Regular Paper
J. KIEEME
Vol. 25, No. 6, pp. 445-450, June 2012
DOI: http://dx.doi.org/10.4313/JKEM.2012.25.6.445

LC 공진형 압력 센서를 이용한 돼지 경골 동맥의 실시간 혈압 측정

최원석[1], 김진태[2], 정연호[2,a]
[1] 한밭대학교 전기공학과
[2] 한밭대학교 전자제어공학과

Real-time Blood Pressure Monitoring in Porcine Tibial Artery Using LC Resonant Pressure Sensor

Won Seok Choi[1], Jin-Tae Kim[2], and Yeun-Ho Joung[2,a]
[1] Department of Electrical Engineering, Hanbat National University, Daejeon 305-719, Korea
[2] Department of Electronics and Control Engineering, Hanbat National University, Daejeon 305-719, Korea

(Received April 24, 2012; Revised May 17, 2012; Accepted May 23, 2012)

Abstract: We have developed an implantable wireless sensor for real time pressure monitoring of blood circulation system. MEMS (micro-electro-mechanical system) technology was adopted as a sensor development method. The sensor is composed of photolithographically patterned inductors and a distributed capacitor in gap between the inductors. A resulting LC resonant system produces its resonant frequency in range of 269 to 284 MHz at 740 mmHg. To read the resonant frequency changed by blood pressure variation, we developed a custom readout system based on a network analyzer functionality. The bench-top testing of the pressure sensors showed good mechanical and electrical functionality. A sensor was implanted into tibial artery of farm pig, and interrogated wirelessly with accurate readings of blood pressure. After 45 days, the sensor's electrical response and histopathology were studied with good frequency reading and biocompatibility.

Keywords: Hypertension, Pressure sensor, Implantable, Wireless, MEMS

1. 서 론

고혈압은 심근 경색 (myocardial infarction), 뇌졸중 (strokes), 심부전 (heart failure), 신장 부전증 (renal failure)등과 같은 심혈관 질환을 일으키는 가장 중요한 인자로 널리 인식되고 있다 [1-3]. 전 세계적인 고령화 추세와 베이비붐 세대의 노령화에 의해 고혈압 환자의 수는 점차 증가하여 2025년에는 그 수가 약 15억 6천명에 달할 것으로 내다보고 있다 [4].

현존하는 혈압 측정법은 크게 세 가지로 나눌 수 있다. 진법 (auscultatory method), 활동기 혈압 측정법 (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM), 가정에서의 혈압측정법 (home blood pressure monitoring, HBPM) [5-7]. 이러한 방법들은 혈관과 간접적 접촉에 의해 측정하는 방식으로 피의 흐름에 의한 소리 또는 혈관의 기계적 진동을 이용하여 측정한다. 일반 혈압계의 경우 팔을 둘러싸는 커프 (cuff)의 착용 위치, 커프에 연결된 공기주머니 (bladder) 사이즈, 잡음, 기

a. Corresponding author; yeunho@gmail.com

계의 유지 관리, 장치 사용자 등에 의해 측정 혈압 값이 변하게 되고 그 값의 크기는 최대 30 mmHg의 범위를 갖는다 [4]. 또한 혈압 측정 시 혈압 측정 부위에 인가하는 압박에 대한 불쾌감이 발생하기도 한다. 활동기 혈압 측정법은 24-48시간 동안 연속적으로 환자의 혈압을 측정하는 방법으로 주로 병원에서 이루어짐으로서 일상에서의 환자 혈압 측정에 적합하지 않다는 한계를 갖는다. 가정에서의 혈압 측정법은 주로 전자 혈압계를 사용하여 환자 자신의 혈압을 측정하는 방식으로 환자가 필요시 측정하는 방법이다. 이 방법은 고혈압 위험군 환자에게 매우 중요한 수면 중 혈압 측정이 어려운 단점을 갖는다. 위의 고찰로부터 가장 정확한 혈압 측정 방법은 환자의 혈관 내 직접압을 측정하고 이를 실시간으로 24/7 동안 측정하는 것이다. 약 2-3 mm 직경인 혈관 직접압을 측정하기 위해서는 혈관에 삽입 가능한 사이즈의 센서 제작이 반드시 필요하다 [8]. 소형 센서 제작을 위해 반도체 기술을 바탕으로 하는 MEMS 기술을 사용할 수 있을 것이다. MEMS 기술은 센서의 소형화, 디자인 유동성, 무선 통신의 가능성을 갖는다. 본 논문에서는 이러한 반도체 기술을 이용하여 커패시터와 인덕터를 함유하는 LC 공진 센서를 제작하고 이를 돼지의 경골 혈관 (tibial artery)에 삽입하여 자기 유도 결합 현상 (inductive coupling)을 이용 생체 외부에서 무선으로 혈관내의 압력을 측정하였다. 센서의 제작 및 특성, 센서 삽입, 혈압 측정 결과 및 센서의 제거 후 조직병리 (histopathology)에 대해 서술하고자 한다.

