

전정 유모세포 통합 모델을 이용한 반강성 기전 기반 섬모번들 특성 추정에 관한 연구

김동영^{1,2} · 홍기환² · 김규성^{2,3} · 이상민^{1,2}

¹인하대학교 전자공학과, ²인하대학교 정보전자공동연구소,
³인하대학교 의학전문대학원 이비인후-두경부외과학교실

A study on Hair Bundle Feature Estimation Based on Negative Stiffness Mechanism Using Integrated Vestibular Hair Cell Model

Dongyoung Kim^{1,2}, Kihwan Hong², Kyu-Sung Kim^{2,3} and Sangmin Lee^{1,2}

¹Department of Electronic Engineering, Inha University

²Institute for Information and Electronics Research, Inha University

³Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Inha University School of Medicine

(Manuscript received 31 October 2013; revised 8 December 2013; accepted 16 December 2013)

218

Abstract: In this paper hair bundle feature model and integration method for hair cell models were proposed. The proposed hair bundle feature model was based on spring-damper-mass model. Input of integrated vestibular hair cell model was frequency and output was interspike interval of hair cell that was reflected the feature of hair bundles. Irregular afferents that had a great gain variation showed reduction of negative stiffness section. Regular afferents that had a small gain variation, however, showed same feature with base negative stiffness feature. As a result, integrated vestibular hair cell model showed almost the same modeling data with experimental data in the modeled eleven frequency bands. It is verified that the proposed model is a good model for hair bundle feature modeling.

Key words: Modeling, Vestibular hair cell, Afterhyperpolarization(AHP) model

1. 서 론

균형감각 및 그 부족으로 초래되는 어지럼증은 과거에는 그리 중요하게 인식되지 않았던 것이나 최근에는 여섯 번째 감각이라고 불리울 정도로 그 중요성이 점점 증가하고 있으며, 현대인들에게 빈번하게 발생하는 스트레스는 누적되면 신체 면역력에 타격을 주어 어지럼증의 발병 확률을 증가시키곤 한다. 이러한 요소에 의해 어지럼증은 현대인의 대표적인 질병중 하나가 되어가고 있다[1,2]. 어지럼증을 흔히

일으키는 대표적인 질환중 하나인 메니에르 병은 내이에서 빈번하게 발생하는 질환으로서 이 병의 치료에 흔히 사용되는 약물인 겐타마이신은 유모세포의 손상을 초래한다[3,4]. 이처럼 유모세포가 파괴되면 전정기관의 정상적인 동작이 저해되게 된다. 또한 자폐증 증상이 있는 아이에 있어서는 전정감각이 비정상적으로 둔한 경우가 많다[5,6]. 이와 같이 전정 기관의 기능에 있어서 이상 증세가 심한 경우에는 일상생활을 제대로 영위하지 못하게 되는 것은 물론이고 걷거나 똑바로 서있을 수 없게 된다. 이와 같은 전정기관의 이상 증세를 정확히 진단하고 잃어버린 전정 기능을 보완하기 위해서는 우선적으로 실제 전정기관의 생리적 원리를 밝혀내야 하며 그 중에서도 특히 유모세포의 동작 기전을 규명할 필요가 있다.

생체의 동작 기전을 밝혀내는데 모델링을 사용하는 이유는 그것이 자연 상태나 어떤 목적성을 가진 상태를 미분 방

Corresponding Author : Sangmin Lee
Department of Electronic Engineering, Inha University,
Incheon 402-751, Korea
TEL: +82-10-4251-1549
E-Mail: sanglee177@gmail.com

이 논문은 2010년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(2010-0020163).

정식을 포함하여 수학적으로 이해할 수 있는 가장 쉬운 방법이기 때문이다. 전정감각 분야에서는 Smith에 의해 전정 뉴런의 입력 부분인 축삭 돌기가 유모세포로부터 받는 입력에 비례하여 시냅스에서의 흥분성 전도도가 증가하는 원리를 이용한 확률적 후과분극(AHP, afterhyperpolarization) 현상 모델이 제시되었다[7]. 또한 섬모번들의 자발적 진동의 원인이 되는 반강성 기전과 적응 기전이 발견되어 Martin에 의해 모델링되었다[8,9]. 이와 같은 모델들은 유모세포의 기능적 특성을 알아내는데 유용하게 사용될 수 있다.

하지만 위에서 설명된 모델들은 입력이 없는 자연 자극 상태에서 보여지는 극과간격(ISI, interspike interval)의 분산계수(cv , coefficient of variation)에 따라 규칙적 구심 신경섬유와 불규칙적 구심신경섬유로 구분하거나 유모세포의 섬모번들이 자발적으로 진동하는 기계적 원리에 대한 고찰을 하였을 뿐, 외부의 주파수 변화와 같은 외부 입력에 따른 구심성 전정신경의 활동전압 발생에 대한 연구가 부족한 실정이다.

본 논문에서는 섬모번들 특성 모델과 이들의 통합 과정을 제안한다. 제안하는 섬모번들 특성 모델에 의해 섬모번들의 반강성 특징이 정의되었으며, AHP 모델을 분석하여 흥분성 시냅스 후 전위(EPSP, excitatory postsynaptic potential)의 원인이 되는 흥분성 시냅틱 컨덕턴스(excitatory synaptic conductance)를 구하였다. 실험 데이터는 기존의 2개의 다른 규칙성을 가진 유모세포의 주파수-발화율 그래프를 사용하였다. 이에 따라 외부 자극의 강도에 관계되는 컨덕턴스와 섬모번들 외부에 가해진 입력 사이에 나타난 시스템을 수학적으로 해석하여 모델을 검증하였다.

