

동물 이명 검사용 GPIAS 측정 장치 구현과 이를 통한 자극 배경음의 시작 시점이 놀람 반응에 주는 영향

전보람^{1,2} · 정재윤^{1,3} · 이승하^{1,2} · 박일용^{1,2,+}

An Implementation of a GPIAS Measurement System for Animal Tinnitus Detection and Study on Effect of Starting Point of Stimulus Background Sound on Startle Response

Poram Jeon^{1,2}, Jae Yun Jung^{1,3}, Seung-ha Lee^{1,2}, and Ilyong Park^{1,2,+}

Abstract

As one of the effective methods for researching the objective tinnitus detection, the GPIAS (Gap Pre-pulse Inhibition of Acoustic Startle) measurement has been used to verify the existence of animal tinnitus objectively. The level and pattern of the background sound presented prior to a startle pulse are closely related with the GPIAS results. But the effect of the starting point of the background sound on animal startle responses has not been reported yet. In this paper, we present the implementation of a GPIAS measurement system based on an unconstrained enclosure to avoid animals' excessive constraint stress and deal with the animals' growth. After the performance of our implemented system has been tested through the animal experiment using 4 SD-rats, the effect of starting point of stimulus background sound on the startle response has been studied by the use of our implemented system. Through the results, it is verified that our system can measure the inhibition of animal startle responses due the gap pre-pulse for GPIAS calculation and the background sound starting point does not significantly effect on the startle response and the GPIAS values if the background sound continues for more than 300msec before a gap pre-pulse is presented.

Keywords : Tinnitus, Objective animal tinnitus test, Startle response, GPIAS

1. 서론

외부로부터의 청각적인 자극이 없는 상황에서 소리가 들려 생활의 불편함이 있는 상태를 이명이라고 한다. 귀에 들리는 소음에

대한 주관적 느낌인 이명은 환경소음과 스트레스에 노출된 현대인에게서 많이 발생하고 있다[1]. 그 동안 명확한 이명검사법이 고안되지 않아 피검자의 주관적 의사표현에 의존하였지만, 2006년 Turner 등이 동물 모델의 객관적 이명검사 방법인 GPIAS (Gap Pre-pulse Inhibition of Acoustic Startle)를 고안한 이후 이명현상에 대한 객관적 판단의 가능성이 높아졌다[2-4]. GPIAS 측정방법은 전기적 충격을 주거나 수분섭취를 제한하는 별도의 훈련 기간 없이 동물에서 즉각적으로 이명의 여부를 확인할 수 있는 방법으로, 이명과 비슷한 배경음(background sound, BGS)을 들려주는 중간에 무음간격(gap)을 삽입하고 바로 이어 큰 펄스음(main pulse noise)을 특정한 순서로 소리 자극을 주었을 때 이명의 존재 여부에 따라 동물에서 나타나는 놀람 반사(startle reflex, SR)가 서로 다르다는 점을 이용하는 방법이다[4-8]. Fig. 1과 같이 이명이 없는 동물은 이명과 비슷한 배경음에 무음간격을 삽입하여 들려주는 경우에는 큰 펄스음에 대하여 놀람 신경계가 미리 준비를 하게 되어 놀람 반사가 상대적으로 작게 측정된다. 반면에, 이명이 있는 동물은 이명이 무음간격을 매우게 되어 무음간격 자극을 느끼지 못하게

¹한국벡크만광의료기기연구소(Beckman Laser Institute Korea, Dankook University)

College of Medicine, 119, Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan-si, Chungnam, 330-714, Korea

²단국대학교 의과대학 의공학교실(Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Dankook University)

³단국대학교 의과대학 이비인후과학교실(Department of otolaryngology, College of Medicine, Dankook University)
119, Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan-si, Chungnam, 330-714, Korea

*Corresponding author : piyong@dankook.ac.kr

(Received : Jun. 26, 2013, Revised : Aug. 5, 2013, Accepted : Aug. 13, 2013)

