

논문 2012-50-6-33

ECAP 평가를 위한 3차원 달팽이관 모델 개발

(Development of 3D cochlear model to evaluate ECAP)

강수진*, 우지환**

(Soojin Kang and Jihwan Woo[©])

요약

인공와우는 유모세포의 손실로 청신경 자극이 되지 않을 경우, 삽입된 전극에 전기자극을 가함으로써 청각각을 회복하는 장치이다. 인공와우의 성능을 향상하기 위하여, 자극에 따른 정확한 신경반응을 이해하는 것이 매우 중요하고, 임상에서는 electrically evoked compound action potential (ECAP)을 측정하여 신경반응을 측정하고 있다. 본 연구에서는 실제 달팽이관과 유사한 3차원 달팽이관 유한요소 모델을 개발하고, 자극에 따른 신경반응을 측정할 수 있는 ECAP 알고리즘을 개발하였다. 개발된 3차원 달팽이관 모델을 이용하여, 전기 자극에 따른 ECAP 크기와 반응 잠복 시간을 측정하였으며, 측정된 결과 임상시험과 동물실험에서 측정된 ECAP 크기와 반응 잠복 시간과 유사한 값을 얻을 수 있었다. 본 3차원 달팽이관 모델은 전기 자극에 대한 신경 반응을 분석함으로써 인공 와우의 성능을 향상시키기 위한 전기자극 방식을 연구하는데 유용하게 이용될 수 있다.

Abstract

Cochlear implant (CI) is an auditory prosthesis that delivers electrical stimulation via inserted electrodes into a cochlea. To evaluate CI performance, it is important to understand how auditory nerves are responded to electrical stimulations. In clinic, electrically evoked compound action potential (ECAP) is measured. In this study, we developed 3D finite element (FE) cochlear model to simulate ECAP in response to electrical stimulation. The model produced ECAP similar to that measured in animal experiments and clinics. This 3D FE cochlear model could be used in electrical stimulus method study to improve CI by analyzing neural responses to electrical stimulations.

Keywords: 3D cochlear model, ECAP, cochlear implant

I. 서론

인공와우 시스템이란 손상된 유모 세포를 대신하여 달팽이관 내부에 전극을 삽입하여, 전기적 자극을 가함으로써 신경의 기능을 회복하여 소리를 들을 수 있게

한다. 임상에서는 인공와우 시술 후 인공와우의 성능을 평가하기 위하여, 원경신경반응검사 (Neural Response Telemetry, NRT)를 통해 electrically evoked compound action potential (ECAP)을 측정하게 된다. ECAP은 소리 인식 능력을 나타내는 척도로, 얼마나 전기자극이 신경으로 신호를 전달할 수 있는지 예측할 수 있게 한다^[1]. 그러나 현재 인공와우 시스템에서는 제한된 전극의 개수와 전극 채널간 간섭효과로 인해 잠음환경에서 소리 인지에 대한 한계가 있다. 이러한 한계를 극복하고자 다양한 전기적 자극 방식이 연구되고 있다^[2, 3]. 인공와우 시스템의 다양한 전기적 자극 방식의 효율성을 평가하기 위해서 많은 연구에서 인공와우 환자를 대상으로 ECAP을 측정하고 있다. 그러나, 임상시험에서는 전기 자극 방식이나 자극 전극 위치의 변화 등

* 학생회원, 울산대학교 전기전자컴퓨터공학과 의용생체공학전공

(Dept. of Electrical Engineering and Computer Engineering, University of Ulsan)

** 정회원, 울산대학교 전기공학부 의공학전공

(School of Electrical Engineering, University of Ulsan)

※ 본 연구는 한국연구재단의 지원 (NRF-2011-0014903)을 받아 수행하였음.