II. 기존의 전정 유모세포 모델링

유모세포의 주요 기능은 섬모번들의 기계적인 진동을 막 전위로 바꾸는 것이다[10]. 이러한 막 전위의 증가에 따라 유모세포 내부의 전위가 역치 전위에 도달하게 되면 구심성 전정신경에서 활동전압을 발생시킨다. 이러한 모델의 구현을 위해선 신경전달물질의 양을 결정하는 섬모번들에 대한 이해와 유모세포-신경접합부의 화학 물질 교환에 따른 구심성 전정신경의 활동전압에 대한 이해가 필요하다. 이에 따라 아래 두 가지 모델을 참고하고자 한다.

1. 기존의 섬모번들 모델

기존의 섬모번들 모델은 전정 유모세포의 섬모번들에 존재하는 반강성 기전과 적응 기전을 모델링한 것이다. 본 논문에서는 섬모번들 특성 모델 제작을 위해 반강성 기전만을 고려하였다.

반강성 기전은 섬모번들의 기계적 특성 실험을 통해 발견

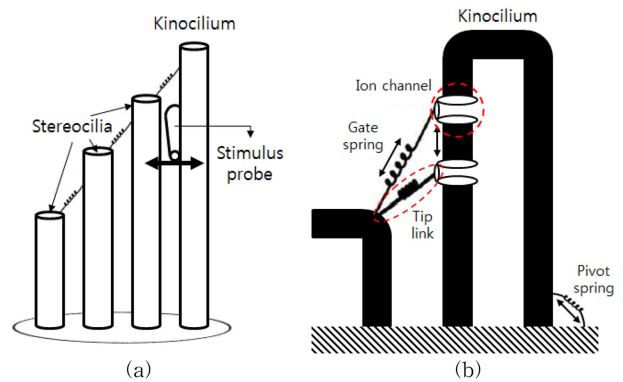


그림 1. 섬모번들의 기계적 특성. (a) 섬모번들의 기계적 특성을 측정하기 위한 displacement clamp 실험[13], (b) 반강성 기전과 적응 기전의 요인들

Fig 1. Mechanical properties of hair bundles. (a) Displacement clamp experiment to measure mechanical properties of hair bundle[13], (b) the factors of the negative stiffness and the adaptation mechanism

되었다. 이 실험에 의해 초기 운동섬모(kinocilium) 변위에서 변화를 돕는 방향으로 강성이 변화하는 현상이 관찰되었는데 이 현상을 설명하기위한 이론이 바로 반강성(negative-stiffness) 기전이다.

이와 같은 현상을 이해하기 위해 Howard와 Hudspeth는 gate spring 가설을 제시하였다. 이 가설에 의하면, 섬모번들은 크게 2가지 강성의 조합으로 나타나게 되는데 이 강성은 섬모번들 첨단부 이온 채널에 존재하는 gate spring의 강성(κ_{GS})과 운동섬모(kinocilium) 최하단 부분의 반발력을 의미하는 pivot spring의 강성(K_{SP})의 합으로 표현될 수 있다는 것이다[8,11,12]. 이 2개의 spring은 그림 1(b)에 묘사되어 있다. 섬모번들 모델에서는, 위 두 개의 구성요소가 섬모번들이 자발적으로 진동하는 원인이 되며[11], 이 관계는 식 (1)로 표현되었다[8].

식 (1)과 관련된 매개변수 값들은 표 1에 정리하였다. 섬모번들 모델링은 스프링 댐퍼 질량 모델의 전달함수로 구현되어 있다. 이 때 섬모번들의 진동주기를 저주파 대역으로 제한하였기 때문에 질량과 저항계수들은 모델링에서 생략되었다[8,14].

$$\begin{aligned}
 F_{SF} &= K_{SF}(\Delta - X) \\
 &= (m_{HB} + m_{SF}) \frac{d^2 X}{dt^2} + (\xi_{HB} + \xi_{SF}) \frac{dX}{dt} \\
 &\quad + N_{GS} \gamma \kappa_{GS} (\gamma X - x_A + x_C + p_0 d) + K_{SP} (X - X_{SP})
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

이에 따라 섬모번들의 시간-변위 그래프가 그림 2와 같이 묘사되었다. 본 논문에서는 이 모델을 이용하여 외부 입력이 존재하는 유모세포 모델의 입력 시스템으로 활용하였다[8].

표 1. 자발적 섬모변들 진동 모델의 매개변수 값[8]

Table 1. Parameter values of the model for spontaneous hair-bundle oscillation[8]

Parameter	Definition	Value
m_{SF}	Mass of stimulus fiber	$100 \cdot 10^{-15} \text{ kg}$
ξ_{SF}	Drag coefficient of stimulus fiber	$100 \text{ nN} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^{-1}$
K_{SF}	Stiffness of stimulus fiber	$150 \text{ } \mu\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$
m_{HB}	Mass of hair bundle	$60 \cdot 10^{-15} \text{ kg}$
ξ_{HB}	Drag coefficient of hair bundle	$130 \text{ nN} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^{-1}$
N_{GS}	Number of active transduction elements	35
γ	Geometrical gain of stereociliary shear motion	0.14
K_{SP}	Stiffness of stereociliary pivots	$200 \text{ } \mu\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$
X_{SP}	Resting deflection of stereociliary pivots	246 nm
κ_{TL}	Stiffness of tip link	$4000 \text{ } \mu\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$
d	Distance of gate spring relaxation on channel opening	7 nm
x_c	Resting extension of gate spring with channel closed	12 nm
$\kappa_{RE,MAX}$	Maximal stiffness of reclosure element	$1600 \text{ } \mu\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$
$\kappa_{RE,MIN}$	Minimal stiffness of reclosure element	$100 \text{ } \mu\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$