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

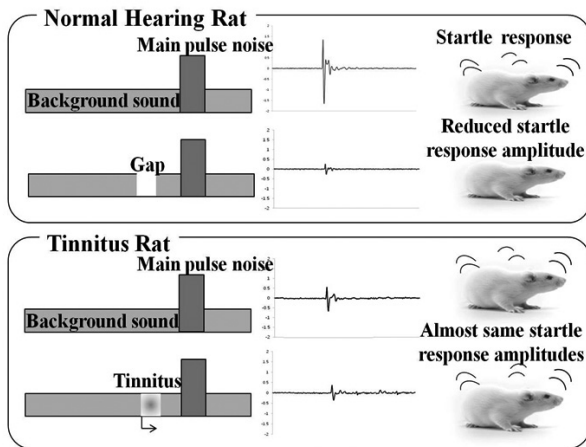


Fig. 1. Gap pre-pulse induced inhibition of the acoustic startle (GPIAS) paradigm.

된다. 따라서 이때 측정된 놀람 반사의 크기는 무음간격이 없을 때와 비슷하게 측정이 된다. 이러한 원리를 이용하여 압전 변환기나 가속도 센서에 의한 놀람 반사의 물리적인 정보를 분석하여 얻어진 GPIAS값을 통해 이명 존재 여부를 분석한다[8-12]. 이명 검사를 위한 소리 자극 조건이나 측정 시스템에 대해 많은 연구가 진행되고 있지만, 소리 자극의 배경음의 시작 시점이 미치는 영향에 대한 연구는 이루어지지 않았다[2, 3].

본 논문에서는 기존의 구속형 엔클로저(enclosure)의 문제점을 해결할 수 있는 형태의 비구속형(unconstrained) 엔클로저 기반 GPIAS 측정 시스템을 구현하고, 구현된 시스템을 이용하여 이명이 없는 정상 동물에서 gap 사전 자극(gap pre-pulse)에 의한 놀람 반응의 억제 측정 테스트를 수행하여 측정 성능을 평가하였다. 또한 아직 보고된 바 없는 배경음의 시작 시점이 무음간격에 의한 놀람 반응 억제에 끼치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다.

2. 동물 이명 검사용 GPIAS 측정 장치 개발

2.1 비 구속형 GPIAS 측정 시스템 구현

동물의 놀람 반사를 측정하기 위한 기존의 방식은 동물의 움직임을 제한하기 위해 동물 구속용 엔클로저를 사용하기 때문에 구속 스트레스로 인해 실험도중 동물이 사망하거나 동물의 빠른 성장에 따라 변하는 몸 크기에 맞는 센서 엔클로저를 다시 제작하거나 구비해야 하는 문제점을 수반하였다. 또한, 기존 GPIAS 측정에 사용된 장비는 연구자가 연구 목적에 따른 자유로운 소리 자극 패턴 생성과 다양한 검사 방법을 위한 측정 알고리즘의 변경이 어렵다는 문제가 있다. 이러한 문제를 해결하고자, 기존의 구속형 센서 엔클로저 대신에 가속도 센서를 이용하여 동물의 움직임을 실시간으로 감지하여

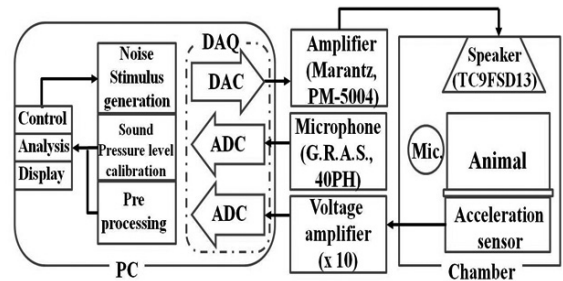


Fig. 2. Developed animal startle response measurement system for obtaining GPIAS.

움직임이 없는 안정된 상태일 때에만 소리 자극을 주어 놀람 반응을 측정하는 방식을 사용하는 비 구속형 엔클로저 시스템을 새롭게 설계 구현하였다. Fig. 2는 개발된 놀람 반사 측정 시스템의 도식도이다. 이 시스템은 가속도 센서로 동물의 움직임을 감지하여 안정된 상태일 때 무작위적으로 선택된 패턴의 소리 자극을 가한다.