© Corresponding Author(E-mail: jhwoo@ulsan.ac.kr)

접수일자 2013년3월18일, 수정완료일 2013년5월20일

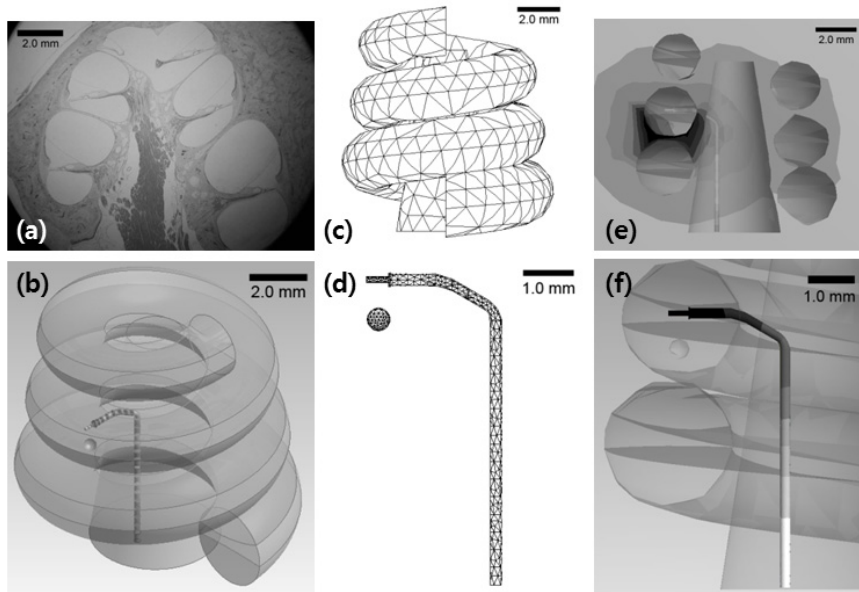


그림 1. 고양이 달팽이관 단면사진과 3차원 달팽이관 모델 (a) 고양이 달팽이관의 조직학적 횡단면 사진 (b) 단면 사진에 기반한 3차원 달팽이관 모델 (c), 달팽이관 메시 모델 및 (d) 청신경과 전극의 메시 모델. (e) 전극에 전기 자극 전달 시 달팽이관 내부와 (f) 청신경 모델의 전위차를 나타냄.

Fig. 1. Cross-sectional image of cat cochlear and 3D cochlear model (a) Cross-sectional image of cat cochlea. (b) Spirally rotated 3D cochlear model. (c) 3D cochlear model meshes and (d) auditory nerve and electrode meshes. (e) Distribution of electrical potential in a cochlea and (f) along an auditory nerve fiber.

여러 파라미터 변화에 대한 연구의 제약이 있으므로 다양한 전기적 자극의 평가가 힘든 상황이다.

본 연구에서는 이러한 제한점을 극복하고자, 3차원 달팽이관 유한요소모델과 신경 모델에 기반한 ECAP 측정 모델을 개발하였다. 개발된 컴퓨터 모델^[4]을 이용하여, 인공와우 시스템과 같이 달팽이관 내부에 삽입된 전극을 통한 전기자극에 따른 신경 반응을 측정하였다. 또한, ECAP 측정 방법으로써 동물실험에서의 extra-cochlear ECAP과 임상시험의 intra-cochlear ECAP 알고리즘을 개발하여, 각각의 신경반응을 비교, 분석하였다.

II. 방법

1. 3차원 달팽이관 유한 요소 모델 및 청신경 모델

3차원 달팽이관 유한 요소 모델은 고양이 달팽이관의 조직학적 횡단면 사진(그림 1(a))에 기반하였다. 횡단면 사진은 달팽이관 와우축 중간을 잘라 20 마이크로미터 두께로 만든 절편에 헤마톡실린과 에오신을 주입하여 염색시킨 후 현미경을 이용하여 획득하였다. 횡단면 사진에서 해부학적으로 중요한 전정계(scala vestibuli),

고실계(scala tympani), 코르티기관(organ of Corti), 와우축(modiolus) 부분만을 선택하여 모델 단면을 구성하였으며, 이 단면에 기반한 나선형으로 회전시킨 유한요소 mesh 모델을 구성하였다 (그림 1(b)). 달팽이관 내부에 위치되는 청각 신경 섬유 모델의 크기 및 형태는 고양이 청신경의 크기 및 형태에 기반하였다^[5]. 전기자극을 가하는 전극은 지름 0.45mm의 볼 전극(ball electrode)을 사용하였으며, 달팽이관 내부의 고실계에 위치시켰다^[5]. 또한, 신경의 반응을 측정하는 전극은 extra-cochlear ECAP과 intra-cochlear ECAP을 측정하기 위하여 동일한 크기의 전극을 달팽이관 외부의 청

표 1. 3차원 달팽이관 모델의 각 부분의 전도도
Table 1. Conductivity of each tissue of the 3D cochlear model.