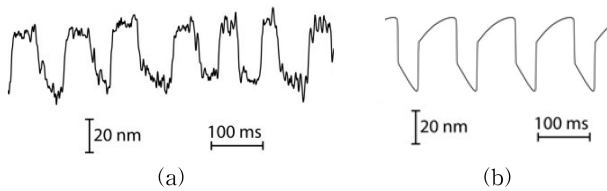


그림 2. 자발적 섬모변들 진동 그래프[8]. (a) 실제 운동모의 경우, (b) 운동모 모델의 경우

Fig 2. A graph of spontaneous hair bundle oscillation[8]. (a) experimental kinocilium, (b) modeled kinocilium

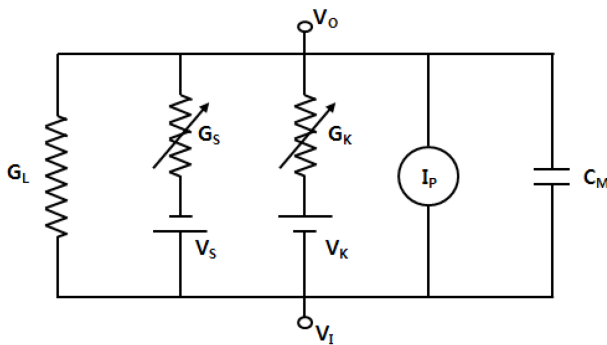


그림 3. 후과분극 현상 모델의 등가회로도[7]

Fig 3. A equivalent circuit of the afterhyperpolarization model[7]

2. 후과분극 현상(AHP) 모델

구심성 전정신경의 가장 큰 특징은 평균 50~100 spike/sec의 자발전위를 가지고 있다는 것이다[15]. 이는 섬모변들의 움직임에 의해 K+ 채널이 열리고, 유모세포 내부로 신경전달물질이 유리되는 현상에 의한 것으로 생각된다[7]. 따라서 전정 유모세포 모델의 재현에는 섬모변들에 대한 모델 이외에도 유모세포 내부 전위의 변화를 모델링한 AHP 모

델이 필요하다.

그림 3은 AHP 모델의 등가회로도다. 전정신경 자발전위 발생빈도의 규칙성은 활동전위 발생 부위가 과분극된 후 회복되는 과정(AHP)에 의하여 결정된다. Kernell의 모델[16, 17]을 참조한 AHP 모델은 이러한 과정을 설명하기 위한 것이다.

그림 3은 세포막의 전정용량(C_M), 외부 전류원(I_P)이 휴식 상태일때의 컨덕턴스(G_L), 흥분성 시냅틱 컨덕턴스(G_S) 그리고 시간에 따라 변화하는 K^+ 컨덕턴스(G_K)들이 병렬로 이루어져있는 회로도를 보여준다. 이때 회로의 출력값인 $V(t)$ (극파 후 전위, postspike voltage)가 V_T (역치전위, threshold voltage)에 도달할 경우 활동전압을 일으키게된다.

식 (2)로 표현된[7] 이 모델의 특징은 시냅스 내부에서의 시변 K^+ 컨덕턴스(g_k)에 의해 AHP 모델의 출력 기준이 결정된다는 것이다. 따라서 흥분성 시냅틱 컨덕턴스(g_s)만이 흥분성 시냅스 후 전위(EPSP)를 상승 시켜 유모세포 내부의 포텐셜을 증가시키게 되고 이에 따라 스파이크 간격이 결정되게 된다. 이 때, 흥분성 시냅틱 컨덕턴스의 변화율(Δg_s)은 주로 섬모변들로부터 유리되는 화학물질의 양에 비례한다고 믿어져 왔다[7].

$$V(t) = \frac{g_s V_s + g_k(t) V_k + V_p}{1 + g_s + g_k(t)} \tag{2}$$

이 모델의 목적은 전정신경의 활동전압 안정도를 시뮬레이션하는 것이었다. 전정 유모세포는 전정신경의 발화규칙성에 따라 다른 성향의 활동전압 규칙성을 보인다. 이를 판단하기 위해 15 ms의 극파간격에서 나타나는 표준화 분산 계수(cv^*)를 활용하였다. 이 때 $cv^* < 0.1$ 인 전정신경을 규칙적 구심신경섬유, $cv^* > 0.2$ 를 만족하는 전정신경은 불규

표 2. AHP 모델의 매개변수 값[7]

Table 2. Parameters and values of the afterhyperpolarization model[7]

regularity	Parameters		Value
	$g_k(0)$	τ_k [ms]	cv^*
regular	2.15	6.50	0.0476
irregular	0.50	2.36	0.5082

칙적 구심신경섬유라 정의하였다[7]. 따라서 본 논문에서 사용될 규칙적 구심신경섬유와 불규칙적 구심신경섬유에 대한 매개변수는 표 2와 같다. AHP 모델은 이러한 전정 신경의 활동전압 안정도 시뮬레이션을 통해 자연 자극 상태에서 발생하는 내부스파이크 간격의 통계자료를 설명하였다[7].