2.2 GPIAS 측정 및 제어용 소프트웨어

GPIAS 측정 및 제어용 소프트웨어는 소리 자극 생성, 데이터 분석, 측정 데이터의 실시간 확인 총 세 가지의 기능으로 설계하였다. 다양한 이명 특성 검사에 대응하도록 하기 위해 정현파, 삼각파, 구형파, 협대역 잡음, 광대역 잡음, 백색 잡음 등 총 6가지 자극잡음을 설정하였으며, 협대역 자극의 경우 1/6, 1/3, 1/2, 1 옥타브의 대역폭을 직접 입력하여 설정할 수 있게 하였다[13]. 본 연구에서 구현된 GUI (Graphical User Interface) 시스템을 사용하면 무음간격, 큰 펄스음의 소리 자극을 크기 및 지속 시간을 임의대로 변화시켜가며 생성할 수 있어 다양한 실험 조건을 만족할 수 있다. 펄스 잡음의 상승 및 하강 에지 부분에 대해 선택적으로 해닝 창(hanning

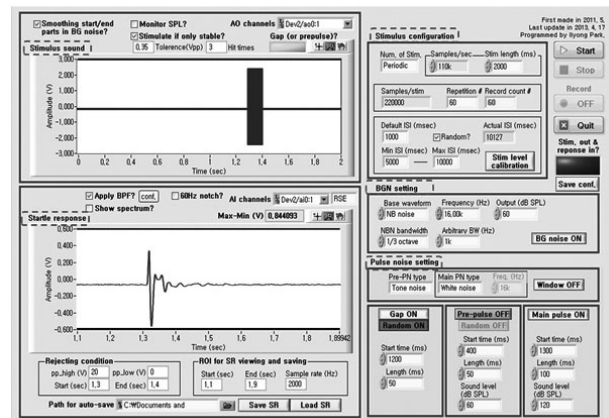


Fig. 3. Implemented PC based GUI screen for measuring GPIAS values.

window)을 취할 수 있도록 하여 펄스 잡음의 동적 특성 조절도 가능하다. 소리자극은 연구자의 요구에 따라 20~2000 Hz의 음역대에서 자극의 위치, 길이, 크기 등의 설정이 가능하고 혼합된 자극으로 생성이 가능하다. 이렇게 생성된 소리자극은 16 bit, 2 kHz의 샘플링으로 놀람 반사를 측정한다. 데이터 분석의 편의를 위해 놀람 반사 데이터는 실험 중 실시간으로 원하는 폴더에 텍스트 파일로 저장되고 실험이 종료된 후에는 데이터의 첨두치(peak-to-peak), GPIAS, 분산, trimmed mean 등의 빠른 계산 결과 값을 출력해 준다. 또한, 원하는 데이터 결과 값들은 Microsoft Excel로 반출(export)이 가능하도록 설계하였다. LabVIEW (National Instrument, Co. U.S.A.)를 이용하여 Fig. 3과 같은 사용자가 쉽게 접근 가능한 PC 디스플레이 화면 GUI를 구성하였다.

2.3 소리자극 설정 및 GPIAS 측정

Fig. 4.(a)는 주어진 소리자극을 도식화한 것으로서, 소리자극의 배경음은 기존 연구 결과에서 알려진 SD-rat (Sprague Dawley rat) 동물 이명 모델에서의 발생할 수 있는 이명과 비슷한 협대역 잡음으로 중심 주파수 16 kHz, 1/3옥타브 대역폭의 소리를 60 dB SPL (Sound Pressure Level)의 음압으로 설정하였고, 큰 펄스음은 백색잡음으로 무음간격이 인가된 100 msec 후 50 msec 동안 120 dB SPL로 삽입되도록 동일하게 설정하였다. 이때 전체 2초의 지속시간을 가지는 불연속 배경음에 각각 5%에 해당하는 시작과 끝 부분에 해닝 창을 적용하여 서서히 증가 및 감소시켜 배경음의 시작을 실험 동물이 잘 느끼지 못하도록 하였다. 이유는 배경음의 시작이 펄스적으로 갑자기 시작되면 주 자극펄스에 의한 놀람 반응에 영향을 줄 수 있기 때문이다. 이러한 no gap 및 gap 자극을 각각 30회씩 총 60회 반복하여 측정한다. 연속적인 배경음을 들려주는 경우에는 배경음 중간에 무작위로 무음간격을 삽입하여 마찬가지로 no gap 및 gap 자극을 각각 30회씩 총 60회 반복하여 측정한다. Gap 사전 자극에 의한 놀람반사의 억제 정도를 나타내는 GPIAS 값은