조직 (tissue)	전도도 (conductivity, Ωm^{-1})
뼈(bone)	0.156
고실계(scala tympani)	1.43
전정계(scala vestibuli)	1.43
신경조직(nerve tissue)	0.3
코르티기관(organ of Corti)	0.012

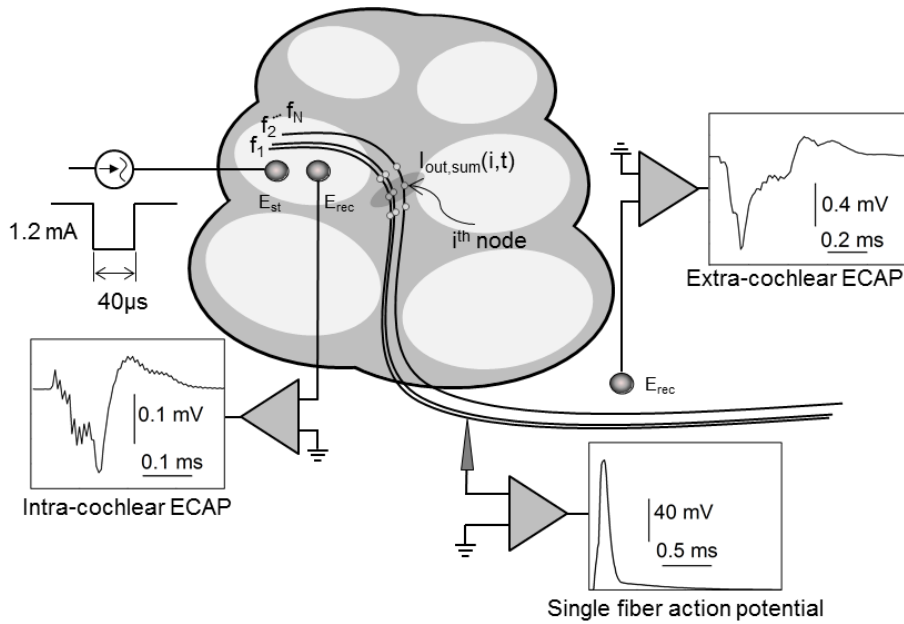


그림 2. 3차원 달팽이관 모델에서 intra-와 extra-cochlear ECAP 측정 개념도.
Fig. 2. Schematic summary of intra- and extra-cochlear ECAP measurements.

신경 위와 달팽이관 내부의 고실계에 각각 위치시켰다.

전기적 자극에 따른 달팽이관 내부의 전압분포를 측정하기 위하여 모델 요소의 전도도(conductivity)는 표 1과 같이 설정하였으며, 고양이 청신경에서 측정된 전기자극에 대한 spike 발생빈도 (firing efficiency, FE)값과 유사하도록 전도도 값을 수정하였다^[6]. 그림 1(c)와 (d)는 3차원 모델에 기반하여 구성된 3차원 달팽이관, 신경 및 전극의 mesh 모델을 표현하고 있다. 본 연구에서 사용된 mesh 요소 크기는 고양이 청신경에서 랭비에르 노드 사이의 최소 길이 150 μm를 표현할 수 있는 145 μm로 설정하였으며, 총 2만개의 요소로 구성되어 있다. 본 연구에서 모델 구성 및 3차원 mesh 구성과 전기적 필드에 대한 해석은 ANSYS 유한요소 해석 프로그램(ANSYS Inc., USA)을 사용하였다. 그림 1(e)는 달팽이관 내부의 고실계에 위치한 전극에 전류 자극을 주었을 때 3차원 달팽이관 모델 내부의 전위를 색으로 표현한 예를 보여주고 있다. 전기자극에 따른 청신경 반응을 측정하기 위해서는 청각 신경에 인가되는 전위를 계산하며, 그림 1(f)는 청신경에 인가되는 전위차의 예를 나타내고 있다. 신경과 전극간의 거리가 가까운 부분은 더 큰 전위차를 나타내며, 거리가 멀수록 낮은 전위차를 나타내고 있다.