본 논문에서는 전정신경의 활동전압 안정도를 재현하기 위한 랜덤 프로세스를 무시하였다. 랜덤 요소를 무시할 경우, 이 모델의 스파이크 간격을 결정하는 흥분성 시냅틱 컨덕턴스(g_s)가 랜덤 값이 아닌 일정한 값을 가지게 되기 때문에 일정한 극과간격을 보여주게 된다. 이러한 특성에 의해 본 연구가 수행하고자 하는 섬모변들 특성 모델의 출력을 AHP 모델의 입력으로 쓸 경우 전체 모델에 있어서 정해진 입력에 대해 일정한 출력이 나오는 특성을 가지게 되기 때문에 좀 더 명확한 모델 특성을 가질 수 있다.

III. 제안하는 전정 유모세포 모델링

기존 모델은 서로 다른 파트의 유모세포 기전을 구현한 것이다. 즉, 섬모변들의 활동에 의해 전정신경의 활동전압 발생이 결정되는 과정을 모델링하기 위해서는 위 2개의 모델을 하나의 전정 유모세포 모델로 통합하는 과정이 요구된다.

본 논문에서는 섬모변들 특성 모델과 이들의 통합 과정을 제안한다. 제안하는 섬모변들 특성 모델은 유도된 pivot spring의 강성(K_{mSP})과 gate spring의 강성(K_{GS})에 의해 섬모변들의 반강성 특징을 부여하였다. 통합된 전정 유모세포 모델은 섬모변들 특성 모델의 출력과 AHP 모델의 입력 간의 관계가 유도되었다.

전정기관의 섬모변들은 내림프액의 유속 변화를 감지하여 그것이 속한 세포체에 일정량의 화학물질을 유리시키는 역할을 한다. 따라서 특정 주파수의 외부 자극에 대한 섬모변들의 화학 물질 전도 특성은 섬모변들이 가지는 강성에 영향을 받으며, 섬모변들의 강성 특성을 표현하기 위해 식 (1)이 제시되었다[8]. 그림 7의 곡선에서 보여지는 변위-힘 관계는 displacement-clamp 장치에서 섬모변들이 주어진 위치에 멈춰 있도록 하는 데 필요한 섬유의 힘(F_{SF})을 보여준다. 따라서 본 논문에서는 $x_A = 0$ 으로 설정하여 적응 현상을 제외한 정상 상태의 식 (1)로 섬모변들의 강성 특징을 설

명하였다.

AHP 모델의 스파이크 간격을 결정짓는 흥분성 시냅틱 컨덕턴스(g_s)는 흥분성 시냅스 후 전위(EPSP)를 상승 시켜 유모세포 내부의 포텐셜을 증가시킨다. 이 때, 흥분성 시냅틱 컨덕턴스의 변화율(Δg_s)은 주로 섬모변들로부터 유리되는 화학물질의 양에 비례한다고 믿어져왔다. 이는 섬모변들이 가지는 특성에 의해 개방된 채널을 통해 이뤄진 화학물질의 교환이 유모세포의 흥분에 직접적으로 영향을 준다는 사실을 뒷받침하는 근거가 된다[7].

1. 섬모변들 특성 모델

그림 4는 본 논문에서 제안하는 섬모변들의 반강성 특징을 모델링하는 절차다. 이에 따라 섬모변들의 반강성 모델을 이용하여 2가지 전정 유모세포의 주파수와 구심성 전정신경의 활동전압 발생율을 통해 섬모변들의 반강성 특징이 모델링되었다.

섬모변들의 강성은 섬모변들을 지지해주는 pivot spring의 강성과 이온 채널이 열림에 따라서 변화하는 gate spring의 강성의 합으로 인해 나타나는 것으로 생각된다[8]. 이온 채널의 개방률은 일정한 값을 가지기 때문에[8] 본 논문에서는 섬모변들마다 가지는 gate spring의 강성에 차이가 없다고 가정하였다. 또한 식 (1)은 아래의 식 (3)과 식 (4)로 요약될 수 있다.

$$F_{SF} = [Ma] + [Cv] + \{N[K_{GS}X] + [K_{SP}X]\} \tag{3}$$

$$F_{SF} = N[K_{GS}X] + [K_{SP}X] \tag{4}$$

이 때 pivot spring의 강성을 의미하는 K_{SP} 를 통해 각 섬모변들의 특성이 반영되도록 아래 식 (6)과 같이 유도하였다. 알려진 섬모변들의 특징은 강성이 감소될수록 자발 진동수가 올라가 섬모변들의 주파수를 상승시키고 작은 변위에도 큰 흥분을 일으킬 수 있게 된다는 것이다[8]. 따라서 일정 주파수를 기준으로 각 뉴런이 가지는 구심성 전정신경의 발화율을 비교하여 pivot spring의 강성에 가중치가 부여될 수 있도록 하였다.

$$K_{mSP} = \left(\frac{f_1}{f_2} \right) K_{SP} \tag{5}$$

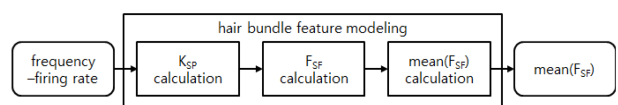


그림 4. 섬모변들 특성 모델링 절차 블럭도

Fig 4. The block diagram of our hair bundle feature modeling procedure

$$F_{SP} = K_{mSP}(X - X_{SP}) \quad (6)$$

식 (7)과 식 (8)은 식 (1)의 κ_{GS} 를 유도하기 위한 것이다. 이 유도식에서 $P_{B,RE}$ 값은 1/2로 설정하였다[8].

$$\kappa_{GS} = \frac{\kappa_{TL}\kappa_{RE}}{\kappa_{TL} + \kappa_{RE}} \quad (7)$$

$$\kappa_{RE} = (1 - P_{B,RE})(\kappa_{RE,MAX} - \kappa_{RE,MIN}) + \kappa_{RE,MIN} \quad (8)$$

2. 전정 유모세포 모델의 통합 과정

전정 유모세포 모델을 통합하기 위해서는 각 모델의 출력과 입력이 연계가 되어야 한다. 따라서 아래와 그림 5와 같은 전정 유모세포 모델의 통합 과정이 필요하다. 섬모변들 특성 모델은 시냅스로 전달되는 자극의 평균값($mean(F_{SF})$)을 생성한다. AHP 모델의 입력인 Δg_s 는 이러한 외부 자극의 평균값을 입력받아 일정한 극파간격을 생산해내게 되는데, 이것이 통합된 전정 유모세포 모델이다.