$$GPIAS = \frac{SR_{no\ gap} - SR_{gap}}{SR_{no\ gap}} \times 100 \quad (1)$$

와 같다. 여기서 $SR_{no\ gap}$ 과 SR_{gap} 은 각각 no gap 및 gap 자극을 주었을 때의 대표 놀람 반사 파형의 최대 최소 첨두치간 크기이다. GPIAS 측정 방법에 적용되는 조건 중에서 불연속적인 배경음의 소리자극인 경우 동물에게 가해지는 주 자극펄스 사이의 시간간격(inter-stimulus interval, ISI)이 있다. 기존의 무작위적 ISI 설정을 이용한 실험방법은 놀람 반사 이외의 움직임이 감지되는 문제점이 고려되어, 비 구속형 엔클로저 시스템에서 CR ISI(Conditional

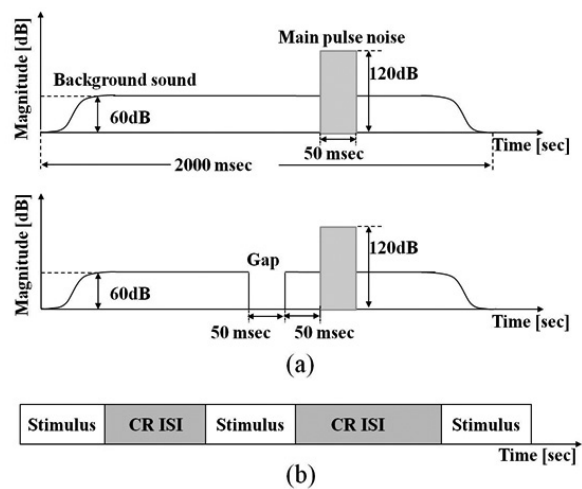


Fig. 4. Schematic view of (a) no gap, gap pulse pattern and (b) CR ISI.

Random ISI) 라는 방법을 본 실험에서는 사용하였다. CR ISI 방법은 동물의 움직임 감지를 통해 동물의 안정상태 판단하고 그 결과에 따라 무작위적 ISI를 주는 방법이다. 즉, Fig. 4.(b)와 같이 가속도 센서를 이용하여 동물의 움직임을 실시간 감지하여 일정 시간 동안 움직임이 없을 때 소리자극이 인가되도록 ISI를 설정한다. 본 실험에서는 3 sec 동안 동물의 움직임이 연속적으로 감지되지 않을 때 소리자극이 동물에게 가해지도록 하여 놀람 반사를 측정하도록 하였다.