2. 실험 방법

2.1 무선 센서 배경 및 제작 고정

그림 1은 설계된 센서의 도식을 나타내고 있다. 센서는 두 개의 기판 위에 형성된 코일들과 두 코일 사이에 일정한 간격을 두어 형성된 커패시터에 의행 구성된다. 따라서 전기적 관점에서 센서는 인덕터와 커패시터를 갖는 LC공진 회로를 갖게 된다. 이때 형성된 공진 주파수는 다음과 같은 공식에 의해 계산된다 [9].

$$f_o = \frac{1}{2\pi}\frac{1}{\sqrt{LC}}$$

센서를 둘러싸고 있는 환경, 즉 혈관내의 혈압이 센서 membrane에 가해지면 membrane은 기계적인

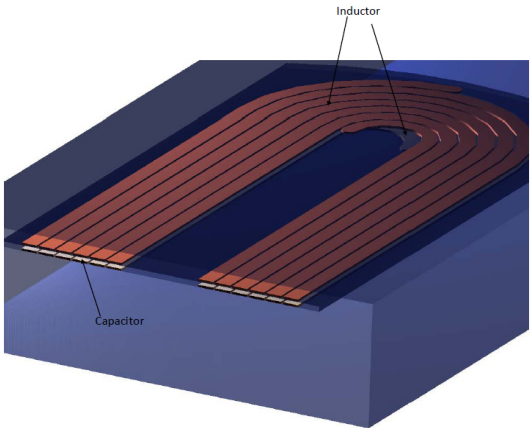

Fig. 1. Schematic of micromachined wireless pressure.

움직임을 갖게 되고 센서의 인덕턴스와 커패시턴스는 변하게 된다. 이러한 인덕턴스와 커패시턴스의 변화는 식에서와 같이 공진 주파수의 변화를 갖게 된다. 공진 주파수의 변화는 외부의 안테나 혹은 판독 시스템에 의해 해석된다. 외부 판독 시스템은 지속적인 주파수 변화를 갖는 에너지를 코일형 안테나를 통해 방출하게 되고 센서 내의 코일과 외부 안테나 코일 사이에는 자속이 형성된다. 센서의 공진 주파수와 일치하는 주파수가 외부 판독 시스템에 의해 발생되었을 때 외부 안테나 코일은 최대의 에너지를 센서로 방출하게 된다. 이때의 주파수를 해독함으로써 센서의 공진 주파수를 감지하게 된다.

생체는 다량의 수분과 염기, 전기적 인자 등을 함유하고 있는 매우 거친 (harsh) 환경이다. 따라서 외부 물질 삽입에 대해 다양한 화학적, 물리적 반응 및 생체 항원 항체 반응을 나타낸다. 이에 적합한 물질 선택은 생체 삽입형 센서 설계 시 가장 중요한 요소이다. 생체 적합성과 센서 패키징을 위해 500 μm 유리 기판 (fused silica)을 선택하였다. 선택된 두 장의 유리 기판은 direct bonding과 laser welding에 의해 생체 환경으로부터 완전 격리된다.

센서의 전체 제조 공정은 초 크린 공정룸(10 class)에서 이루어졌다. 센서 공정은 두 장의 유리 기판 (위, 아래 기판)을 사용하여 surface micromachining과 식각, 포토리소그래피에 의해 이루어졌다. 먼저 위, 아래 기판의 고순도 청결을 위해 piranha clean (sulfuric acid and hydrogen peroxide)을 행하였다.