AHP 모델은 0 mV를 영점으로 연산하기 때문에 $V(0)$ 값을 -40 mV로 조정한 후 $g_s(0)$ 값을 아래 식(9)와 같이 유도하였다.

$$g_s(0) = \frac{(V_k - V(0))g_k(0) - V(0)}{V(0) - V_s} \quad (9)$$

K^+ 컨덕턴스(g_k)는 시간에 의존하는 변수이며 $g_k(t) = g_k(0)e^{-\frac{t}{\tau_k}}$ 다. 따라서 AHP 모델의 극파 후 전위가 역치전위에 도달하기 위한 g_s 값인 $g_{s_{10mV}}$ 는 뉴런의 규칙성이 정해지면 아래 식 (10)과 같은 시간의 함수로 유도될 수 있다.

$$g_{s_{10mV}} = \frac{(V_T + 0.04)g_k(0)e^{-\frac{\bar{t}}{\tau_k} + V_T}}{0.06 - V_T} \quad (10)$$

이와 같이 AHP 모델은 K^+ 컨덕턴스(g_k)에 의해 AHP의 출력 기준이 결정된다. 즉, 고정된 g_s 의 시작점과 g_s 가 역치전위에 도달하게 되는 기준 그래프에서 흥분성 시냅틱 컨덕턴스의 변화율(Δg_s)만이 유일하게 스파이크 간격을 변화시

킬 수 있다. 따라서 이 모델은 식 (11)을 유도하여 출력을 통해 입력값을 알아내는 역방향 모델로서 아주 유용하게 활용될 수 있다.

$$\Delta g_s = \frac{(g_{s_{10mV}} - g_s(0))}{\bar{t}} \quad (11)$$

섬모변들 특성 모델은 아래 식 (14)와 같은 입력 주파수와 흥분성 시냅틱 컨덕턴스(g_s) 간의 관계식을 구하기 위한 유도 과정을 가진다. 여기서 \bar{t} 는 평균 극파간격(mean interval)이고 a와 b는 하나의 섬모변들 특성 모델에 고정되는 실험 상수다. $freq.$ 는 입력 주파수를 의미한다. 섬모변들의 강성 특징에 의한 시냅스로 전달되는 자극의 평균값을 $mean(F_{SF})$ 로 정의하였고 $g_{s_{10mV}}$ 는 AHP 모델의 극파 후 전위가 역치전위에 도달하기 위한 g_s 값이다. $g_s(0)$ 는 AHP 모델의 극파 후 전위가 -40 mV일 때의 g_s 값을 의미한다. $(g_{s_{10mV}} - g_s(0))/\bar{t}$ 은 Δg_s 로 치환되어 섬모변들의 특성이 반영된 $Hz - \Delta g_s$ 함수로 모델링될 수 있다.

$$C_{Hz}(g_{s_{10mV}} - g_s(0)) = \bar{t}(mean(F_{SF})) \quad (12)$$

$$\Delta g_s = \frac{(g_{s_{10mV}} - g_s(0))}{\bar{t}} = \frac{mean(F_{SF})}{C_{Hz}} \quad (13)$$

$$\Delta g_s = \frac{mean(F_{SF})}{(a \times freq. + b)} \quad (14)$$

식 (15)는 2개의 주파수-극파간격 데이터에 대한 식(14)의 연립방정식이다. 해당 식에 쓰인 Δg_s 는 식 (11)로 유도된 값이다. 이에 따라 해당 뉴런의 실험상수 a, b가 결정되었다.

$$\begin{bmatrix} \Delta g_{s_1} \\ \Delta g_{s_2} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} freq.1 \\ freq.2 \end{bmatrix} a + \begin{bmatrix} \Delta g_{s_1} \\ \Delta g_{s_2} \end{bmatrix} b = mean(F_{SF}) \quad (15)$$

아래 유도 과정을 거쳐 나온 식 (18)은 주파수를 입력하면 평균 극파간격이 나오는 통합 전정 유모세포 모델을 의미한다. 통합 전정 유모세포 모델은 AHP 모델의 식 (2)를

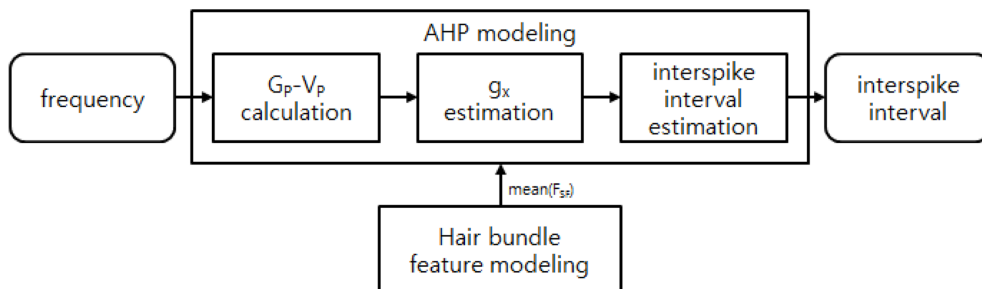


그림 5. 통합 모델 블록도

Fig 5. The block diagram of our integrated model

기반으로 한다. 따라서 Δg_s 에 의해 발생하는 g_s 에 관한 식 (16)과 시간에 따른 함수인 $g_k(t)$ 가 AHP 모델에 식 (17)과 같이 대입된다.