3. 실험 결과 및 고찰

3.1 Histogram을 이용한 GPIAS 측정 결과

본 논문에서는 자극에 따른 놀람 반사 파형들을 샘플 포인트 단위로 평균으로 계산하는 기존의 GPIAS 측정방법이 아닌 Fig. 5와 같이 각 실험 동물의 no gap, gap 의 놀람 반사 데이터의 첨두치(peak-to-peak)를 히스토그램(histogram)으로 형성한 후, 적합한 분포 함수에 대한 최적 피팅 결과를 통해 식 (1)에 대입될 각 $SR_{no\ gap}$ 과 SR_{gap} 의 값을 얻어내어 GPIAS 값을 구하는 계산법을 사용하였다. 총 60회의 no gap 및 gap 자극에 대한 동물 놀람 반응 측정 신호의 첨두치들을 Fig. 5에 히스토그램 형식으로 나타내었다. Fig. 5의 결과에서 보듯이, 4마리의 SD-rat에서 모두 gap SR에서 gap 사전 자극에 의한 놀람 반응 억제가 나타났음을 확인할 수 있다. 또한, no gap SR 데이터군과 gap SR 데이터군의 유의확률(p value)이 $p < 0.05$ 로 통계적으로도 유의한 차이가 있음을 확인하였다. 측정된 GPIAS의 평균값은 $71.1 \pm 5.8\%$ 였으며, 이는 정상 SD-rat에 대한 기존 연구결과와 유사한 결과이다[12]. 이를 통해, 본 논문에서 구현된 시스템이 동물 이명검사용 GPIAS 측정 실험에 사용 가능함을 확인하였다.

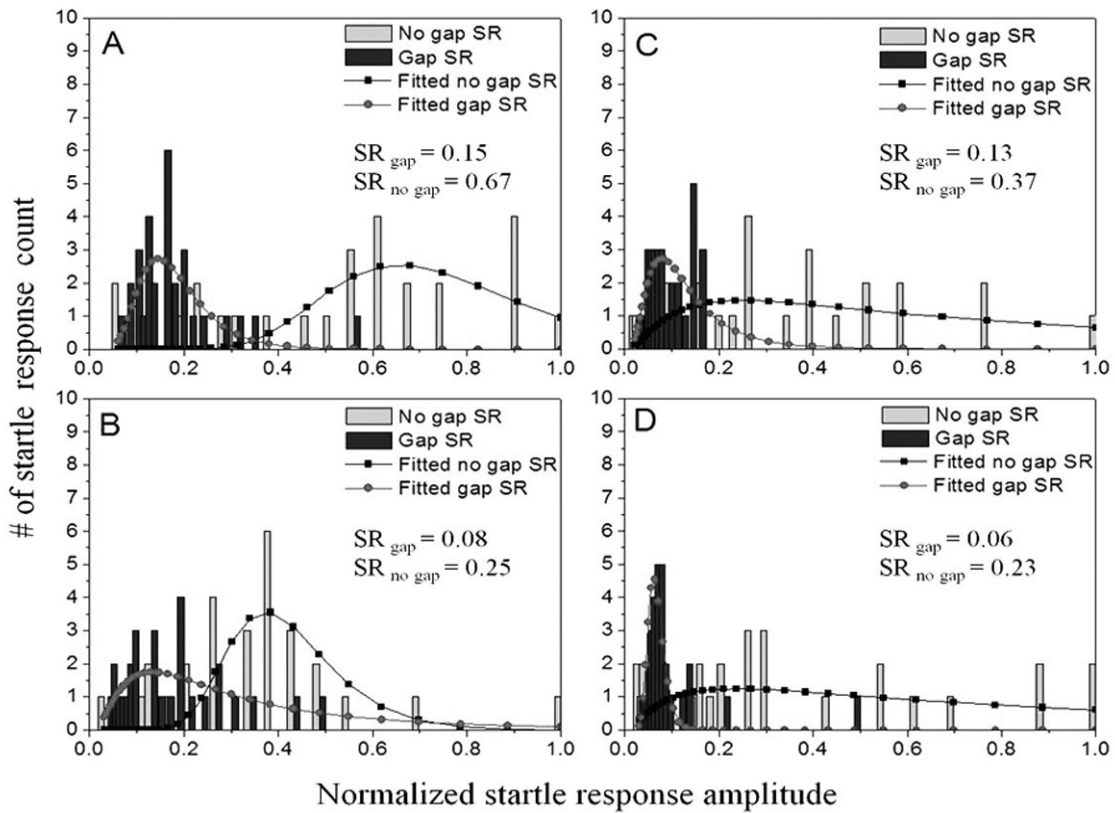


Fig. 5. Fitted startle response of no gap and gap stimuli for subject A, B, C, and D (BGS starting point time: 400 msec before gap).