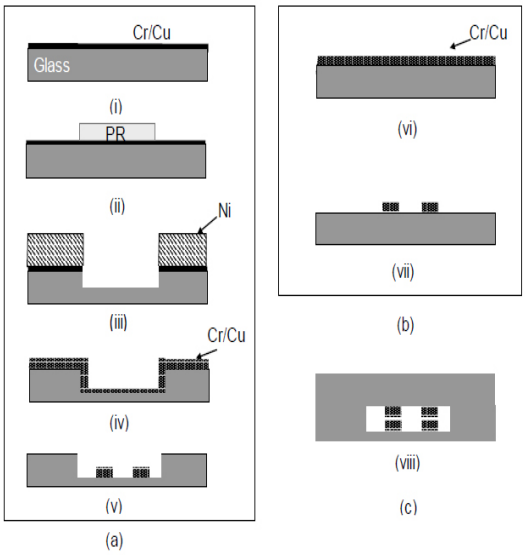

Fig. 2. Fabrication sequence for the sensor. (a) bottom, (b) top, and (c) bonding.

위, 아래 기판에 형성될 10 μm 두께의 인덕터 코일과 2 μm 커패시터 간격을 만들기 위해 아래 기판에 22 μm의 홈을 HF (hydrogen fluoride) 식각을 이용하여 형성하였다. 식각되어야 할 홈은 그림 2의 (ii)와 (iii)과 같이 Cr/Cu 증착 후 포토리소그래피와 금속 에칭을 한 후 Ni (nickel)도금으로 형성되었다. 현성된 패턴을 가진 아래 기판의 반대쪽 면을 보호하기 위해 HF 용액이 스며들지 않는 장치를 이용하여 49% HF 용액에서 식각은 이루어졌다. 이때의 에칭 속도는 분 당 1 μm이다. 아래 면에 홈을 만든 후 위, 아래 기판에 DC 스퍼터링을 이용하여 그림 2의 (iv)와 (vi)과 같이 Cr/Cu (200 Å/10 μm)를 증착하였다. 증착된 금속의 패턴을 위해 10 μm 두께의 포토레지스터 (SPR 220)를 도포한 후 이를 포토레지스터를 이용하여 코일 패턴을 형성화하였다. 이를 그림 2의 (v)와 (vii)과 같이 구리 에칭액을 이용하여 식각하였다. 식각 후 남겨진 photoresist는 solvent를 이용하여 제거한 후 위 아래 기판의 표면에 남겨진 오염물을 제거하기 위해 1% HF 용액에서 10분 간 초음파 세척을 하였다. 센서의 민감도 조절을 위해 HF 에칭을 통해 위 또는 아래 기판의 두께를 100 μm로 조절하였다.

Wafer bonder (SB6 substrate/wafer bonder, Karl Suss)을 이용하여 그림 2(viii)과 같이 두 기판을 direct bonding을 하였다. 기판의 접합력을 증가시키기 위해 200℃에서 2시간 동안 baking이 이루어졌다. 개별 센서를 얻기 위하여 CO_2 laser를 이용하여 선택적으로 센서를 커팅하였다. 레이저 커팅 시 발생하는 높은 온도에 의해 위, 아래 기판은 용융되고 서서히 응고됨에 따라 완벽한 밀폐를 이루게 된다. 그림 3은 제작된 센서를 나타낸 그림이다. 센서의 크기는 2 mm × 5 mm × 0.6 mm이다.

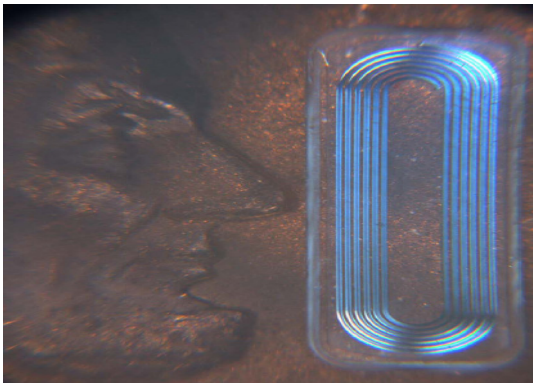

Fig. 3. Photographs of the fabricated sensor with Lincoln face in penny.