$$g_s = \Delta g_s(t) + g_s(0) \tag{16}$$

$$V_T = \frac{(\Delta g_s t + g_s(0))V_s + g_k(0)e^{-\frac{t}{\tau_k}}V_k + V_p}{1 + (\Delta g_s t + g_s(0)) + g_k(0)e^{-\frac{t}{\tau_k}}} \tag{17}$$

식 (17)에 섬모변들 특성 모델의 출력인 Δg_s 가 대입되고 전정 유모세포 모델이 통합된 식 (18)이 유도된다.

$$\frac{mean(F_{SF})}{(a \times freq. + b)} = \frac{V_T + g_s(0)V_T - g_s(0)V_s - g_k(0)\left(\frac{V_k - V_T}{V_s - V_T}\right)e^{-\frac{t}{\tau_k}}}{t} \tag{18}$$

이 모델의 입력은 주파수이며 해당 섬모변들의 반강성 특성이 반영된 유모세포의 극파간격이 출력된다.

IV. 모델 검증 및 결과

1. 전정 유모세포 모델 검증

실험 데이터로는 그림 6과 같이 0.1 g의 선형 가속도에서 0.5 Hz~1 Hz 사이에서 나타난 주파수-발화율 그래프가 이용되었다[18]. 이 실험 데이터는 규칙적 구심신경섬유(O)와 불규칙적 구심신경섬유(Δ)로 나뉘어진다. 이 때 채워진 심볼(●, ▲)들은 각 주파수의 평균값을 의미한다. 본 논문은 이 데이터를 이용하여 각 구심신경섬유의 섬모변들 특성 모델을 모델링하였다.

각 뉴런의 K^+ 컨덕턴스(g_k)의 매개변수는 표 2에 따라 각각 규칙적 구심신경섬유와 불규칙적 구심신경섬유에 각각

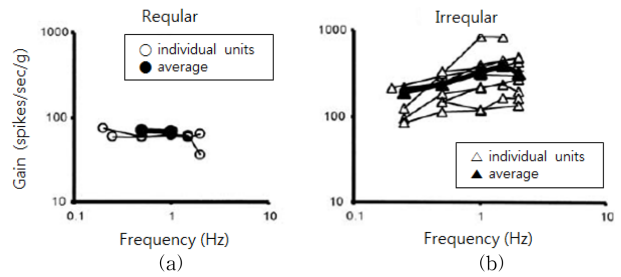


그림 6. 구심성 신경의 주파수 - 이득 곡선. (a) 규칙적 구심신경섬유, (b) 불규칙적 구심신경섬유[18]

Fig 6. Bode plots of frequency vs. gain for afferent neurons. (a) regular discharging afferents, (b) irregular discharging afferents[18]

대응되도록 결정되었다. 이에 따라 AHP 출력 특성을 나타내는 $g_{s,10mV}$ -평균 극파간격 곡선 그래프를 식 (10)으로 유도하였다. 실험상수 a, b를 구하기 위한 연립방정식 식 (15)는 하나의 구심신경섬유에서 주어진 0.5 Hz와 1 Hz에서의 데이터를 기준으로 계산되었다.

본 논문에서는 0.5~1 Hz 사이의 주파수 영역에서 11개의 주파수를 설정하여 전정 유모세포 모델 식 (18)로 재현한 후, 원본 데이터와 비교하여 모델의 신뢰성을 확인하였다.

2. 결과

그림 7은 각 섬모변들의 특성곡선을 보여준다. 이 특성곡선은 각 뉴런의 이득 변화량과 관계되어있다. 이득 변화량이 큰 섬모변들은 반강성 구간이 감소되고 자발 진동수가 올라가 섬모변들의 주파수를 상승시키고 작은 변화에도 큰 흥분을 일으킬 수 있게 된다. 따라서 이득 변화량이 큰 불규칙적 구심신경섬유(irregular)는 반강성 구간의 감소를 보였으며 외부 자극의 변화에 따른 주파수 변화가 적은 규칙적 구심신경섬유의 곡선(regular)은 기본 반강성 특성곡선

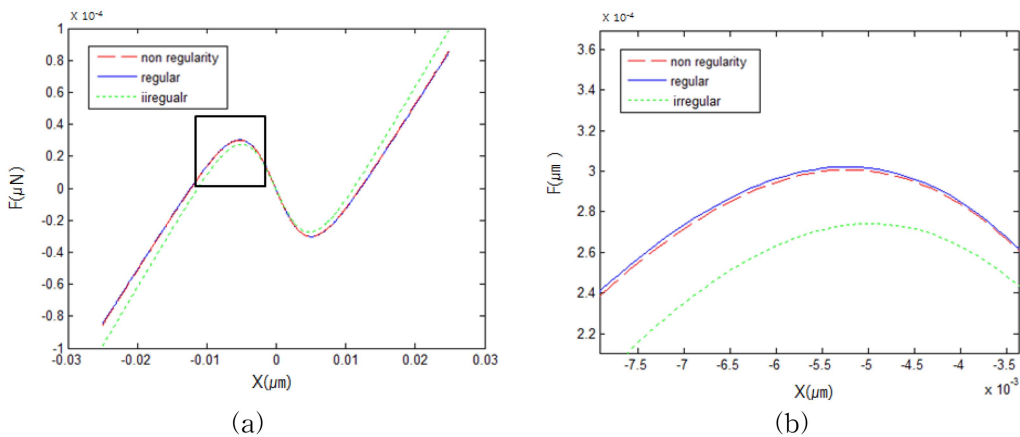


그림 7. 섬모변들 특성 곡선. (a) 전체 영역 표시 그래프, (b) 선택 영역 확대 그래프

Fig 7. Characteristic curves of hair bundles. (a) a full-scale graph, (b) an expanded graph of the chosen area