청신경에 자극된 전기적 자극에 따른 신경의 반응은 이전에 개발한 Na⁺, K⁺ 채널을 포함한 stochastic Hodgkin-Huxley 모델에 기반한 신경 모델 (axon

model)을 이용하였다^[7].

그림 2는 달팽이관 모델, 청신경 모델을 이용한 ECAP 측정의 개념도를 나타내고 있다. 그림에서 E_{st}는 자극 전극 (stimulus electrode), E_{rec}는 반응 측정용 전극, f_N는 청신경, I_{out,sum}(i,t)는 i번째 청신경 랭비에르 노드에서 Na⁺, K⁺이온의 흐름 (I_{Na}, I_K)과 신경막 전류 (I_C), 누설 전류 (I_L)의 합인 I_{out}을 모든 청신경에 대해서 더해준 값을 나타내고 있다.

$$I_{out} = I_{Na} + I_K + I_C + I_L \quad (1)$$

그림 2의 개념도에서는 40 μs의 단상파 전기 자극을 E_{st}를 통해 가했을 때 각 전극에서 측정되는 single fiber action potential과 extra-cochlear ECAP, intra-cochlear ECAP의 예를 나타낸다.

2. ECAP 측정 알고리즘

Extra-cochlear ECAP 측정은 컴퓨터 신경모델의 15번째 랭비에르 노드 1 mm 위에 위치한 전극 E_{rec}을 이용하였으며, intra-cochlear ECAP의 측정은 3차원 달팽이관 모델의 고실계에 위치한 E_{rec}전극을 이용하였다. 각각 경우의 ECAP 측정은 다음과 같이 계산된다.

$$I_{out}(n,t) = I_{Na}(n,t) + I_K(n,t) + I_C(n,t) + I_L(n,t)$$

$$SFV_f(t) = \sum_n \rho \frac{I_{out}(n,t)}{r_n}$$

$$ECAP(t) = \sum_f SFV_f(t) \quad (2)$$

$$I_{out, sum}(i, t) = \sum_f (I_{Na}(f, i, t) + I_K(f, i, t) + I_C(f, i, t) + I_L(f, i, t))$$

$$ECAP_i(t) = \rho(i) \frac{I_{out, sum}(i, t)}{r(i)}$$

$$ECAP(t) = \sum_{i=1}^N \rho(i) \frac{I_{out, sum}(i, t)}{r(i)} \quad (3)$$

식(2)은 extra-cochlear ECAP의 계산식을 나타내며, n 은 컴퓨터 청신경모델의 랑비에르 노드의 위치를 나타내고, 각 랑비에르 노드에서 나오는 이온의 전도도에 따른 전류 I_{Na} , I_K 와 누출 전류 I_L , 막용량 전류 I_C 를 더한 전류를 I_{out} 이라 한다. r_n 은 n 번째 랑비에르 노드와 측정용 전극 사이의 거리를 나타내며 ρ 는 전극과 신경 사이 공간의 저항률로서 $0.03 \times 10^{-3} \Omega \cdot \text{mm}$ 로 가정하였다. SFV (single fiber voltage)는 하나의 신경섬유에서 노드별로 I_{out} 을 r_n 으로 나누고 ρ 를 곱하여 구한 뒤 노드에 따라서 모두 더한 전압 값을 나타낸다. f 는 신경섬유 (nerve fiber)를 나타내며, 본 연구에서는 100개의 대표 신경 섬유가 있다고 가정하였으며, 100개의 신경 섬유는 해부학적 측정치 분포에 따른 $1.2 - 4.6 \mu\text{m}$ 범위 내 지름의 신경 섬유로 구성되어 있다^[8]. 100개의 각각의 신경 섬유(f)에 의해 발생하는 SFV_f 를 모두 더한 값이 extra-cochlear ECAP 측정값이 된다.

