THE JOURNAL OF KOREAN INSTITUTE OF ELECTROMAGNETIC ENGINEERING AND SCIENCE. 2016 May; 27(5), 482～485.

http://dx.doi.org/10.5515/KJKIEES.2016.27.5.482
ISSN 1226-3133 (Print) · ISSN 2288-226X (Online)

구형파 변조된 경두개 자기자극을 이용한 쥐의 감각피질 자극실험

Mouse Somatosensory Cortex Stimulation Using Pulse Modulated Transcranial Magnetic Stimulation

선석규 · 서태윤 · 허여울* · 조제원* · 권영우

Sukkyu Sun · Taeyoon Seo · Yeowool Huh* · Jeiwon Cho* · Youngwoo Kwon

요 약

본 논문에서는 쥐 뇌의 감각 피질을 자극하기 위해 변조신호를 이용하여 경두개 자기자극(TMS) 동물실험을 수행하였다. 제안한 TMS 시스템은 인버터, 변압기, 커패시터, 가변 인덕터, 자극 코일로 구성되어 쥐 뇌의 감각피질에 약 1.5 mT의 자기장이 생기도록 시스템을 설계하였다. 자극 신호는 구형파 변조되었으며, 반송 주파수는 85～91 kHz의 범위로 변화시키며, 자극 효과를 관찰하였다. 자극 결과 반송 주파수가 89 kHz 미만일 때에는 자극의 효과를 볼 수 없었고, 반송 주파수가 89 kHz 이상일 때에는 압력 자극에 반응하는 역치 값이 낮아지는 효과를 볼 수 있었다.

Abstract

In this work, a transcranial magnetic stimulation(TMS) experiment on animals is performed to stimulate the brain cortex of the mouse using modulated signals. The proposed TMS system is composed of the inverter, transformer, capacitor, variable inductor, and stimulation coil to generate 1.5 mT magnetic field in the brain cortex of the mouse. The stimulation signal is modulated to square wave where the carrier frequency is swept from 85 to 91 kHz to investigate the stimulation effect. The experimental result shows that when the carrier frequency of the stimulation signal is lower than 89 kHz, the reaction of the mouse does not change while the stimulation signal which has the carrier frequency higher than 89 kHz results in decreasing the threshold of the stimulus for the pressure.

Key words: Transcranial Magnetic Stimulation(TMS), Brain Stimulation, intermittent Theta Burst Stimulation(iTBS), Pulse Modulated Transcranial Magnetic Stimulation

Ⅰ. 서 론

최근 뇌기능회로 기반의 비약물적 뇌기능 조절기술의 수요가 증가하고 있다. 특히, 뇌기능회로가 상세히 규명된 파킨슨씨병과 몇몇 운동성 뇌 질환의 경우에는 뇌 자극 치료법의 효과가 증명되어 그 수요가 증가하고 있다.

뇌 자극 치료법은 크게 침습적인 방법과 비침습적인 방법으로 나뉜다. 대표적 침습적인 방법인 뇌심부자극법(DBS: Deep Brain Stimulation)은 효용성, 휴대성, 안전성 등으로 2002년 FDA의 승인을 받았으나, 뇌 안에 자극장치를 심어야 하므로 수술에 대한 부담이 있다. 비침습적인 방법 중 반복 경두개 자기자극(rTMS: repetitive Tran-

「이 논문은 2015년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2013R1A2A1A05006502, 2015M3C7A1028393).」
서울대학교 전기 · 정보공학부(Department of Electrical and Computer Engineering, Seoul National University)
*한국과학기술연구원 신경과학연구단 (Department of Radio Science & Engineering, Korea Institute of Science and Technology)
· Manuscript received February 29, 2016 ; Revised May 16, 2016 ; Accepted May 18, 2016. (ID No. 20160229-022)
· Corresponding Author: Youngwoo Kwon (e-mail: ykwon@snu.ac.kr)

ⓒ Copyright The Korean Institute of Electromagnetic Engineering and Science. All Rights Reserved.

scranial Magnetic Stimulation)은 2008년에 우울증 환자의 치료에 대해 FDA의 승인을 받았다. 하지만 생리학적으로 뇌와 연관된 확실한 기전은 밝혀지지 않았다[1]. 뇌 질환의 효과적인 치료를 위한 뇌자극과 뇌 신경회로망의 기전연구에 대한 필요성이 증가하고 있다.