3.2 배경음의 시작이 놀람 반응에 주는 영향

일반적으로 GPIAS 측정 실험은 ISI 설정을 포함하고 있는데 이것으로 인한 배경음의 시작 시점이 무음간격에 의한 놀람 반응억제에 끼치는 영향에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 따라서 배경음의 시작이 놀람 반응 억제에 영향을 주지 않음을 확증하여 본 연구를 통해 개발된 측정모델이 신뢰성을 가짐을 알아보고자 배경음의 길이가 다른 놀람 자극을 동물에게 들려주고 결과를 비교하였다. 무음간격은 배경음이 인가된 300, 400, 500, 600, 1200 msec 후 50 msec 동안 삽입하였고, 연속적인 배경음이 나올 때는 무작위로 50 msec 동안 삽입되었다. 총 4마리의 정상 SD-rat에 총 60번의 no gap pulse와 gap pulse를 50%의 확률이 되도록 무음 간격을 삽입된 소리자극을 주어 배경음 시작 시점에 따른 GPIAS 측정값 변화를 비교하였다. 무음간격 전 배경음 지속 시간을 300, 400, 500, 600, 1200 msec로 하는 불연속 배경음과 연속 배경음으로 설정하여 실험한 결과, GPIAS 측정값의 평균치는 각각 57.6% (300 msec), 71.1% (400 msec), 59.3% (500 msec), 60.9% (600 msec), 73.5% (1200 msec), 63.3% (continuous BGS) 로 측정되었고, Fig. 6에 그래프로 나타내었다. 다양한 배경음의 길이에 대한 놀람 자극을 동물에게 들려주고 결과를 비교한 결과 그래프의 경향성은 보이지 않았다. 따라서 무음 간격 전 300 msec 이상의 배경음

을 지속하는 경우에는 배경음의 시작 시점이 무음간격에 의한 놀람 반응 억제율인 GPIAS에 미치는 영향에 있어 유의한 차이를 일으키지 않음을 확인하였다.

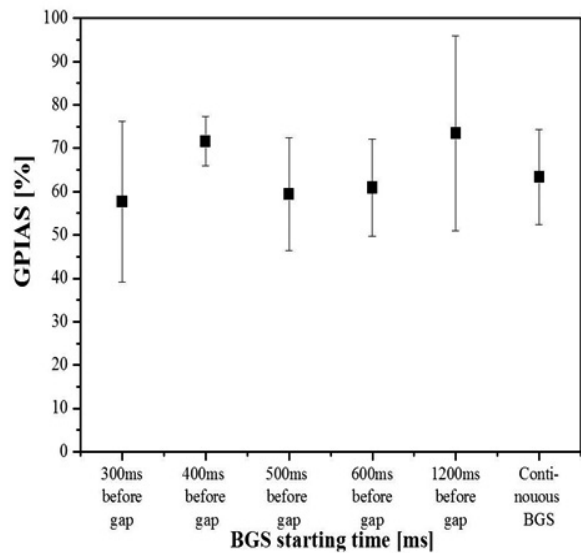


Fig. 6. Averaged results of GPIAS values for 4 according to the starting point time before the gap occurrence (300, 400, 500, 600, 1200 msec and continuous BGS, N=4).

4. 결론

본 논문에서는 최근 활발히 연구되고 있는 객관적 이명 검사 방법 중에서 Turner 등이 제안한 GPIAS라는 소리 자극 방식에 따른 동물 놀람반응을 측정하여 이명의 유무를 객관적으로 검사하는 방식에서 구속형 엔클로저의 문제점을 해결할 수 있는 비 구속형 엔클로저를 이용한 GPIAS 측정 시스템을 설계 및 구현하였다. 구현된 시스템을 이용한 정상 SD-rat 동물 놀람 반응 실험을 통해 GPIAS 측정 성능을 확인하였다. 또한 구현된 시스템을 이용하여 배경음의 시작 시점이 무음간격에 의한 놀람 반응억제에 끼치는 영향 대하여 알아보고자 배경음의 길이를 다르게 하여 놀람 자극을 동물에게 들려주고 결과를 비교했을 때, 무음간격 전 300 msec 이상의 배경음의 시작점은 GPIAS에 유의한 영향을 미치지 않음을 확인하였다. 본 연구 결과를 바탕으로, 향후 사람에게 사람에게 적용을 위한 GPIAS 방법을 기반으로 한 객관적 이명검사 방법에도 활용될 것으로 기대된다.