Intra-cochlear ECAP은 그림 2에 도식된 바와 같이 고실계에 위치한 E_{rec} 전극으로 측정되며, 식(3)와 같이 모든 신경섬유(f)의 동일 위치의 랑비에르 노드에서의 모든 반응 전류를 더한 ($I_{out, sum}$) 뒤, 이 전류에 의하여 전극 E_{rec} 에 인가되는 전압의 값을 3차원 달팽이관 유한요소모델을 이용하여 계산하게 된다.

III. 결 과

그림 3은 전기자극에 따른 각 랑비에르 노드에서의 반응과 측정된 ECAP을 보여주고 있다. 그림 3(a)는 자극 전극에 0.2 mA의 전류 펄스를 인가 후 신경섬유의 6, 12, 18, 26번째 랑비에르 노드에서 각각 측정된 신경반응 I_{out} 값을 100개의 신경섬유에 대하여 모두 더한 $I_{out, sum}$ 을 보여준다. 각 노드에서 나온 전류는 그 크기는 유사하나 활동전위의 전달로 인하여, 시간차만이 발생함을 알 수 있다. 6번째 랑비에르 노드에서 계산한

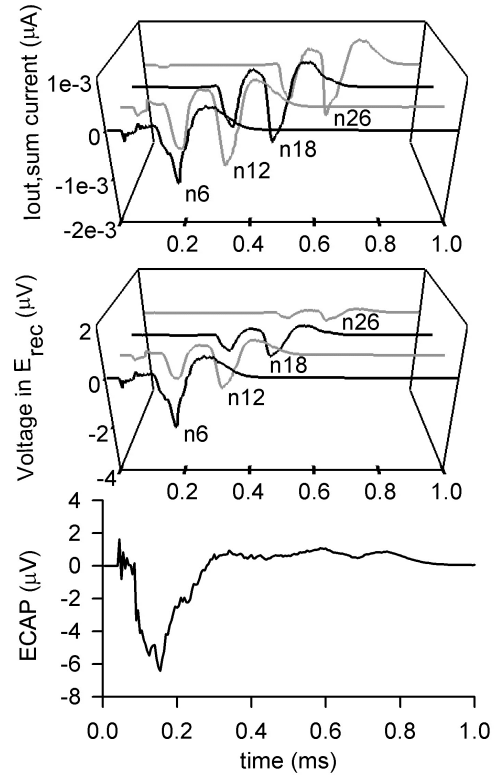


그림 3. Intra-cochlear ECAP의 측정 예. 각 그래프는 (a) 개별 랑비에르 노드에서 자극에 따른 반응 전류값. (b) 개별 랑비에르 노드에서의 반응 전류에 따른 측정 전극에서 측정된 전압값. (c) 모든 랑비에르 노드의 반응 전류에 의한 측정 전극에 인가된 ECAP.

Fig. 3. Example of intra-cochlear ECAP. (a) Plots of ionic-, leaky-, membrane-capacitance currents at the each Ranvier node. (b) The total sum of voltage recorded at a recording electrode measured represents ECAP.

$I_{out, sum}$ 은 다른 노드에서 계산한 것과 다른 파형이 나타나는데, 자극 전극의 위치가 6번째 노드와 상대적으로 가깝기 때문이다. 그림 3(b)는 6, 12, 18, 26의 각각의 랑비에르 노드에서 생긴 전류 ($I_{out, sum}$)에 의하여 측정 전극에 측정되는 전압을 나타내고 있다. 측정 전극 (E_{rec})과 가까운 거리에 위치한 6번째 노드에 의해 측정된 반응 전위는 먼 거리에 위치한 26번째 랑비에르 노드에 의한 반응 전위에 비해 상대적으로 크기를 알 수 있다. 즉, 측정 전극에서 랑비에르 노드의 위치가 멀어질수록 노드에서 나오는 전류는 측정되는 전압 값에 영향을 미치지 않음을 알 수 있다. 그림 3(c)는 (b)에서 보여준 예와 같이 모든 랑비에르 노드의 반응 전류에 따른 측정용 전극(E_{rec})에서 측정된 전압인 ECAP의 예를 보여주고 있다.