비침습적인 방법의 경두개 자기자극은 머리표면 위의 자극 코일에 1 ms 이하의 펄스전류를 이용해 자극한다. 자극 코일에 전류가 흐를 때 발생하는 자기장은 두개골을 통과하여 신경세포에서 유도전류를 발생시켜 운동신경의 흥분 또는 억제 효과를 나타내는 것으로 알려졌다. 기존의 TMS 시스템은 자극에 필요한 유도전류를 얻기 위해 수 테슬라(*T*)의 자기장을 이용하며, 이를 위해 큰 전류를 발생시킬 수 있는 회로가 필요했다. 일반적인 경두개 자기자극 시스템에서 펄스 전류의 주파수 변화는 불가능하거나 제한적이어서 자극 신호의 종류에 따른 뇌 자극효과의 연구는 부족한 상황이다. 본 논문에서는 기존의 충전/방전 회로가 아닌 인버터 회로와 가변 인덕터를 사용하여 펄스 변조된 자극신호의 반송 주파수를 손쉽게 조절할 수 있게 하였다. 제안된 자극 시스템으로 적은 소비전력과 자극에 효과적인 자극 신호를 찾고자 한다.

Ⅱ. 자극 시스템

2-1 시스템의 구성

본 논문에서 제안하는 자기 자극 시스템은 그림 1과 같이 인버터, 변압기, 커패시터, 가변 인덕터, 자극 코일로 구성된다. 인버터는 직류 신호를 교류 신호로 전환해주는 일반적인 단상 풀브리지 인버터를 사용하였다. 인버터의 출력 신호가 구형파 전압으로 85~91 kHz의 주파수에서 50 %의 듀티 사이클을 갖도록 조절하였다. 변압기는 인버터의 출력 신호를 추가적인 소모전력 없이 고전압·저전류에서 저전압·고전류로 자극 코일에 전달한다.

2-2 가변 인덕터

커패시터와 자극 코일은 대역 통과 여파기를 구성하며, 두 소자의 커패시턴스와 인덕턴스로 공진 주파수가 결정된다. 반송 주파수 변화에 따른 자극효과를 확인하기 위해서는 인버터의 제어 신호를 조절하여 출력 신호의 주파수를 조절해야 한다. 이때, 인버터에서 공급되는 자극 신호의 주파수와 대역 통과 여파기의 공진주파수가 일치하지 않으면 반사손실이 발생하므로 여파기 공진주파수의 조절이 필요하다. 공진 주파수 조절을 위한 리액턴스 값을 조절하는 장치를 설계하였다. 상용의 가변 커패시터는 커패시턴스의 조절범위와 삽입손실이 큰 문제로 사용이 어려워 다른 방법을 이용하였다. 그림 2에서 연산 증폭기와 저항을 이용한 자이레이터의 한쪽 로드에 커패시터를 달아 커패시터를 인덕터로 변환시키는 것으로 가변 인덕터를 설계하였다[2]. 가변 인덕터의 입력 임피던스는 아래 수식으로 표현할 수 있다.

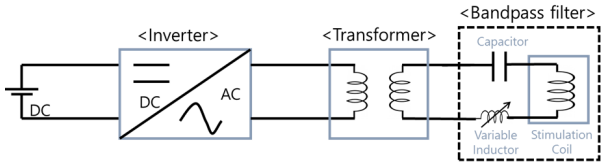


그림 1. 경두개 자기자극 시스템 구성도
Fig. 1. Block diagram of transcranial magnetic stimulation system for mice.

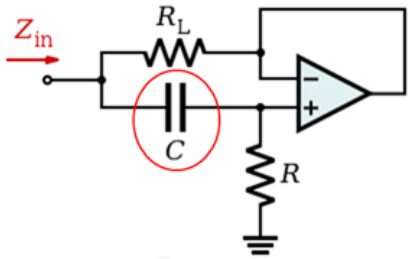


그림 2. 가변 인덕터 회로도
Fig. 2. Schematic of tunable inductor.

$$Z_{input} = (R_L + j\omega R_L RC) // \left(R + \frac{1}{j\omega C}\right) \cong R_L + j\omega R_L RC \quad (1)$$

여기서 R_L이 R보다 매우 클 경우 오른쪽 항을 무시하여 근사할 수 있다. 입력 임피던스의 저항은 R_L로 결정되며, 인덕턴스는 부하에 있는 C와 R_L 그리고 가변 저항 R로 계산된다. 가변 인덕터의 삽입손실을 작게 하려고 R_L은 0.5 Ω으로, C는 47 nF로 하였으며, 가변저항 R을 70 Ω에서 240 Ω으로 조절하여 가변 인덕턴스를 구현하였다.

표 1. 가변저항 변화에 따른 인덕턴스와 공진 주파수
Table 1. Resonant frequency and inductance range.

가변저항(Ω)	가변 인덕턴스(μH)	공진 주파수(kHz)
70	1.9	91
100	2.6	90
140	3.3	89
160	4	88
200	4.8	87
220	5.6	86
240	6.4	85

자극 시스템 대역통과 여파기의 공진 주파수가 91 kHz일 때, 가변저항 R을 조절하여 얻은 가변 인덕턴스와 이때의 공진 주파수를 표 1에서 확인할 수 있다.