2.2 센서 전달 장치

생체 동맥으로의 센서 전달은 빠른 회복과 저렴한 의료비를 위해 최소 침습 방식 (minimally invasive insertion)인 endovascular 기술을 이용하였다. Endovascular 방식은 카데터 (catheter)라는 관을 혈관 속으로 직접 삽입하여 행해지는 것으로 본 실험에서는 약 3 cm 길이, 5 Fr 직경의 artery introducer을 센서가 위치할 혈관 속으로 삽입하였다. FDA 동물 실험 소독 절차에 따라 준비된 센서는 introducer에 미리 삽입되고 introducer의 혈관 삽입 후 외부에서 pushrod라는 막대를 이용하여 기계적으로 삽입하였다. 센서가 혈류의 흐름에 의해 혈관 내에서 흘러가는 것을 막기 위해 센서를 혈관 내 일정한 곳에 고정할 필요가 있다.

센서의 혈관 내 고정을 위해 그림 4(a)와 같이 형상기억 합금인 nitinol (memory-metalle GmbH, Germany) basket을 사용하였다.

그림 4(b)는 nitinol 고정 장치와 함께 2 mm 직경 모사 혈관 튜브에 삽입된 센서를 나타내고 있다.

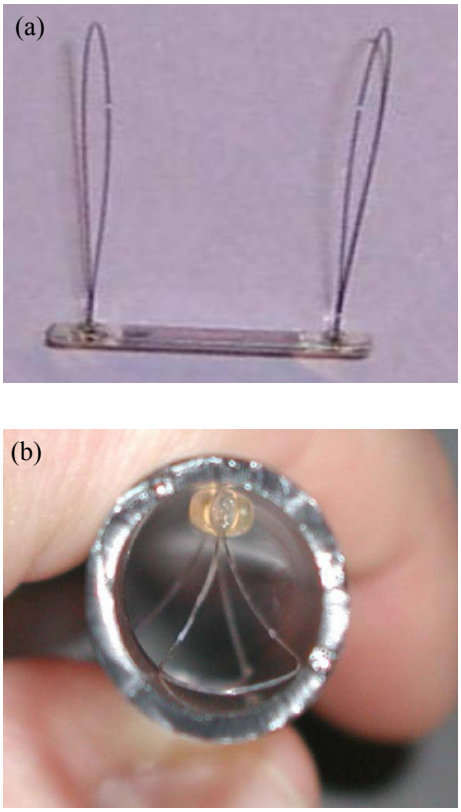

Fig. 4. (a) sensor with nitinol basket and (b) sensor in artery simulating tubing.

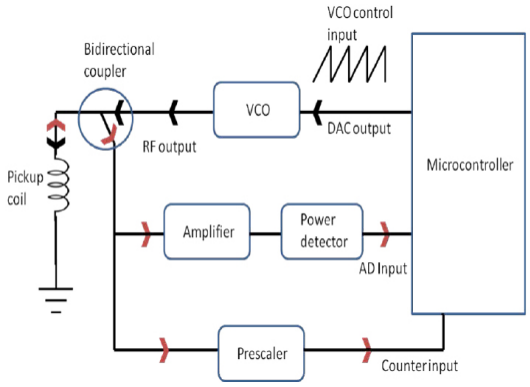

Fig. 5. Schematic of pressure readout circuit.

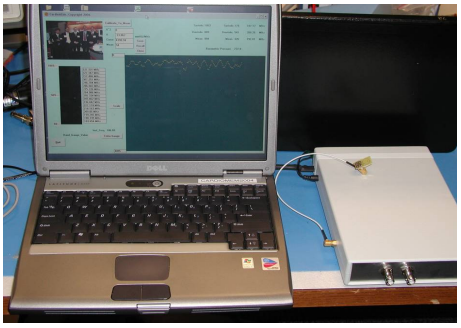

Fig. 6. Readout system connected with laptop.