그림 4는 전기자극에 따른 청신경의 반응 특성을 보

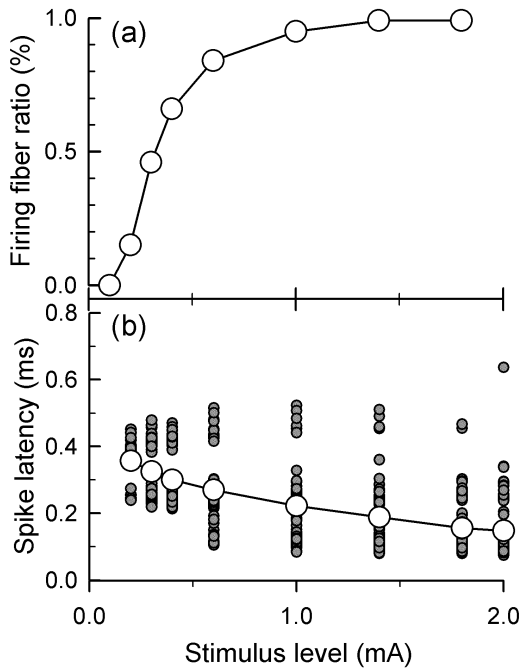


그림 4. 전기 자극에 대한 신경 반응 특성. (a) Spike 발생 비율(FFR), (b) 평균 반응 잠복시간.
Fig. 4. Characteristic of neural response is to an electrical pulse as functional stimulus level (a) Firing fiber ratio (b) Spike latency.

여주고 있다. 청신경의 개별적인 반응은 ECAP에 전체적인 영향을 미치므로, 청신경의 특성 파악이 중요하다. 본 연구에서는 신경 모델을 100번 시뮬레이션하여 100개의 대표적인 청신경을 모델링하였으며, 100개의 신경 중 spike 반응을 보이는 신경의 비를 반응신경비율(firing fiber ratio, FFR)로 표현하였다. 그림 4(a)와 (b)는 전기자극 크기에 따른 FFR 값과 spike가 발생할 때까지의 잠복시간을 각각 나타내고 있다. 청신경반응은 신경의 15번째 랑비에르 노드에서 측정하였다. 자극 레벨이 커질수록 유발되는 청신경의 비율이 커지는 것을 볼 수 있다. 일반적으로 지름이 굵은 청신경은 전기적 자극에 따라 반응하는 역치(threshold)가 낮고, 지름이 얇은 청신경은 역치가 높다^[7]. 이에 따라, 다양한 지름의 청신경을 사용하는 모델링의 결과로써 자극의 크기가 커질수록 반응하는 청신경의 비율이 점점 커져감을 알 수 있다. 그림 4(b)는 자극 레벨에 따른 개별 청신경의 spike 잠복시간과, 평균 반응 잠복 시간을 나타내고 있다. 평균 반응 잠복 시간은 실제 고양이 데이터와 같이 자극의 세기가 증가할수록 점점 감소한다^[9].