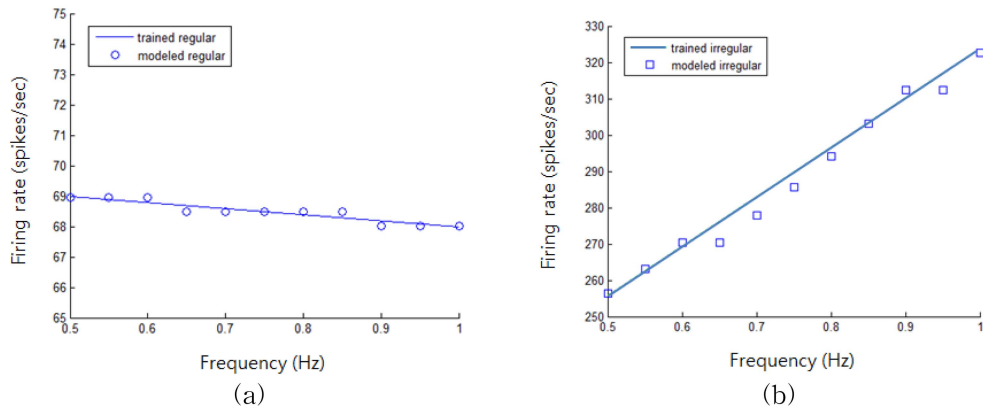


그림 8. 주파수-발화율 그래프. (a) 규칙적 구심신경섬유, (b) 불규칙적 구심신경섬유
 Fig 8. Frequency-firing rate graph. (a) regular discharging afferents, (b) irregular discharging afferents

(non regularity)과 거의 동일한 결과를 보였다.

그림 8은 각 뉴런의 극파간격을 모델링한 데이터와 그림 6에서 제시된 실측 데이터를 주파수-발화율 그래프로 그린 것이다. 그래프에서 선분은 그림 6의 평균 데이터 값이며 그래프에 표시된 기호들(O, □)은 각 뉴런의 모델링 데이터다. 실험 결과에 의하면 두 가지 경우 모두에서 실험 데이터와 모델링 데이터가 거의 일치하고 있음을 알 수 있다.

V. 결 론

본 논문에서는 외부 입력을 유모세포 모델에 적용시키기 위해 섬모변들 특성 모델을 제시하고 이를 검증하였다. 이에 따라 섬모변들 특성 모델을 검증하기 위한 통합 전정 유모세포 모델이 제안되었다. 각 뉴런의 활동전압 규칙성에 따라 K^+ 컨덕턴스(g_k)의 매개변수값이 변하는 AHP 모델은 역치전위에 도달하는 기준 곡선 역시 함께 바뀌며 Δg_s 는 각 뉴런마다 다른 대역의 값을 보여준다. 따라서 Δg_s 의 변화에 따른 극파간격의 변화는 뉴런의 규칙성에 좌우되는 특징을 갖는다. 섬모변들 특성 모델의 흥미로운 사실은 각 뉴런의 이득 변화량이 클수록 반강성 구간이 감소한다는 것이다. 반대로 뉴런의 이득변화가 거의 없거나 감소하는 경향을 보여준 규칙적 구심신경섬유의 섬모변들 특성 곡선은 오히려 규칙성이 부여되지 않은 기본 그래프보다 반강성 구간이 넓어짐을 알 수 있다. 따라서 뉴런의 이득 변화량이 큰 섬모변들은 큰 평균 자극량을 가지며 섬모변들의 반강성 구간이 감소될수록 자발 진동수가 올라가 섬모변들의 주파수를 상승시키고 작은 변화에도 큰 흥분을 일으킬 수 있게 된다. 외부 자극의 변화에 따른 주파수 변화가 적은 규칙적 구심신경섬유는 기본 반강성 특성과 거의 동일한 특성을 보여주었다.

전정 유모세포 모델이 보여준 주파수-발화율 그래프는 일정 구간에서 일정한 기울기를 보여주며 실측 데이터의 양상을 따라간다. 그 이유는 $g_{s_{10mV}}$ 를 근사값 추정방식으로 유도

하였기 때문이며 AHP 모델에서 극파 후 전위 데이터의 샘플링율을 높이면 개선시킬 수 있을 것으로 생각되나 현재 수준에서 추정된 데이터로도 섬모변들 특성곡선의 유의성을 살펴보기에는 충분하다고 판단된다. 또한 본 논문에서는 흥분성 시냅틱 컨덕턴스의 변화율(Δg_s)을 모델의 입력이 되도록 하였기 때문에 각 뉴런의 규칙성을 반영하기 위한 랜덤 프로세스가 반영되지 않았다. 그러나 이 모델에서는 오직 주파수-발화율만을 중요하게 생각했기 때문에 뉴런 발화의 규칙성에 따른 cv^* 값은 무시될 수 있었다.