2.3 외부 혈압 해독 시스템

그림 5는 외부 혈압 해독 시스템의 간략 회로도를 나타내고 있다. 외부 혈압 해독 시스템은 1 port network analyzer와 매우 유사한 성능을 갖는다. 마이크로 컨트롤러와 전압 제어 주파수 발진기 (VCO)에 의해 시스템에 연결된 pick-up 코일을 통해 일정 주파수 범위의 RF 신호가 일정한 주기로 센서에 전달된다. 센서의 공진 주파수와 전송된 RF 신호 주파수가 일치하게 되면 최대의 에너지가 센서에 전달되고 bidirectional coupler를 통해 power detector에 전달되는 에너지 값은 최소치를 갖게 된다. 이때의 주파수는 마이크로 컨트롤러의 메모리와 counter의 값을 해석함으로 알 수 있게 된다.

센서의 특성 평가에 의해 정해진 압력과 주파수의 관계식에 이용하여 혈압 값을 계산하게 된다.

그림 6은 컴퓨터와 연결된 실물 측정 장치를 나타내고 있다.

3. 결과 및 고찰

3.1 동물 실험

장시간 (163시간)에 걸쳐 내구성 특성을 테스트하였을 때 센서는 ±2 mmHg 압력 변화를 보였으며 이는 센서의 오차 범위가 매우 작은 범위 내에 존재함을 나타낸다. 이 센서를 유년기 돼지의 오른쪽 뒷다리 무릎 위 동맥에 설치하고 앞 절에서 서술한 센서 전달 장치를 이용해 생체에 삽입하였다.

그림 7은 실시간 X-ray 촬영을 이용한 센서 삽입 과정을 보여주고 있다. 센서 삽입 시 센서의 정확한 위치를 파악하기 위해 그림과 같이 4개의 marker band (Pt/Ir, Johnson Matthey medical)들을 nitinol 와이어와 센서 연결 부분에 고정하였다. 센서 전달 후 무선 센서에 의해 측정된 동맥의 혈압은 79/41 (55)이었다 (팽창기 혈압/ 수축기 혈압 (중간 값)).

무선 센서에 의해 측정된 혈압 값의 비교 대상을 얻기 위해 카테터 끝 부분에 압력 센서를 유선으로

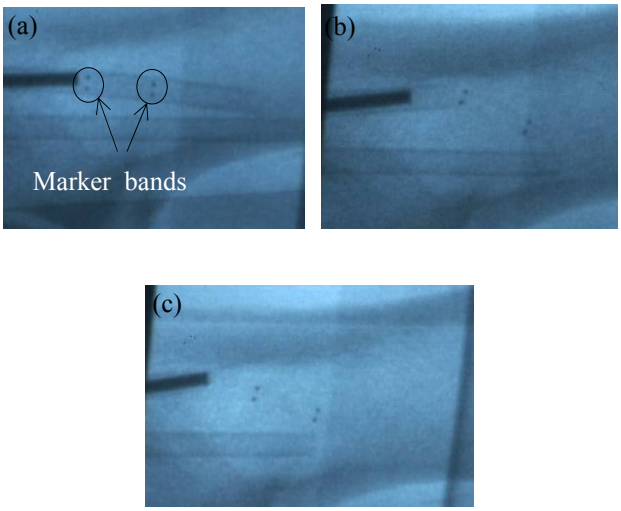

Fig. 7. Sensor delivery in tibial artery. (a) sensor in delivery system, (b) delivery into artery, and (c) sensor in position.

연결한 1회용 정밀 혈압계인 artery line transducer (A-line)를 사용하였다. A-line을 이용하여 얻은 혈압 값은 78/41 (53)이었다. 즉 무선 센서 측정값과 유선 센서의 측정값이 매우 일치함을 보였다. 그림 8은 제작된 무선 측정기에 의해 얻어진 혈압 파형을 나타내고 있다.

3.2 2차 측정 및 생체 접합성

첫 번째 혈압 측정 후 45일 이후 똑같은 실험군을 사용하여 혈압 측정을 다시 하였다. 측정된 혈압 값은 68-70 mmHg이며 매우 약한 혈압 파형을 보였다. 이러한 약한 혈압 파형의 원인을 살펴보기 위해 angiography와 fluroscopy (형광 투시법)를 이용하여 혈류의 흐름을 살펴보았다. 결과는 센서가 존재하는 혈관에 혈류의 흐름이 보이지 않는다는 것이다. 이러한 이유로는 다음과 같이 두 가지의 가능성이 존재한다. 첫째 센서 혹은 basket wire의 생체 부적합에 의한 thrombus 생성에 의해 동맥의 막힘, 둘째 센서를 담고 있는 혈관이 아닌 다른 혈관에 혈류가 생성되었다. 이를 살펴보기 위해 실험 동물을 안락사시킨 후 histopathology를 실시하였다. histophthology를 위해 센서가 들어있는 혈관을 잘라 식염수 (saline)에 세척한 후 10%의 neutral buffered formalin에 의해 고정시켜 이를 탈수시켰다. 이후 methacrylate resin에 혈관을 넣어 굳혔다. 굳힌 혈관은 dicing saw와 grinding