그림 5(a)는 extra-cochlear ECAP(왼쪽)과 intra-cochlear ECAP(오른쪽) 반응 파형의 자극 크기에 따른 변화를

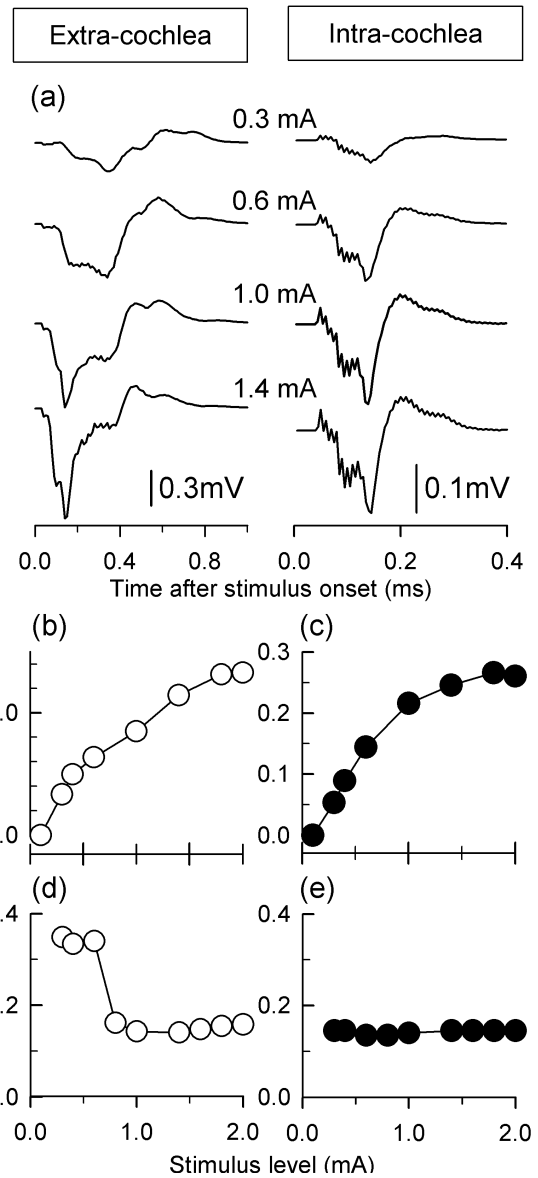


그림 5. Extra-, intra-cochlear에서 측정한 결과 (a) 자극 레벨에 따른 extra-cochlear ECAP과 intra-cochlear ECAP, (b)(c) extra-, intra-cochlear ECAP의 크기, (d)(e) 반응 잠복 시간을 나타냄.
Fig. 5. Result of measurement at extra- and intra-cochlear (a) Extra-cochlear ECAP and intra-cochlear ECAP as stimulus level, (b)(c) amplitude of each ECAP, (d)(e) latency of each ECAP.

보여준다. 두 경우 모두 자극 레벨이 커질수록 ECAP의 진폭이 증가한다. 이는 실제 고양이에서 측정된 ECAP 그래프와 비슷한 경향을 보임을 알 수 있다^[10]. 본 연구에서 ECAP의 반응 잠복 시간은 N1의 시간으로, ECAP의 크기는 N1과 P1 사이의 크기로 정의하였다^[11]. N1과 P1은 각각 ECAP 파형에서 첫번째로 나타나는 음극점과 양극점이다. 그림 5(b)와 (c)는 각각 전

기자극 크기에 따른 extra-와 intra cochlear ECAP의 크기를 보여주고 있으며, 5(d)와 (e)는 각각의 ECAP의 반응 잠복시간을 나타내고 있다. 동물 실험과 임상 실험에서 측정된 바와 같이^[11] 3D 달팽이관 유한요소 모델을 이용한 ECAP의 반응에서도 전기자극 크기가 커질수록 ECAP의 진폭이 커지고, 반응 잠복 시간은 감소하는 경향을 보였다.

IV. 결 론

본 연구에서는 ECAP을 평가하기 위한 3차원 달팽이관 유한요소 모델을 개발하고, 전기자극에 따른 ECAP의 특성을 분석하였다. 모델을 통해 측정된 ECAP의 입출력 관계, 발현시간은 동물 실험과 임상시험에서 측정된 ECAP과 유사한 특성을 나타내었다^[11]. 따라서, 본 연구에서 개발된 컴퓨터 모델이 유효한 반응을 측정할 수 있음을 알 수 있었다. ECAP은 인공와우 성능을 평가하는 척도로 ECAP의 크기와 반응잠복시간으로 자극에 대한 반응을 추정할 수 있다. 본 연구에서 개발된 3차원 달팽이관 유한요소모델을 이용한 다양한 전기자극 시뮬레이션을 통해 여러 파라미터를 추정할 수 있으므로 인공와우의 성능을 향상시킬 수 있는 다양한 자극 방식에 따른 신경반응을 테스트해 볼 수 있으리라 기대된다. 컴퓨터 모델을 이용한 다양한 실험을 통해 최적의 자극 기법의 안정성 및 성능을 예측하고, 이에 기반하여 안전하고 효율적인 동물 실험 및 임상시험을 진행할 수 있으리라 본다. 본 연구에서 청신경모델은 하나의 대표적인 모델을 이용하였다. 모델 계산의 측면에서 이점이 있으나, 정확한 신경 반응을 예측하는데 있어서 단점이 될 수 있다. 추후, 모델을 수정 보완하고 위치에 따른 대표 신경모델을 개발하여, 보다 정확한 ECAP을 측정할 수 있으리라 예상된다.

