", *Acta Medica Scandinavica* (53): 469-486, 1920.
- [13] A. Sagie, M. G. Larson, R. J. Goldberg, J. R. Bengston, D. Levy, "An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study)", *Am J Cardiol* 70 (7): 797-801, 1992.