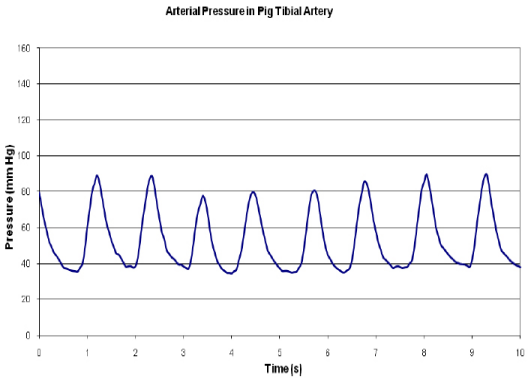

Fig. 8. Pressure measurement after delivery of sensor.

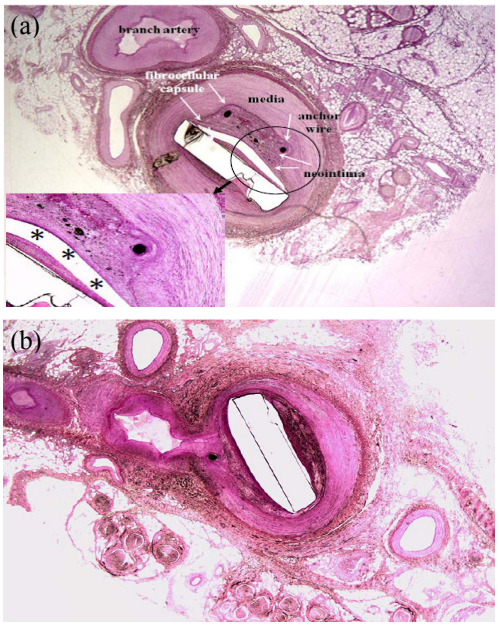

Fig. 9. Histopathology of porcine peripheral artery pressure sensor implant. (a) proximal site, (b) distal site of the artery.

에 의해 관찰 표면을 정리한 후 혈관 형태를 보기 위해 paragon-toluidine blue (TB)에 의해 염색하였다. 또한 생체 적합성을 보기 위해 Verhoeff-Masson elastic-trichrome으로 염색하였다.

그림 9(a)는 TB 염색을 했던 부분의 혈관, 즉 센서 삽입 시 가장 나중에 들어간 부분을 보여주고 있다. 센서는 섬유질 세포들에 의해 둘러싸여 있고 새로운 혈관 내막에 의해 basket wire가 둘러싸여 있어 전체 혈관이 막혀 있는 것처럼 보인다. 그러나 이는 일반적

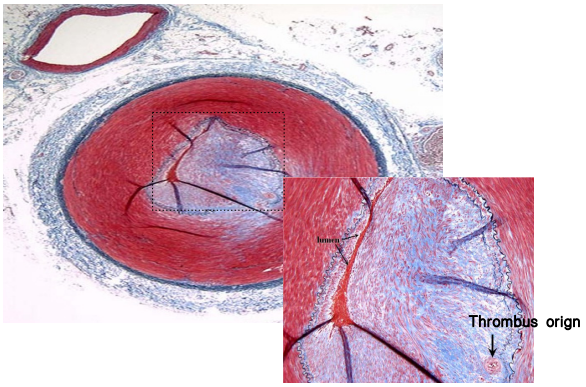

Fig. 10. Artery after Verhoeff - Masson elastic-trichrome stain.

으로 실험을 위한 혈관 처리 과정에서 발생하는 현상이다. 그림에서는 또한 branch 혈관이 실험 혈관과 병렬하여 존재함을 보여 주고 있다.