전정 유모세포 모델은 실험조건에서 반드시 회전 가속도를 고려해야만 한다. 자극 주파수가 같은 1 Hz라도 회전 가속도에 따라 가해지는 충격의 크기가 달라지기 때문이다. 이 연구의 기초데이터로 참고한 주파수-발화율 그래프는 주파수-이득 관계 그래프에 해당하는데 이 이득의 단위는 spikes/sec/g다. Purcell의 논문에서 사용한 가속도 g 는 중력가속도 G 의 0.1 배에 해당하는 선형 가속도였다[18]. 따라서 본 논문에서도 동일한 가속도하에서 얻어진 해당 실험만을 모델링한 결과 데이터로 보아야한다. 그러므로 전정 유모세포 모델을 세우는 데 있어서 입력 가속도와 전정신경의 활동전압 변화 관계에 대해 추후 연구해 볼 필요가 있다.

본 연구에서는 통합된 전정 유모세포 모델을 이용해 섬모변들 특성 모델을 검증하였다. 이는 섬모변들과 유모세포-시냅스 구간의 기전을 모사했던 기존 논문들의 모델 이론을 합친 것과 같다. 이에 따라 11개의 주파수 대역에서 구심성 전정신경의 활동전압에 대한 실험 데이터와 모델링 데이터가 거의 일치함을 보여주었다. 이는 본 연구에서 제시한 섬모변들 특성 매개변수가 AHP 모델의 매개변수로서 극파간격을 유추하는데 적절한 값을 부여하고 있다는 것을 의미한다. 따라서 본 연구는 정상 전정 모델과 어지럼증이 있는 전정 모델 간의 차이를 피드백 받고 보정하는 통합 전정 모델의 기반을 제시한다. 이에 따라 인공전정기관의 전정뉴런신호를 예측하는 전정감각 시뮬레이터에 본 연구가 사용될 수 있다.

References

- [1] I. Nazareth, S. Landau, L. Yardley, L. Luxon, "Patterns of presentations of dizziness in primary care—a cross-sectional cluster analysis study," *J. Psychosom. Res.*, vol. 60, pp. 395-401, 2006.
- [2] M. Karatas, "Central vertigo and dizziness: epidemiology, differential diagnosis, and common causes," *Neurologist.*, vol. 14, pp. 355-364, 2008.
- [3] T. F. Youssef, D. S. Poe, "Intratympanic gentamicin injection for the treatment of Meniere's disease," *Am. J. Otol.*, vol. 19, no. 4, pp. 435-42, 1998.
- [4] A. G. Pfliegerer, "The current role of local intratympanic gentamicin therapy in the management of unilateral Meniere's disease," *Clin. Otolaryngol Allied Sci.*, vol. 23, no. 1, pp. 34-41, 1998.
- [5] A. J. Ayres. L. Tickle, "Hyper-responsivity to touch and vestibular stimulation as a predictor of responsivity to sensory integrative procedures by autistic children," *Journal of Occupational Therapy*, vol. 34, pp. 375-381, 1980.
- [6] B. Hermelin, "Development of hemispheric specialization for speech perception," *Cortex.*, vol. 12, pp. 337-346, 1976.
- [7] C. E. Smith, J. M. Goldberg, "A Stochastic Afterhyperpolarization Model of Repetitive Activity in Vestibular Afferents," *Biol. Cybern.*, vol. 54, no. 1, pp. 41-51, 1986.
- [8] P. Martin, D. Bozovic, Y. Choe, J. Hudspeth, "Spontaneous oscillation by hair bundles of the bullfrog's sacculus," *J. Neurosci.*, vol. 23, no. 11, pp. 4533-48, 2003.
- [9] L. Le Goff, D. Bozovic, A. J. Hudspeth, "Adaptive shift in the domain of negative stiffness during spontaneous oscillation by hair bundles from the internal ear," *PNAS.*, vol. 102, pp. 16996-17001, 2005.
- [10] A. C. Crawford, R. Fettiplace, "The mechanical properties of ciliary bundles of turtle cochlear hair cells," *J. Physiol. (Lond.)*, vol. 364, pp. 359-379, 1985.
- [11] P. Martin, A. D. Mehta, A. J. Hudspeth, "Negative hair-bundle stiffness betrays a mechanism for mechanical amplification by the hair cell," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, vol. 97, pp. 12026-12031, 2000.
- [12] R. E. Marquis, A. J. Hudspeth, "Effects of extracellular Ca^{2+} concentration on hair-bundle stiffness and gating-spring integrity in hair cells," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, vol. 94, pp. 11923-11928, 1997.
- [13] R. A. Eatock, D. P. Corey, A. J. Hudspeth, "Adaptation of mechano-electrical transduction in hair cells of the bullfrog's sacculus," *J. Neurosci.*, vol. 7, pp. 2821-2836, 1987.
- [14] P. Martin, A. J. Hudspeth, "Compressive nonlinearity in the hair bundle's active response to mechanical stimulation," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, vol. 98, pp. 14386-14391, 2001.
- [15] R. W. Baloh, V. Honrubia, "The peripheral vestibular system. Clinical neurophysiology of the vestibular system. 2nd ed," Philadelphia: FA Davis Company, 1990.
- [16] D. Kernell, "The repetitive impulse discharge of a simple neurone model compared to that of spinal motoneurons," *Brain Res.*, vol. 11, pp. 685-687, 1968.
- [17] D. Kernell, "The early phase of adaptation in repetitive impulse discharges of cat spinal motoneurons," *Brain Res.*, vol. 41, pp. 184-186, 1972.
- [18] I. M. Purcell, S. D. Newlands, A. A. Perachio, "Responses of gerbil utricular afferents to translational motion," *Brain Res.*, vol. 152, pp. 317-322, 2003.