감사의 글

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) (2012K1A4A3053142)의 지원을 받아 수행하였음.

REFERENCES

- [1] S. H. Jeong, S. H. Kang, Z. N. Lee, B. J. Kang, and H. D. Rim, "Review of psychiatric approaches to tinnitus", *J Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry*, Vol. 3, No. 2, 1997.
- [2] J. G. Turner, T. J. Brozoski, C. A. Bauer, J. L. Parrish, K. Myers, L. F. Hughes, and D. M. Caspary, "Gap detection deficits in rats with tinnitus: A potential novel screening tool", *Behavioral Neuroscience*, Vol. 120, No. 1, pp. 188-195, 2006.
- [3] L. Edward, H. H. Sarah, and L. A. Brian, "The gap-startle paradigm for tinnitus screening in animal models: Limitations and optimization", *Hearing Research*, Vol. 295, pp.150-160, 2013.
- [4] C. A. Baeuer, "Animal model of tinnitus." *Otolaryngol. Clin. North Am.*, Vol. 36, No. 2, pp. 267-285, 2003.
- [5] N. R. Swerdlow, M. A. Geyer, and D. L. Braff, "Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges", *Psychopharmacology*, Vol. 156, pp. 194-215, 2001.
- [6] M. Fendt, L. Li, and J. S. Yeomans, "Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex", *Psychopharmacology*, Vol. 156, pp. 216-224, 2001.
- [7] L. Li, Y. Du, N. Li, X. Wu, and Y. Wu "Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats", *Neurosci. Biobehav. Rev.*, Vol. 33, pp. 1157-1167, 2009.
- [8] J. H. Chen, C. R. Watson, Jr., and R. L. Seaman, "Apparatus to detect limb components of startle in rat", *Engineering in Medicine and Biology Society, 1992 14th Annual International Conference of the IEEE*, Vol. 4, No. 14, pp. 1440-1441, 1992.
- [9] D. M. Green and T. G. Forrest, "Temporal gaps in noise and sinusoids", *Journal of the Acoustical Society of America*, Vol. 86, pp. 961-970, 1989.
- [10] P. J. Jastreboff, J. Brennan, J. K. Coleman, and C. T. Sasaki, "Phantom auditory sensation in rats: an animal model for tinnitus", *Behavioral Neuroscience*, Vol. 102, pp. 811-822, 1988.
- [11] M. Koch and H. U. Schnitzler, "The acoustic startle response in rats: Circuits mediating evocation, inhibition and potentiation", *Behavioral Brain Research*, Vol. 89, pp. 35-49, 1997.
- [12] A. Denga, J. Lua, and W. Sun, "Temporal processing in inferior colliculus and auditory cortex affected by high doses of salicylate", *Brain Research*, Vol. 1344, pp. 96-103, 2010.
- [13] G. D. Lee, J. W. Lee, B. S. Song, S. H. Lee, J. H. Cho, and M. N. Kim, "Design and implementation of a control lable white noise generator for tinnitus therapy", *J. Sensor Sci. & Tech.*, Vol. 13, No. 1, pp. 12-19, 2004.
- [14] S. Y. Bae and S. H. Yi, "Driving information system of bicycle by using 3-axis acceleration sensor", *J. Sensor Sci. & Tech.*, Vol. 21, No. 3, pp. 198-203, 2012.
- [15] J. Y. Yoo, G. C. Park, A. Y. Jeon, C. H. Kim, Y. J. Kim, J. H. Ro, and G. R. Jeon, "Wireless vibration measurement system using a 3-axial accelerometer sensor", *J. Sensor Sci. & Tech.*, Vol. 20, No. 2, pp. 131-136, 2011.