2-3 자극코일 및 지지대

자기장 발생을 위한 자극 코일을 설계해야 한다. 그림 1에서처럼 자극 코일은 인덕터로 표현되는 자기장을 발생하는 구조이다. 본 논문에서는 자기장을 극대화하기 위해 솔레노이드 구조를 사용하였다. 실험동물의 움직임에 제한을 주지 않게 자극 신호를 인가할 수 있도록 코일은 가볍고 자유롭게 움직일 수 있는 전선을 사용하였으며, 고정된 피질의 자극을 위해 코일을 고정할 수 있는 지지대를 사용하였다. 지지대는 그림 3(a), (c)와 같이 하판과 상판으로 이루어졌으며, 그림 3(b)와 같이 하판을 시멘트와 나사를 이용해 우뇌 감각피질 부위의 두개골에 부착한다. 지지대 하판 위에 상판을 꽂고, 전선을 감아서 자극한다. 지지대는 쥐가 견딜 수 있도록 가벼운 플라스틱 재질을 사용하였다. 자극 코일은 그림 3(d)와 같으며, 지름은 4 mm, 높이는 10 mm로서 에나멜 코팅으로 절연된 전선을 105번 감았으며, 변압기에서 공급되는 전류는 0.8A로 코일에서 2 mm 떨어진 쥐 뇌의 감각피질에 약 1.5 mT의 자기장이 도달할 수 있도록 하였다. 지지대와 코일을 합한 무게는 3 g 정도로 쥐의 행동에는 무리가 없었다. 지지대는 쥐 우뇌의 감각피질 윗부분에 고정하여 자극코일을 감았다. 자극 코일은 대역 통과 필터와 가변 인덕터 사이에 그림 4와 같이 위치한다. 자극 코일과 지지대는 쥐의 머리에 고정되어 있으며, 전체 시스템과 전선으로 연결되어 있다.

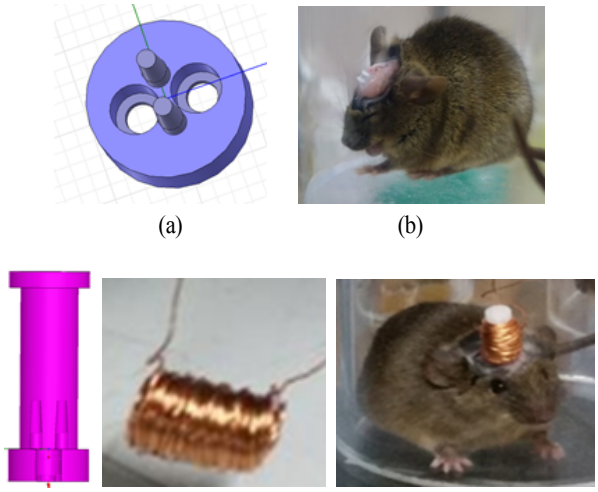


그림 3. (a) 지지대 하판, (b) 하판 고정된 사진, (c) 지지대 상판, (d) 자극 코일, (e) 지지대와 코일이 장착된 사진
Fig. 3. (a) Lower side fixture, (b) mouse with lower side fixture, (c) upper side fixture, (d) stimulation coil, (e) mouse with fixture and coil.

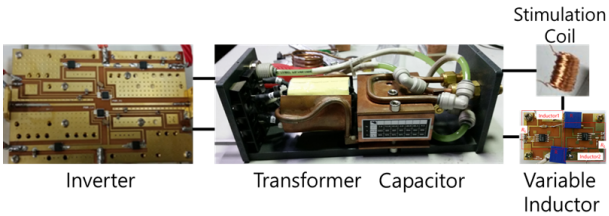


그림 4. 뇌 자극 시스템 회로 사진
Fig. 4. Photograph of brain stimulation system.

Ⅲ. 압력 자극 실험

TBS(Theta Burst Stimulation)는 최근에 많은 관심을 받는 TMS 자극신호 프로토콜 중 하나로서 cTBS(continuous TBS) 자극으로 사람의 대뇌 운동 피질을 자극할 경우, 운동 유발전위를 감소시켜 자극에 대한 반응 시간이 길어진다는 연구결과가 있다[3]. iTBS(intermittent TBS) 자극 파형으로 대뇌 운동 피질을 자극할 경우 cTBS 자극과는 반대의 효과가 있으나, 행동 실험적으로 검증한 연구는 아직 발표되지 않고 있다. 본 논문에서는 iTBS 프로토콜을

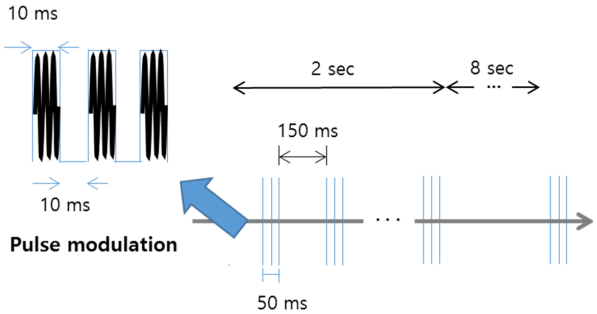


그림 5. iTBS 프로토콜과 펄스 모듈레이션
Fig. 5. iTBS protocol and pulse modulation.