REFERENCES

- [1] L. T. Cohen, L. M. Richardson, E. Saunders, and R. S. Cowan, "Spatial spread of neural excitation in cochlear implant recipients: comparison of improved ECAP method and psychophysical forward masking," *Hearing research*, vol. 179, pp. 72-87, 2003.
- [2] 김영훈, 박광석, "인공 귀에서의 음성신호 처리 및 자극방법에 관한 연구," *전자공학회논문지-B*, vol. 29, pp. 375-380, 1992.
- [3] 양혜진, 우지환, "신경모델링을 이용한 인공와우 전기자극 패턴 연구," *전자공학회논문지-SC*, vol. 49, pp. 249-255, 2012.
- [4] J. Woo, C. A. Miller, and P. J. Abbas, "Biophysical model of an auditory nerve fiber with a novel adaptation component," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 56, pp. 2177-2180, 2009.
- [5] M. C. Liberman and M. E. Oliver, "Morphometry of intracellularly labeled neurons of the auditory nerve: correlations with functional properties," *The Journal of comparative neurology*, vol. 223, pp. 163-176, 1984.
- [6] J. J. Briare and J. H. Frijns, "Field patterns in a 3D tapered spiral model of the electrically stimulated cochlea," *Hearing research*, vol. 148, pp. 18-30, 2000.
- [7] J. Woo, C. A. Miller, and P. J. Abbas, "The dependence of auditory nerve rate adaptation on electric stimulus parameters, electrode position, and fiber diameter: a computer model study," *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO*, vol. 11, pp. 283-296, 2010.
- [8] A. R. Arnesen and K. K. Osen, "The cochlear nerve in the cat: topography, cochleotopy, and fiber spectrum," *The Journal of comparative neurology*, vol. 178, pp. 661-678, 1978.
- [9] C. A. Miller, P. J. Abbas, B. K. Robinson, J. T. Rubinstein, and A. J. Matsuoka, "Electrically evoked single-fiber action potentials from cat: responses to monopolar, monophasic stimulation," *Hearing research*, vol. 130, pp. 197-218, 1999.
- [10] C. A. Miller, P. J. Abbas, J. T. Rubinstein, B. K. Robinson, A. J. Matsuoka, and G. Woodworth, "Electrically evoked compound action potentials of guinea pig and cat: responses to monopolar, monophasic stimulation," *Hearing research*, vol. 119, pp. 142-154, 1998.
- [11] C. A. Miller, P. J. Abbas, M. J. Hay-McCutcheon, B. K. Robinson, K. V. Nourski, and F. C. Jeng, "Intracochlear and extracochlear ECAPs suggest antidromic action potentials," *Hearing Research*, vol. 198, pp. 75-86, 2004.

저 자 소 개



강 수 진(학생회원)
2012년 울산대학교 의공학과
학사 졸업.
2012년 8월~현재 울산대학교
전기전자컴퓨터공학과
석사.

<주관심분야 : 청각신호처리, 신경모델링>



우 지 환(정회원)-교신저자
1996년 한국과학기술원
기계공학과 학사 졸업.
2006년 한양대학교 의용생체
공학과 박사 졸업.
2006년~2010년 University of
Iowa 박사후 연구원

2010년~현재 울산대학교 전기공학부 의공학전공
조교수

<주관심분야 : 청각전기생리, 청각신호처리, 신경
모델링>