그림 9(b)는 센서 삽입 시 가장 먼저 들어간 부분을 보여주고 있다. 앞서 설명한 것과 같이 센서는 동물 무릎 위 혈관에 삽입되어 있는데 실험동물의 과도한 움직임에 의해 basket wire가 제 위치에서 이탈, 혈관이 천공되어 기존 혈관 주위의 branch 혈관과 합쳐진 모습을 보인다.

즉 센서가 주입된 혈관이 아닌 주위 혈관으로 혈류가 흐르게 되고 따라서 45일 후의 무선 혈압 측정 센서에 의한 혈압 값은 거의 변화가 없는 결과 값을 나타내었다. 그림 10은 Verhoeff-Masson elastic-trichrome 염색 후의 혈관을 보여준다. Formalin 처리 때 생성된 아주 작은 thrombus (혈전)이 그림 좌 하편에 생성됨을 알 수 있다. 혈관 내부에는 센서의 존재에 의한 특이한 thrombus는 보이지 않는다.

4. 결 론

본 논문에서는 반도체 공정 기술인 MEMS 기술을 이용하여 제작된 생체 이식형 무선 혈압 센서의 특성 및 동물 실험 결과에 대해 설명하고 있다. 센서의 혈관 내 혈압 측정을 위하여 자기 유도 현상을 이용한 측정 시스템을 설계 제작하였다. 제작된 센서의 생체 내에서의 동작 특성을 관찰하기 위해 특수 제작된 센서 전달 장치에 의해 일반 돼지의 오른쪽 뒷다리 동맥에 삽입하였다. 삽입 후 측정한 혈관 혈압은 79/41 (55)로 현재 상용화되어 있는 혈관 혈압 실측 장비인 A-line transducer에 의해 측정된 혈압 값 78/41 (53)과 매우 비슷한 결과 값을 나타내었다. 또한 45일후 혈관에서의 센서 특성을 측정하였으나 센서의 삽입 장소인 뒷다리 부분의 과도한 움직임에 의해 센서에 고정된 wire가 혈관 천공하여 정확한 혈압 값을 측정하기 불가능하였다. 그러나 Verhoeff - Masson elastic - trichrome 염색법에 의해 혈관 내에서 센서에 의한 특별한 혈전 반응이 나타나지 않음을 알 수 있었다. 반영구적인 혈압 측정 장치로써의 가능성을 살펴보기 위해서는 제작된 센서를 생체의 움직임이 작은 다른 부위에 삽입하여 측정 및 분석이 필요할 것이다.

감사의 글

이 논문은 2010년도 한밭대학교 교내학술연구비의 지원을 받아 행하여졌다. 본 연구에 많은 도움을 준 Cardiomems, Inc (Atlanta, USA)에 감사를 표한다.

REFERENCES

[1] E. F. Grange, V. Warren, S. Khemka, A. N. Theodorou, and A. J. Vallance-Owen, *Int. Conf. eHealth, Telemed. and Social Medicine,* 204 (2009).

[2] S. Wassertheurer, C. Mayer, and F. Breitenecke, *Simul. Modelling Pract. Ther.,* **16**, 988 (2008).

[3] N. Tatara, H. Koizumi, S. Mino, S. Hayashida, K. Aihara, J. Shimada, Y. Uenishi, and O. Tochikubo, *Proc. IEEE EMBS*, **29**, 5754 (2007).

[4] P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, P. Muntner, P. K. Whelton, and J. He, *Lancet,* **365**, 217 (2005).

[5] B. McGhee and M. E. Bridges, *Crit. Care Nurse,* **22**, 60 (2002).

[6] E. Urbina, B. Alpert, J. Flynn, L. Hayman, G. Harshfield, M. Jacobson, L. Mahoney, B. McCrindle, M. Mietus-Snyder, J. Steinberger, and S. Daniels, *Hypertension*, **59**, 41 (2008).

[7] S. A. Yarows, S. Julius, and T. G. Pickering, *Arch. Intern. Med.,* **160**, 1251 (2000).

[8] U. Schnakenberg, C. Krüger, J. G. Pfeffer, W. Mokwa, G. V. Bögel, R. Günther, and T. Schmitz-Rode, *Sens. Actuat.,* **A110**, 61 (2004).

[9] Sajeeda and T. J. Kaiser, *IEEE Sensors J.,* **6**, 1340 (2006).