사용하여 감각피질을 자극해 행동 실험적으로 압력자극에 대해 빠른 반응을 확인하고자 한다.

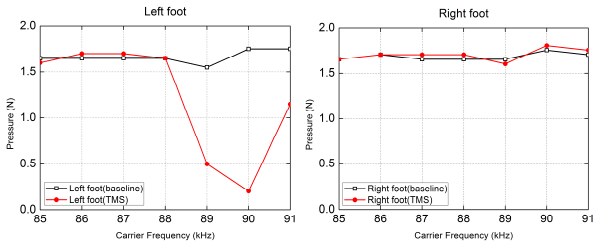
iTBS 프로토콜은 그림 5와 같이 2초의 자극기와 8초의 휴식기로 구성되어진다. 자극기 동안에는 50 밀리 초 동안 3번의 구형파가 200 밀리 초 단위로 반복된다. 기존의 iTBS는 1 ms 이하의 펄스 전류를 사용하는 반면, 본 논문에서는 10밀리 초 동안 85~91 kHz의 고주파를 펄스 변조와 같은 형태로 사용하여 주파수 특성을 보고자 하였다.

iTBS 자극의 효과는 압력 자극 실험을 이용해 검증했다. 코일 지지대를 우뇌 감각피질에 고정한 후, 코일을 실험동물에 부착하고, 약 1시간 반 동안 기다려 실험동물이 코일의 무게에 적응하기 위한 충분한 시간을 주었다. iTBS 자극시간은 30분이다. 실험동물의 발밑에 압력을 감지하는 탐침으로 압력 자극을 주었을 때 자극용 침에서 발을 뗐을 때 힘의 크기를 양발에서 측정하였다.

Ⅳ. 자극실험 결과

그림 6을 보면 압력 자극의 초기 역치 값(baseline)은 1.6N 정도로 일정하게 형성되어 있다. 85~88 kHz의 반송 주파수를 가진 iTBS 자극에서는 역치의 변화가 나타나지 않았으며, 89 kHz 이상의 반송 주파수를 가진 iTBS 자극에서는 쥐의 왼발에서 역치 감소 효과가 나타났다. 우뇌 감각피질 자극으로 왼발이 자극에 민감하게 반응하는 것을 확인할 수 있었다.

Ⅴ. 결 론



(a) 왼쪽 발 (b) 오른쪽 발
(a) Left foot (b) Right foot

그림 6. 반송 주파수 변화에 따른 압력 자극의 역치
Fig. 6. Threshold variation according to the change of carrier frequency.

제안된 쥐 실험용 자기자극 시스템을 이용하여 뇌 자극 실험을 수행하였다. 자극 신호는 변조된 구형파 iTBS 프로토콜을 사용하였으며, 가변 인덕터는 자극 코일에서 반사손실 없이 전달하도록 조절하였다. 89 kHz 이상의 반송 주파수에서는 압력 자극에 대한 역치 값이 낮아지며, 88 kHz 이하에서는 자극의 효과가 나타나지 않았다.

제안한 자극 시스템을 이용하여 기존의 뇌 자극 시스템보다 높은 주파수의 신호를 변조하여 자극효과를 얻을 수 있었다. 자극 신호의 변조와 주파수를 높여 기존에 없던 새로운 자극 신호를 제안하였으며, 제안된 신호는 뇌 자극의 새로운 변수로 작용하였다. 새로운 자극 신호를 바탕으로 뇌 신경회로망의 분석 및 의료기기, 치료법 등에 있어 융합연구의 발전을 기대한다.

References

[1] 정용안, 유이령, 강봉주, 채정호, 이혜원, 문현진, 김성훈, 손혜선, 정수교, "치료 저항성 우울증 환자에서 반복적 경두개 자기자극 후 국소뇌혈류 변화", 핵의학분자영상, vol. 41, no. 1, pp. 9-15, 2007년.

[2] D. F. Berndt, S. C. D. Roy, "Inductor simulation with a single unity gain amplifier", *IEEE Journal of Solid State Circuits*, vol. SC-4, pp. 161-162, June 1969.

[3] Y. Huang, M. J. Edwards, E. Rounis, K. P. Bhatia, and J. C. Rothwell, "Theta burst stimulation of the human motor cortex" *Neuron*, vol. 45, pp. 201-206, Jan. 2005.